

**LES SEQUELLES OROFACIALES CHEZ L'ENFANT  
APRES UNE PRISE EN CHARGE EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*Présentée  
et soutenue publiquement par :*

**Monsieur Pierre-Marie GALLOUEDEC**

Né le 29 avril 1983

*Le 27 octobre 2010, devant le jury ci-dessous :*

*Président :* Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

*Directeur :* Mademoiselle le Docteur Elisabeth ROY

*Assesseur :* Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

*Assesseur :* Madame le Docteur Nadège CORRADINI

**Par délibération en date du 6 décembre 1972, le conseil de la faculté de Chirurgie dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.**

# SOMMAIRE

<b>Table des abréviations .....</b>	<b>6</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Les cancers de l'enfant.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Epidémiologie .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Facteurs de risque .....</b>	<b>9</b>
<b>1.3. Affections hématologiques malignes.....</b>	<b>10</b>
1.3.1. Leucémies.....	10
1.3.1.1. Leucémies Aigües Lymphoblastiques.....	10
1.3.1.2. Leucémies Aigües Myéloblastiques .....	11
1.3.1.3. Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique Juvénile.....	13
1.3.2. Lymphomes .....	14
1.3.2.1. Lymphomes malins Non Hodgkiniens.....	15
1.3.2.2. Maladie de Hodgkin .....	17
<b>1.4. Tumeurs malignes.....</b>	<b>18</b>
1.4.1. Tumeurs du Système Nerveux Central.....	18
1.4.2. Tumeurs du Système Nerveux Sympathique : neuroblastomes.....	20
1.4.3. Tumeurs de blastème .....	23
1.4.4. Tumeurs osseuses primitives malignes.....	25
1.4.5. Sarcomes des tissus mous .....	27
1.4.6. Tumeurs rares de la tête et du cou .....	29
1.4.7. Autres tumeurs .....	30
<b>2. Les traitements et leurs indications .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1. Chimiothérapie.....</b>	<b>31</b>
2.1.1. Principes de la chimiothérapie.....	32
2.1.2. Classification et indications des drogues les plus courantes .....	34
2.1.2.1. Agents phase-spécifiques du cycle cellulaire .....	34
2.1.2.1.1. Antimétabolites .....	34
2.1.2.1.2. Dérivés de plantes .....	35
2.1.2.2. Agents phase-nonspécifiques du cycle cellulaire .....	36
2.1.2.2.1. Agents alkylants et platinants.....	36
2.1.2.2.2. Antibiotiques antitumoraux.....	37
2.1.2.2.3. Agents divers .....	38
2.1.2.2.4. Agents antiangiogéniques.....	39
2.1.3. Protocoles d'association des drogues.....	39
<b>2.2. Radiothérapie .....</b>	<b>40</b>
2.2.1. Principes de la radiothérapie .....	40
2.2.2. Méthodes .....	41
2.2.2.1. Radiothérapie externe ou téléthérapie .....	41
2.2.2.2. Radiothérapie interne ou curiethérapie.....	42
2.2.3. Indications.....	43
2.2.4. Perspectives .....	44
2.2.4.1. Radiothérapie conformationnelle .....	44
2.2.4.2. Radiochirurgie stéréotaxique.....	45
2.2.4.3. Protonthérapie.....	46
2.2.4.4. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (tomothérapie, RapidARC*).....	47
<b>2.3. Chirurgie carcinologique .....</b>	<b>49</b>
2.3.1. Indications.....	49

2.3.2. Techniques.....	50
<b>2.4. Greffe de moelle osseuse.....</b>	<b>51</b>
2.4.1. Allogreffe .....	51
2.4.2. Autogreffe.....	52
<b>3. Les séquelles orofaciales et les conséquences pratiques pour l'odontologiste.....</b>	<b>54</b>
<b>3.1. Le tissu osseux.....</b>	<b>55</b>
3.1.1. Rappels .....	55
3.1.2. Séquelles .....	57
3.1.2.1. Sur les cellules osseuses .....	57
3.1.2.2. Sur le tissu osseux.....	57
3.1.2.3. Facteurs favorisants .....	58
3.1.3. Prise en charge .....	59
3.1.3.1. Prévention.....	59
3.1.3.2. Conditions d'intervention .....	60
<b>3.2. La croissance orofaciale .....</b>	<b>61</b>
3.2.1. Rappels.....	61
3.2.1.1. Embryologie.....	61
3.2.1.2. Croissance crâniofaciale .....	62
3.2.1.3. Croissance mandibulaire.....	63
3.2.1.4. Contraintes exercées sur la croissance crâniofaciale .....	64
3.2.2. Séquelles.....	65
3.2.2.1. Radiothérapie combinée à la chimiothérapie .....	65
3.2.2.1.1. Facteurs de risques.....	65
3.2.2.1.2. Effets histologiques.....	65
3.2.2.1.3. Conséquences céphalométriques .....	66
3.2.2.2. Chimiothérapie seule .....	68
3.2.2.3. Chirurgie crâniofaciale .....	68
3.2.3. Prise en charge .....	69
3.2.3.1. Orthopédie dentofaciale .....	69
3.2.3.2. Chirurgie.....	71
<b>3.3. L'organe dentaire et la dentition .....</b>	<b>72</b>
3.3.1. Rappels.....	72
3.3.1.1. Formation du germe dentaire .....	72
3.3.1.2. Différentiation cellulaire et synthèse des constituants de la dent.....	73
3.3.1.3. Histologie dentaire et chronologie de la dentition .....	75
3.3.2. Séquelles.....	77
3.3.2.1. Facteurs de risques .....	78
3.3.2.2. Agénésies.....	78
3.3.2.3. Microdonties .....	80
3.3.2.4. Anomalies de structure .....	82
3.3.2.4.1. Au niveau de l'émail.....	82
3.3.2.4.2. Au niveau de la dentine.....	82
3.3.2.4.3. Dyschromies.....	83
3.3.2.4.4. Taurodontisme .....	84
3.3.2.5. Anomalies radiculaires.....	86
3.3.2.6. Susceptibilité à la carie.....	88
3.3.3. Prise en charge .....	90
3.3.3.1. Prévention.....	90
3.3.3.2. Implantologie.....	90
3.3.3.2.1. Délais avant la mise en place d'implants .....	90
3.3.3.2.2. Particularités de la chirurgie implantaire dans un os irradié et en croissance .....	91
3.3.3.2.3. Perspectives .....	93
<b>3.4. Les glandes salivaires.....</b>	<b>94</b>
3.4.1. Rappels .....	94
3.4.2. Séquelles .....	95

3.4.2.1.	De la radiothérapie.....	95
3.4.2.2.	De la chimiothérapie .....	96
3.4.3.	Prise en charge .....	97
3.4.3.1.	Prévention.....	97
3.4.3.2.	Soins.....	98
3.4.3.3.	Perspectives .....	98
<b>3.5.</b>	<b>Les muqueuses et les muscles.....</b>	<b>99</b>
3.5.1.	Rappels .....	99
3.5.1.1.	Les muqueuses.....	99
3.5.1.2.	Les muscles.....	100
3.5.2.	Séquelles .....	101
3.5.2.1.	Effets histologiques.....	101
3.5.2.2.	Conséquences spécifiques et prise en charge .....	101
3.5.2.2.1.	Trismus .....	101
3.5.2.2.1.1.	Description .....	101
3.5.2.2.1.2.	Prise en charge.....	103
3.5.2.2.2.	Parodontites et radiomucites tardives.....	103
3.5.2.2.2.1.	Description .....	103
3.5.2.2.2.2.	Prise en charge.....	105
3.5.2.2.3.	Agueusie.....	105
3.5.2.2.3.1.	Description .....	105
3.5.2.2.3.2.	Prise en charge.....	106
<b>4.</b>	<b>Tableau récapitulatif des principales séquelles orofaciales des thérapies antinéoplasiques chez l'enfant et leur prise en charge.....</b>	<b>107</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>108</b>
	<b>Références bibliographiques : .....</b>	<b>109</b>

## **Table des abréviations**

- DDS : Dents De Sagesse
- ICT : Irradiation Corporelle Totale
- IRM : Imagerie à Résonance Magnétique
- IV : Intra-Veineux
- LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique
- LAM : Leucémie Aigüe Myéloblastique
- LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
- LMMCJ : Leucémie Myéo-Monocytaire Chronique Juvénile
- MSS : Muscle Strié Squelettique
- ODF : Orthodontie Dento-Faciale
- ONM : OstéoNécrose des Maxillaires
- RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
- SNC : Système Nerveux Central
- SNS : Système Nerveux Sympathique

## Introduction

Les cancers de l'enfant représentent une faible proportion de la totalité des cancers. Néanmoins ils constituent dans les pays industrialisés la deuxième cause de mortalité infantile après les accidents.

Ces cancers sont particuliers car ils atteignent un organisme en croissance. Les tissus sont alors plus sensibles à la nocivité des traitements et sont susceptibles d'engendrer des anomalies à long terme.

De grands progrès ont été accomplis en terme de soins antinéoplasiques et, ainsi, le taux de survie a largement augmenté. Les moyens diagnostiques devenus également de plus en plus performants permettent une détection d'autant plus précoce et un traitement efficace.

De ce fait, l'odontologiste peut rencontrer de plus en plus souvent dans son exercice quotidien des enfants guéris ou en voie de guérison. Cela implique la connaissance de ces pathologies, des risques récurrents, des traitements mis en œuvre et de leurs conséquences sur les décisions thérapeutiques odontologiques.

# 1. Les cancers de l'enfant

## 1.1. Epidémiologie

En France, comme dans les autres pays industrialisés, un cancer atteint environ 1 enfant sur 500 avant l'âge de 15 ans. 1700 nouveaux cas de cancers pédiatriques sont recensés chaque année par le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) et le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RTNSE) (Sommelet et coll., 2009).

Ces cancers correspondent à environ 0,5% des 320 000 nouveaux cas de cancers diagnostiqués chaque année dans l'ensemble de la population française, tous âges confondus (Belot et coll., 2008). Les cancers de l'enfant constituent néanmoins la deuxième cause de mortalité entre 1 et 14 ans après les accidents, avec 20% des décès (Haut comité de la Santé Publique, 1977)

Les cancers les plus fréquents sont les leucémies (30,2%), les tumeurs du système nerveux central (21,8%) et les lymphomes (12,4%). Le sex ratio des cancers est de 1,2 garçons pour une fille mais les tumeurs germinales et épithéliales prédominent chez les filles (Desandes et coll., 2004).

Le taux d'incidence varie avec l'âge : la moitié des cancers de l'enfant apparaît avant l'âge de 5 ans. Les tumeurs embryonnaires et les leucémies sont particulièrement précoces alors que les lymphomes, les tumeurs osseuses et les tumeurs épithéliales surviennent en majorité après 5 ans (Sommelet et coll., 2009).

## 1.2. Facteurs de risque

Deux grands groupes de facteurs de risque ont été mis en évidence : les facteurs de risque génétiques et les facteurs de risque environnementaux. Ces facteurs de risques ne sont toutefois retrouvés que dans moins de 5% des cas de cancers pédiatriques (Sommelet et coll., 2009).

NAROD et ses collaborateurs (1991) ont estimé que 4,2% des enfants ayant un cancer pouvaient être porteurs d'une prédisposition génétique. Mais au regard des nouvelles connaissances en prédispositions génétiques, leur fréquence a pu être sous évaluée (Sommelet et coll., 2009)

Le facteur héréditaire a une part plus ou moins importante dans certaines tumeurs de l'enfant. Par exemple, 37,2% des rétinoblastomes, 7,2% des néphroblastomes et 2,6% des leucémies apparaissent chez des enfants porteurs d'une prédisposition génétique (Narod et coll., 1991). Par ailleurs, les enfants atteints de trisomie 21 ont 20 fois plus de risque de développer une leucémie que la population générale (Satge et coll., 1998).

Les facteurs de risque environnementaux sont nombreux et évoluent sans cesse avec de nouveaux produits et technologies qui modifient en permanence le milieu de croissance de l'embryon, du fœtus, du nourrisson et de l'enfant. Les facteurs maternels reproductifs, les caractéristiques périnatales, les facteurs de risque infectieux et immuno-allergiques, les radiations ionisantes et non ionisantes, l'exposition aux pesticides, le tabagisme passif, l'alimentation maternelle, la consommation d'alcool et de drogues, le benzène, les hydrocarbures polycycliques, la pollution atmosphérique et les facteurs iatrogènes peuvent entraîner l'apparition de cancers pédiatriques (Sommelet et coll., 2009).

## 1.3. Affections hématologiques malignes

Les hémopathies malignes représentent environ 40% de la totalité des cancers avant l'âge de 15 ans. L'Intercultural Cancer Council (conseil interculturel du cancer) individualise 2 groupes : « les leucémies et syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques », d'une part, et « les lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux » d'autre part (Sommelet et coll., 2009).

### 1.3.1. Leucémies

#### 1.3.1.1. Leucémies Aigües Lymphoblastiques

Les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations clonales développées à partir d'une cellule lymphoïde bloquée à un stade précoce de sa différenciation. Elles représentent les formes les plus courantes de leucémies chez l'enfant et correspondent à environ 80% des leucémies aigües (Guerin, 1999).

Elles sont observées principalement entre l'âge de 2 et 5 ans (Sandler et coll., 1994).

Les manifestations cliniques des LAL de l'enfant sont en rapport avec la prolifération de cellules lymphoblastiques d'une part et la diminution des cellules médullaires normales d'autre part. Ces leucémies se manifestent par des signes cliniques généraux, des douleurs osseuses, un syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie) et par des affections liées à la

cytopénie (anémie, fièvre d'origine infectieuse, syndrome hémorragique) (Pizzo et coll., 1997).

Le dentiste peut détecter au niveau buccal des pétéchies, des ecchymoses, des saignements muqueux et gingivaux spontanés ou une hémorragie après une intervention (Ayers et coll., 2000).

L'efficacité du traitement a été considérablement améliorée grâce à la combinaison des chimiothérapies polyséquentielles et à la prévention des métastases cérébrales par irradiation crânio-spinale. Cependant, avec l'arrivée de nouvelles techniques de thérapie anticancéreuses, les irradiations crânio-spinales ont été abandonnées pour restreindre les effets secondaires qu'elles engendraient (Saarinen-Pihkala et coll., 2004).

La prévention méningée repose aujourd'hui sur une chimiothérapie systémique intensive accompagnée précocement d'injections intrathécales (Kamps et coll., 1999).

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques provenant de donneurs apparentés ou non sont utilisées dans certaines formes de LAL dont le pronostic reste mauvais avec un traitement conventionnel ou même intensifié. Mais ces greffes entraînent encore des effets secondaires importants avec une mortalité liée directement au traitement pouvant atteindre 20% (Bertrand et coll., 2008).

### 1.3.1.2. Leucémies Aigües Myéloblastiques

Les leucémies aigües myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies malignes caractérisées par une expansion clonale de blastes appartenant aux lignées myéloïdes et dérivant de la transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique (Hölttä, 2005).

Elles représentent 5,4% des cancers de l'enfant et moins de 20% des leucémies aigües (Desandes et coll., 2004).

L'exposition aux radiations et les agents de chimiothérapie sont les facteurs de risques majeurs des LAM (Gregory J. et coll., 2002). Une étude a démontré que l'incidence des LAM a été multipliée par 20 chez les enfants japonais après les bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki en 1945 (Little M.P., 2008).

De part le nombre important de leucémies myéloïdes différentes (sept types), chaque signe clinique est plus ou moins évocateur de la présence d'une LAM précise. Comme dans les LAL, les symptômes principaux sont un syndrome anémique associant asthénie et pâleur, un syndrome infectieux avec fièvre persistant malgré l'antibiothérapie et un syndrome hémorragique d'intensité variable (Mechinaud F. et coll., 2008).

La plupart des enfants atteints présentent une gingivorragie avec prolifération tissulaire gingivale et papillaire dépassant l'espace interdentaire ainsi que le collet des dents et venant recouvrir une partie de la couronne (Figure 1). Le chirurgien dentiste doit s'alerter devant un jeune enfant présentant ce signe clinique afin de le diriger vers des investigations plus poussées quant à son statut tumoral (Gallipoli et coll., 2007)



**Figure 1 : Gingivorragie avec prolifération tissulaire gingivale et papillaire (Demirer et coll., 2007).**

La prise en charge des LAM doit parfois se faire dans l'urgence quand le pronostic vital à très court terme est en jeu. Tout d'abord, le risque hémorragique nécessite une transfusion plaquettaire et une mise en œuvre rapide de la chimiothérapie qui provoquera la réduction de la leucocytose et l'activation de la coagulation. Un risque infectieux majeur peut également apparaître à cause de la neutropénie et favoriser le risque hémorragique. Une antibiothérapie à large spectre peut alors permettre de contenir la fièvre ou des foyers infectieux (Mechinaud et coll., 2008).

La chimiothérapie associée à une aplasie prolongée est le traitement consensuel de l'induction des LAM. La consolidation de la rémission peut s'obtenir soit par la poursuite de la chimiothérapie exclusivement, soit par la poursuite de la chimiothérapie combinée à une allogreffe (Mechinaud et coll., 2008).

Une combinaison de chimiothérapie intrathécale et parfois d'irradiation encéphalique permet de traiter des formes de LAM avec atteinte neuroméningée (Mechinaud et coll., 2008).

### 1.3.1.3. Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique Juvénile.

La leucémie myélo-monocytaire chronique juvénile (LMMCJ) est une atteinte myéloproliférative agressive rare (moins de 2% des leucémies de l'enfant) caractérisée par la surproduction des cellules myélo-monocytaires. La moitié des patients atteints sont diagnostiqués avant l'âge de 2 ans et présentent des anomalies génétiques constitutionnelles prédisposantes (mutations de la voie RAS...) (Koike et coll., 2008).

Les signes cliniques de la LMMCJ résultent de l'infiltration des différents organes du corps par les cellules malignes. Les principaux symptômes sont la fièvre, la toux, des infections de la sphère ORL ou pulmonaire, une pâleur, une lymphadénopathie, une hépato-splénomégalie, des lésions cutanées (eczéma, xanthome (tumeur sous-cutanée bénigne) et taches café-au-lait) et des manifestations hémorragiques (Koike et coll., 2008).

La LMMCJ s'est montrée résistante à tous les types de chimiothérapie. Le seul traitement est l'allogreffe de moelle osseuse qui permet de guérir 50% des enfants. Cependant la principale cause de décès après transplantation reste la rechute de la leucémie (Chan et coll., 2009).

Des thérapies expérimentales comme l'inhibition de l'isoprenylation de la protéine RAS par la farnesyl transferase inhibitor seront peut-être dans le futur une alternative à la greffe de moelle osseuse qui reste une intervention très agressive avec beaucoup d'effets secondaires (Chan et coll., 2009).

### 1.3.2. Lymphomes

Les lymphomes regroupent la maladie de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens connus aussi chez l'adulte mais d'évolution souvent très différente chez l'enfant.

### 1.3.2.1. Lymphomes malins Non Hodgkiniens

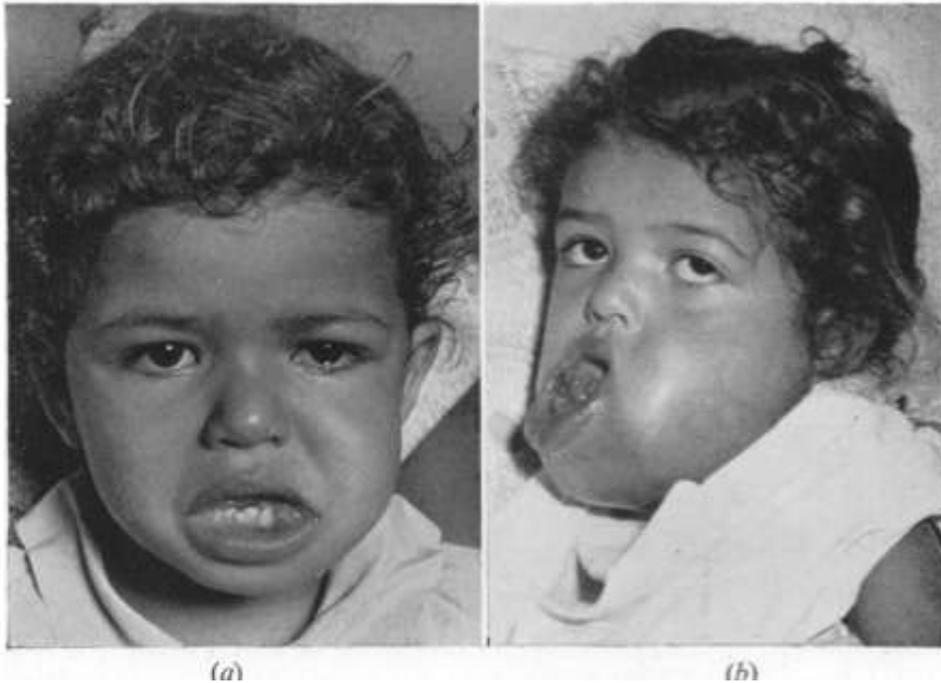
Les lymphomes malins, dits "Non Hodgkiniens" (LNH), sont un groupe hétérogène de proliférations tumorales lymphoïdes malignes. Ils représentent environ 8% des cancers pédiatriques et sont habituellement les troisièmes par ordre de fréquence après les leucémies et les tumeurs cérébrales. Les LNH touchent tous les âges de l'enfance mais sont exceptionnels avant l'âge de 2 ans. Ils touchent préférentiellement les garçons (Desandes et coll., 2004).

Le risque de survenue des lymphomes non hodgkiniens est augmenté chez des enfants ayant un déficit immunitaire comme le SIDA (Seidemann et coll., 1999).

Les types histologiques observés par ordre de fréquence chez l'enfant sont les lymphomes de Burkitt, les lymphomes lymphoblastiques, les lymphomes diffus à grandes cellules B et les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (Patte et coll., 2008).

Les localisations sont les plus souvent abdominales, thoraciques, ORL et ganglionnaires périphériques. (LEMERLE J. et coll., 1992)

Les lymphomes ORL correspondent à 15% des LNH (Bergeron et coll., 1989). Une forme particulière atteignant le maxillaire, le lymphome de Burkitt, correspond à 50-60% des cas des lymphomes de l'enfant. Elle fait partie de la description classique du « lymphome africain de Burkitt ». Elle existe plus rarement chez les enfants non africains. Ces lymphomes siègent parfois au niveau maxillaire soulevant les joues avec refoulement du globe oculaire ou alors au niveau mandibulaire formant une sorte de tumeur gingivale avec déchaussement des dents (Figure 2) (Patte et coll., 2008).



**Figure 2 : Lymphome de Burkitt siégeant au niveau de la mandibule gauche chez une fillette âgée de 2ans. (a) Etat le 9 mai 1958 (b) Etat le 16 septembre 1958 (Burkitt., 1961).**

Depuis quelques années, des avancées significatives ont été réalisées dans la caractérisation moléculaire de la maladie. Les LNH sont donc devenus l'un des cancers les mieux traités chez les enfants. (Shukla et coll., 2006).

Le lymphome de l'enfant est une tumeur chimiosensible et chimiocurable. La chirurgie est réduite à la biopsie exérèse d'une tumeur très localisée ou à l'exérèse d'une masse résiduelle lors d'un bilan de rémission. La radiothérapie n'est plus utilisée et la greffe de moelle osseuse après chimiothérapies lourdes n'a pas d'indication compte tenu des taux de guérison actuellement élevés (Ladenstein et coll., 1997).

### 1.3.2.2. Maladie de Hodgkin

La maladie de Hodgkin est une pathologie maligne du système lymphatique observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. La maladie de Hodgkin représente 4,4% des cancers de l'enfant et 28% des lymphomes malins de l'enfant (Desandes et coll., 2004). Elle a une prédominance masculine lorsqu'elle survient avant l'âge de 10 ans. Elle est plus fréquente chez les sujets immunodéprimés ou atteints de certains syndromes (Oberlin et coll., 2008).

Ce lymphome est caractérisé par une infiltration lymphocytaire pléomorphe de cellules de Reed-Sternberg qui dérive de cellules lymphocytaires B activées (Mathas et coll., 2009).

Le virus Epstein Bar est activement impliqué dans la pathogénie du lymphome de Hodgkin mais cette implication varie avec le type histologique, l'âge du patient et les régions du globe (Glaser et coll., 1997).

La maladie se manifeste le plus souvent par des adénopathies cervicales d'évolution lente, associées parfois à des signes d'altération de l'état général et moins souvent à un symptôme provoqué par une compression ganglionnaire (Oberlin et coll., 2008).

Les effets secondaires nuisibles de la radiothérapie ont permis de promouvoir l'utilisation des thérapies d'association. Les doses et surfaces d'irradiation ont été diminuées chez les enfants en croissance et la radiothérapie est désormais réservée aux masses ganglionnaires volumineuses ou aux cas ayant mal répondu à la chimiothérapie (intérêt validé de l'évaluation par Tomodensitométrie par Emission de Positons dans cette indication) (Hölttä, 2005).

A l'inverse l'intensité et la durée des polychimiothérapies ont été augmentées en les adaptant au stade histologique de la maladie et à la présence ou non de certains symptômes au moment du diagnostic (Hölttä, 2005).

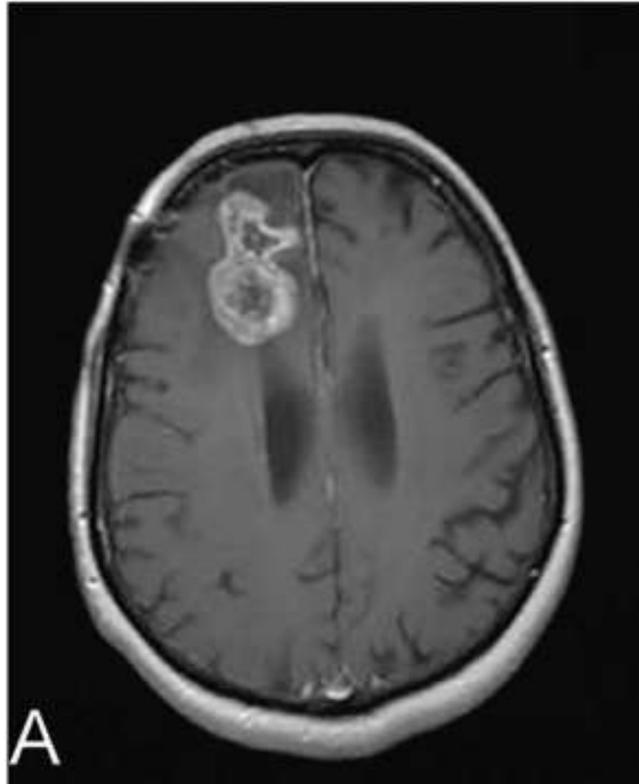
Le pronostic de la maladie de Hodgkin est très bon avec une survie globale à 5 ans des sujets de moins de 20 ans aux alentours de 90% (Oberlin et coll., 2008).

## 1.4. Tumeurs malignes

### 1.4.1. Tumeurs du Système Nerveux Central

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) sont les tumeurs solides les plus fréquentes chez l'enfant. Elles correspondent à 21,8% des cancers de l'enfant et représentent la première cause de mortalité par tumeur chez l'enfant (Desandes et coll., 2004).

Les tumeurs du SNC sont un ensemble hétérogène de tumeurs, issues de tissus différents, dont le point commun est de se développer dans le cerveau ou la moelle épinière, ce qui pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques spécifiques. Elles sont classées par la World Health Organisation en fonction de leur localisation et de leur type histologique ; les plus courantes sont les astrocytomes (Figure 3.), les épendyomes et les médulloblastomes (Louis et coll., 2007).



**Figure 3 : IRM d'un glioblastome multiforme (type spécifique d'astrocytome) (Pytel et coll., 2009).**

Les signes cliniques dépendent de la zone touchée par la tumeur. L'hydrocéphalie est particulièrement fréquente lorsque la tumeur touche la fosse postérieure ou la région pinéale. Elle se manifeste par des céphalées matinales et des vomissements. D'autres signes peuvent être liés à une atteinte sus-tentorielle comme des céphalées, des crises convulsives ou provenir d'une atteinte sous-tentorielle comme l'instabilité en station debout ou encore la difficulté de coordination visible à la marche. Des troubles visuels peuvent enfin signer une atteinte des voies optiques (Kalifa et coll., 2008).

L'intervention neurochirurgicale est le plus souvent le geste thérapeutique initial. D'importants progrès ont permis à la mortalité péri-opératoire de devenir très faible. La neurochirurgie s'inscrit dans une approche multidisciplinaire pour laquelle l'exérèse complète d'emblée de la tumeur n'est plus forcément la règle (Kalifa et coll., 2008).

L'irradiation crânienne est nécessaire dans la majorité des cas de tumeur maligne cérébrale ou parfois même pour des cas de tumeur bénigne. La protonthérapie (traitement utilisant un rayonnement de protons et non de photons), très ciblée, commence à être utilisée chez l'enfant. Son intérêt théorique est de pouvoir délivrer une dose élevée de radiothérapie dans un volume mieux déterminé (Kalifa et coll., 2008).

Le développement de la chimiothérapie se fait très lentement en raison de l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique à beaucoup d'antimitotiques. Cependant, elle serait une excellente alternative pour pallier les limites de la neurochirurgie, contre-indiquée dans certaines localisations et pour diminuer les complications à long terme provoquées par la radiothérapie (Kalifa et coll., 2008).

#### 1.4.2. Tumeurs du Système Nerveux Sympathique : neuroblastomes

Les tumeurs du système nerveux sympathique (SNS) représentent 9% des cancers pédiatriques et sont les tumeurs malignes les plus fréquentes chez les nourrissons (Desandes et coll., 2004).

Elles dérivent de la crête neurale et peuvent siéger tout le long des chaînes ganglionnaires du système nerveux sympathique et dans la médullosurrénale (Jacquillat et coll., 1986).

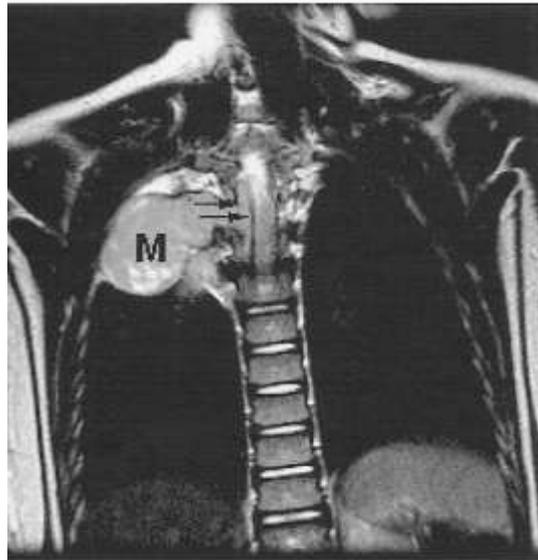
Le principal cancer du système nerveux sympathique est représenté par le neuroblastome (Jacquillat et coll., 1986).

Les localisations de la tumeur primitive s'établissent souvent au niveau de l'abdomen (surtout au niveau des glandes surrénales), parfois au niveau du thorax et moins souvent au niveau de la tête et du cou (Jacquillat et coll., 1986).

La fréquence des formes métastatiques d'emblée au niveau de la moelle osseuse est plus importante que celle des tumeurs primitives (Pein et coll., 2008).

Les premiers signes cliniques peuvent être générés par la tumeur primitive : la tumeur est parfois palpable sous forme d'une masse fixée en profondeur, de consistance ferme, souvent dure et irrégulière. Les tumeurs abdominales palpables dans la fosse lombaire sont découvertes devant une masse visible ou au cours d'un examen systématique (Pein et coll., 2008).

Elles peuvent aussi se révéler par des symptômes liés à la compression d'organes de voisinage. Les tumeurs pelviennes, développées dans la concavité sacrée, sont le plus souvent révélées par des troubles neurologiques. Les tumeurs thoraciques, médiastinales postérieures, sont fréquemment découvertes fortuitement sur une radiographie standard, réalisée devant des signes d'appel respiratoires banals (figure 4). Les tumeurs siégeant au niveau cervical sont souvent prises pour des adénopathies (Pein et coll., 2008).



**Figure 4 : I.R.M. d'un neuroblastome thoracique en sablier (M) (Pein et coll., 2008).**

Les premiers signes peuvent également être générés par les métastases. Chez le nourrisson, les métastases sont le plus souvent hépatiques ; elles sont responsables d'une hépatomégalie (Pein et coll., 2008).

Le patient de plus d'un an ressentira une altération de son état général accompagnée de douleurs osseuses qui peuvent être à l'origine d'une boiterie (trop souvent prise pour un traumatisme ou un trouble de croissance) (Pein et coll., 2008).

Des hématomes périorbitaires parfois liés à une exophtalmie peuvent être révélateurs de métastases orbitaires (Pein et coll., 2008).

Enfin, chez les enfants plus âgés, des métastases peuvent envahir la moelle osseuse et provoquer un purpura ou une anémie (Pein et coll., 2008).

Le neuroblastome est une tumeur chimiosensible. La chimiothérapie va permettre le plus souvent de réduire la taille de la tumeur avant son exérèse et de traiter en préventif ou en curatif les métastases. Le patient est traité par une chimiothérapie conventionnelle ou à haute dose avec greffe de cellules souches (David et coll., 1984).

La chirurgie va ensuite permettre l'exérèse de la tumeur et la radiothérapie externe peut compléter ce traitement dans certaines indications (biologie tumorale défavorable, résidu post-opératoire) (David et coll., 1984).

Le pronostic des neuroblastomes dépend de l'âge au moment du diagnostic, de l'extension locale et à distance et du statut tumoral de MYCN (nombre de copie de ce proto-oncogène), il varie de 90% de guérison à moins de 15% (Pein et coll., 2008).

### 1.4.3. Tumeurs de blastème

Les tumeurs de blastème sont constituées de cellules immatures semblables à celles de l'ébauche embryonnaire d'un organe ou d'un tissu (blastème). Le rétinoblastome, les tumeurs du foie et des reins font partis de cette catégorie (Pein et coll., 2008).

Le rétinoblastome est la tumeur oculaire la plus fréquente de l'enfant ; il représente 2,3% des cancers de l'enfant (Desandes et coll., 2004).

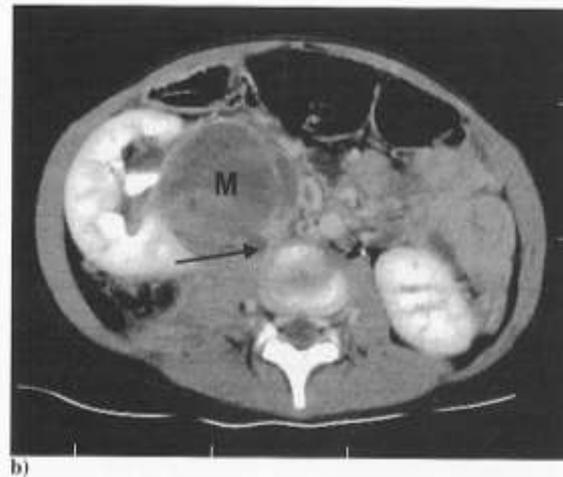
Il se manifeste par un strabisme et une leucocorie (reflet blanc dans l'aire pupillaire). Il en existe 2 types :

- soit il se développe unilatéralement et nécessite la plupart du temps une énucléation avec parfois des traitements adjuvants (chimiothérapie, radiothérapie),

- soit il atteint les deux rétines ; cette forme bilatérale est le plus souvent héréditaire ; le traitement conservateur de référence était, jusqu'à ces dernières années, des irradiations externes avec beaucoup d'effets secondaires. Une nouvelle technique en thermochimiothérapie a été développée, combinant le laser et la chimiothérapie (Doz, 2000).

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est la tumeur rénale la plus fréquente de l'enfant et constitue 6% des cancers observées chez les enfants de moins de 15 ans (Desandes et coll., 2004).

La plupart des enfants atteints d'une tumeur de Wilms consulte leur médecin pour l'apparition d'une masse abdominale (figure 5). Celle-ci est volumineuse, asymptomatique, rapidement progressive, chez un enfant en excellent état général. Habituellement ceci est détecté par le parent tout en baignant, en habillant l'enfant ou par le médecin lors d'un examen systématique. La douleur abdominale, l'hématurie et la fièvre sont d'autres symptômes fréquents au moment du diagnostic (Green et coll., 1996).



**Figure 5 : Scanner avec injection I.V. de produit de contraste d'un néphroblastome droit (M) (Pein et coll., 2008).**

Chez la plupart des patients, la tumeur de Wilms est unilatérale. Les métastases sont rares au moment du diagnostic et se développent le plus souvent dans les poumons (80% des cas), suivis par le foie et les ganglions lymphatiques (Hölttä, 2005).

Le traitement du néphroblastome commence par une chimiothérapie neo-adjuvante car elle diminue fortement le risque de rupture tumorale peropératoire et rend la chirurgie plus aisée (Pein et coll., 2008).

La néphrectomie est le temps essentiel du traitement. On recherche également d'éventuelles métastases péritonéales, hépatiques ou sur le rein controlatéral (Pein et coll., 2008).

Le néphroblastome est une tumeur très radiosensible et radiocurable à des doses relativement faibles. Cependant, la radiothérapie actuelle a des indications limitées. Elle concerne la tumeur primitive lorsqu'elle s'étend au delà de la capsule rénale ou lorsque le sous-type histologique de néphroblastome est agressif et plus rarement les métastases pulmonaires résistantes à la chimiothérapie initiale. Elle est surtout largement utilisée dans le traitement des rechutes (Pein et coll., 2008).

Enfin, la chimiothérapie postopératoire est adaptée au stade et au sous-type histologique de la tumeur (Pein et coll., 2008).

La survie à cinq ans des enfants atteints de néphroblastome est actuellement comprise entre 85 et 90%, tous stades confondus (Stewart et coll., 2003).

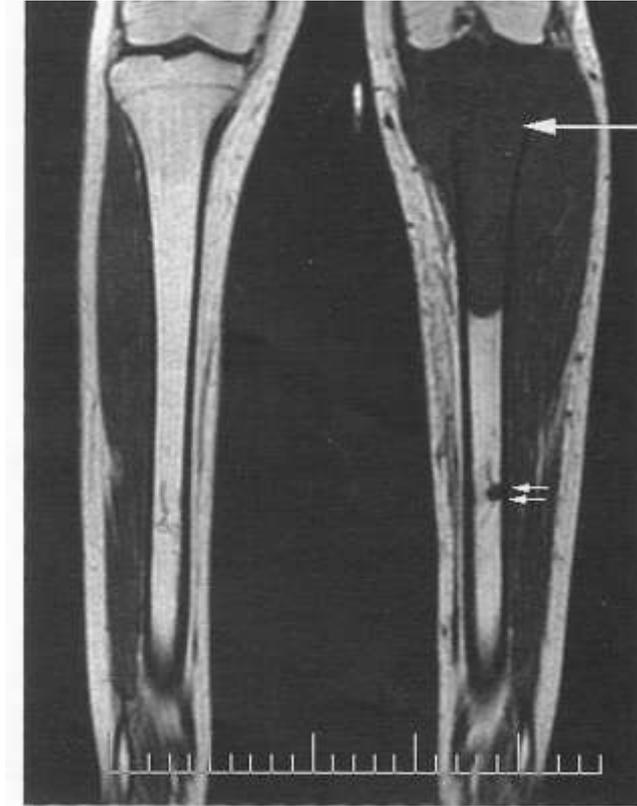
#### 1.4.4. Tumeurs osseuses primitives malignes

Les tumeurs osseuses primitives malignes représentent moins de 10% des tumeurs pédiatriques. Il en existe deux principaux types, l'ostéosarcome et la tumeur d'Ewing. Ils constituent à eux deux 90% de l'ensemble des tumeurs osseuses malignes primitives pédiatriques (Desandes et coll., 2004).

La douleur est le principal signe d'appel des tumeurs osseuses mais la perception d'une tuméfaction clinique est inconstante. De plus, ces signes ne sont pas spécifiques des tumeurs malignes et peuvent se voir dans certaines tumeurs bénignes. Contrairement à l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing se manifeste par des tumeurs des parties molles souvent importantes, surtout au niveau des os plats (Brugieres et coll., 2008).

Il ne faut pas négliger les fractures consécutives à un traumatisme mineur qui peuvent être un signe d'appel, l'os étant considérablement fragilisé par la tumeur (Brugieres et coll., 2008).

Les ostéosarcomes sont les tumeurs malignes primitives les plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent. Elles siègent principalement au niveau des métaphyses des os longs et surtout au niveau du genou (60% des cas) (figure 6) (Hoerni, 2001).



**Figure 6 : I.R.M. d'un ostéosarcome du tibia (grande flèche) avec métastases (petites flèches) (Brugieres et coll., 2008).**

Le traitement est pluridisciplinaire. La résection chirurgicale tumorale de l'ostéosarcome est devenue, dans la majorité des cas, conservatrice. Elle seconde une phase de chimiothérapie initiale permettant d'effectuer précocement le traitement général prophylactique des métastases, de diminuer la taille de la tumeur primitive et d'évaluer la réponse histologique de la tumeur à la chimiothérapie (facteur pronostique permettant d'adapter la chimiothérapie post-opératoire). Dans les formes très évoluées des membres et chez les jeunes enfants, l'amputation peut rester nécessaire. (Hoerni, 2001).

Le sarcome d'Ewing est une tumeur rare, représentant 1 à 3% des tumeurs malignes de l'enfant et environ 40 à 45% des tumeurs osseuses malignes pédiatriques (Pouillart et coll., 1992).

Cette tumeur s'accompagne parfois de signes généraux, en particulier de fièvre. Elle se localise plus volontiers au niveau des os plats, en particulier du bassin, mais peuvent intéresser également les os longs (Philip et coll., 1999).

La chimiothérapie a pour objectif de prévenir l'apparition de métastases dans les formes localisées ou de les stériliser dans les formes métastatiques (Philip et coll., 1999).

La radiothérapie continue à avoir des indications dans les formes inopérables mais elle est plus fréquemment utilisée en complément de la chirurgie pour assurer le contrôle régional. Même si la radiosensibilité des tumeurs d'Ewing a fait que l'irradiation a longtemps été l'axe principal du traitement local, la connaissance des complications à long terme (comme les tumeurs malignes secondaires en territoire irradié) a conduit à limiter les indications de la radiothérapie chez les enfants (Philip et coll., 1999).

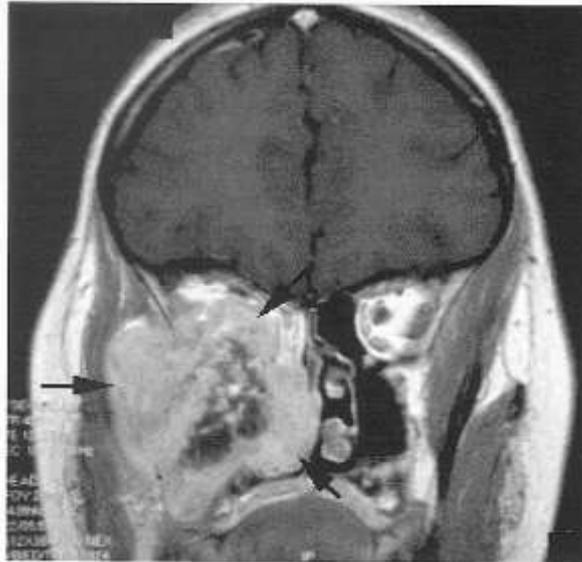
Si la résection de la tumeur a pu être réalisée de façon carcinologique et si la réponse histologique à la chimiothérapie a été bonne, le contrôle local peut être obtenu sans irradiation complémentaire. Une phase de chimiothérapie post-opératoire, adaptée à la réponse histologique, complète obligatoirement le traitement (Philip et coll., 1999).

#### 1.4.5. Sarcomes des tissus mous

Les sarcomes des tissus mous regroupent diverses tumeurs se développant à partir des tissus provenant du mésenchyme embryonnaire. Elles correspondent à 4 à 8% des cancers pédiatriques (Hölttä, 2005).

Le plus commun est le rhabdomyosarcome, tumeur à différenciation musculaire striée, qui recouvre la moitié des sarcomes des tissus mous et est responsable de 3% des cancers de l'enfant (Desandes et coll., 2004).

Le rhabdomyosarcome peut apparaître n'importe où dans le corps mais surtout au niveau de la tête et du cou (40%) (figure 7) ainsi qu'au niveau de la sphère génito-urinaire (Oberlin et coll., 2008).



**Figure 7 : I.R.M. avec injection I.V. de gadolinium d'un rhabdomyosarcome de la région maxillaire (flèches) (Oberlin et coll., 2008).**

La présentation clinique dépend du point de départ de la tumeur et de son extension. Par exemple les tumeurs nasopharyngées sont souvent reconnues après une longue période d'obstruction nasale. Certaines formes se présentent d'emblée de façon diffuse avec un tableau clinique particulier associant altération de l'état général, fièvre, anémie, troubles de l'hémostase et douleurs osseuses (Oberlin et coll., 2008).

L'extension locale du rhabdomyosarcome est très rapide et les métastases se développent principalement au niveau des poumons mais également au niveau des os, de la moelle osseuse et des tissus sous-cutanés (Höltkä, 2005).

La thérapeutique doit préserver au mieux la fonction et l'esthétique, d'autant plus que les chances de guérison sont grandes (lors de stades tumoraux faibles et d'histologie favorable). Cela explique que l'exérèse chirurgicale première ne s'adresse qu'à des tumeurs de petite taille, limitées, facilement accessibles, soit 30% des cas. Le plus souvent la chirurgie est différée après la réponse maximale à une chimiothérapie première (Hölttä, 2005).

La radiothérapie est le plus souvent complémentaire à la chirurgie, mais peut être le seul traitement locorégional possible dans les localisations inaccessibles à une chirurgie non mutilante (surtout dans la région tête et cou). Lorsque la tumeur est limitée et l'exérèse microscopiquement complète, il n'y a pas besoin d'irradiation. (Hölttä, 2005).

La curiethérapie peut être employée dans certains cas (tumeur périorbitaire ou génito-urinaire) (Hölttä, 2005).

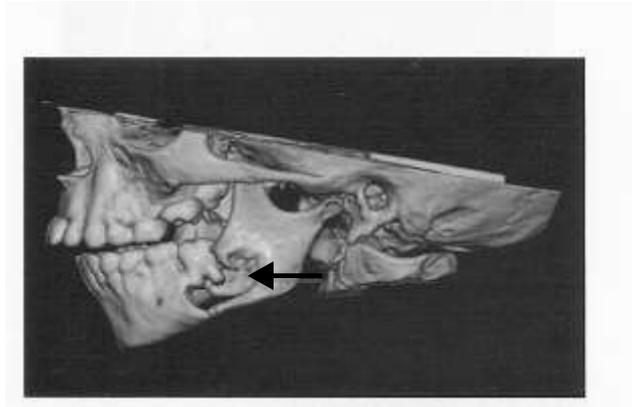
La chimiothérapie a pour but de prendre en charge la micro-diffusion métastatique et, en traitement d'induction, permet pour les formes localement évoluées ou menaçantes sur le plan fonctionnel, d'aborder de façon plus efficace et conservatrice le traitement local en second intention. (Hölttä, 2005).

#### 1.4.6. Tumeurs rares de la tête et du cou

Au niveau de la tête et du cou, il existe des tumeurs peu fréquentes mais qui engendrent des séquelles non négligeables pour le chirurgien dentiste.

C'est le cas des tumeurs de la thyroïde, des tumeurs germinales malignes de la face, des fibrosarcomes, des tumeurs malignes du système nerveux périphérique, des synoviosarcomes, des hémangiopéricytomes, des fibro-histiocytomes malins (figure 8), des sarcome alvéolaires, des tumeurs des glandes salivaires et des carcinomes nasopharyngées (Diesen et coll., 2008).

Ces tumeurs sont plus ou moins chimiosensibles et certaines nécessiteront donc des traitements locaux combinant le plus souvent chirurgie et radiothérapie plus pourvoyeuses en séquelles orofaciales (Diesen et coll., 2008).



**Figure 8 : Scanner 3D d'une histiocytose langerhansienne à localisation mandibulaire (flèche) (Diesen et coll., 2008).**

#### 1.4.7. Autres tumeurs

Il existe de nombreux autres cancers chez l'enfant mais qui n'ont pas recours à des thérapeutiques pouvant entraîner des séquelles orofaciales (tumeurs gonadiques et germinales, tumeurs malignes des glandes endocrines...).

## 2. Les traitements et leurs indications

L'amélioration des traitements antinéoplasiques a permis au taux de survie globale à 5 ans de passer de moins de 30% pendant les années 60 à 80% aujourd'hui. Au début du XXème siècle, la chirurgie et la radiothérapie ne pouvaient traiter que quelques enfants. L'introduction de la polychimiothérapie vers la fin des années 60 a permis une augmentation spectaculaire des rémissions à long terme (Balis, 2002).

Les cancers de l'enfant sont composés de divers groupes de tumeurs. Un même type histologique de cancer comporte plusieurs sous-groupes pronostiques. L'intensité de la thérapie anticancéreuse est modifiée selon les caractéristiques de la maladie. Le but de la stratification des thérapies est de réduire au minimum les effets secondaires liés au traitement. Tous les modes de thérapies anticancéreuses peuvent être combinés et adaptés à un cancer précis (Balis, 2002).

### 2.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est le principal traitement de nombreux cancers de l'enfant. Dans un premier temps les chimiothérapies simples avec une seule drogue n'induisaient que des rémissions à court terme, puis le traitement de quelques patients présentant des leucémies ou une maladie de Hodgkin avec des polychimiothérapies dans les années 60 a démontré que des drogues associées pouvaient traiter un certain pourcentage de cancers humains (Balis, 2002).

Les effets cytotoxiques de la chimiothérapie anticancéreuse sont tout aussi efficaces envers les cellules malignes qu'envers les cellules normales. La chimiothérapie doit donc permettre une efficacité anticancéreuse maximale tout en limitant les effets secondaires. La dose maximale tolérée des drogues anticancéreuses a augmenté à partir du moment où la toxicité des drogues a

été allégée grâce par exemple à l'utilisation de facteurs de croissance ou de cellules souches hématopoïétiques (Balis, 2002).

### 2.1.1. Principes de la chimiothérapie

Les agents de chimiothérapie détruisent les cellules malignes et bénignes pendant qu'elles se divisent au cours des cinq phases du cycle cellulaire. La plupart des drogues détruisent les cellules pendant les phases actives du cycle (G1, S, G2, M). En effet, les cellules malignes et bénignes pendant la phase de repos (G0) ne se divisent pas et sont plus résistantes aux effets de la chimiothérapie (figure 9). Des cellules bénignes qui ont un cycle cellulaire rapide (par exemple, les cellules hématopoïétiques, les cellules des muqueuses et du système gastro-intestinal) ne sont pas épargnées, ce qui explique certains effets secondaires comme l'immunosuppression et les mucites (Tomlinson et coll., 2005).

Les tumeurs se développent de façon exponentielle à cause d'un fort taux de cellules en cours de mitose et d'un temps de division cellulaire très court, ce qui les rend plus susceptibles aux agents de chimiothérapie. Une fois la phase de repos engagée, les cellules malignes endommagées peuvent soit mourir, soit devenir résistantes à l'agent particulier, ou soit se réparer et reprendre leur cycle de division cellulaire indéfiniment, alors que les cellules bénignes ont un nombre programmé de divisions cellulaires avant leur apoptose. Pour éliminer un maximum de cellules malignes, une combinaison d'agents de chimiothérapie avec différents mécanismes d'action est donnée au patient afin de viser les diverses phases de la reproduction cellulaire (Tomlinson et coll., 2005).

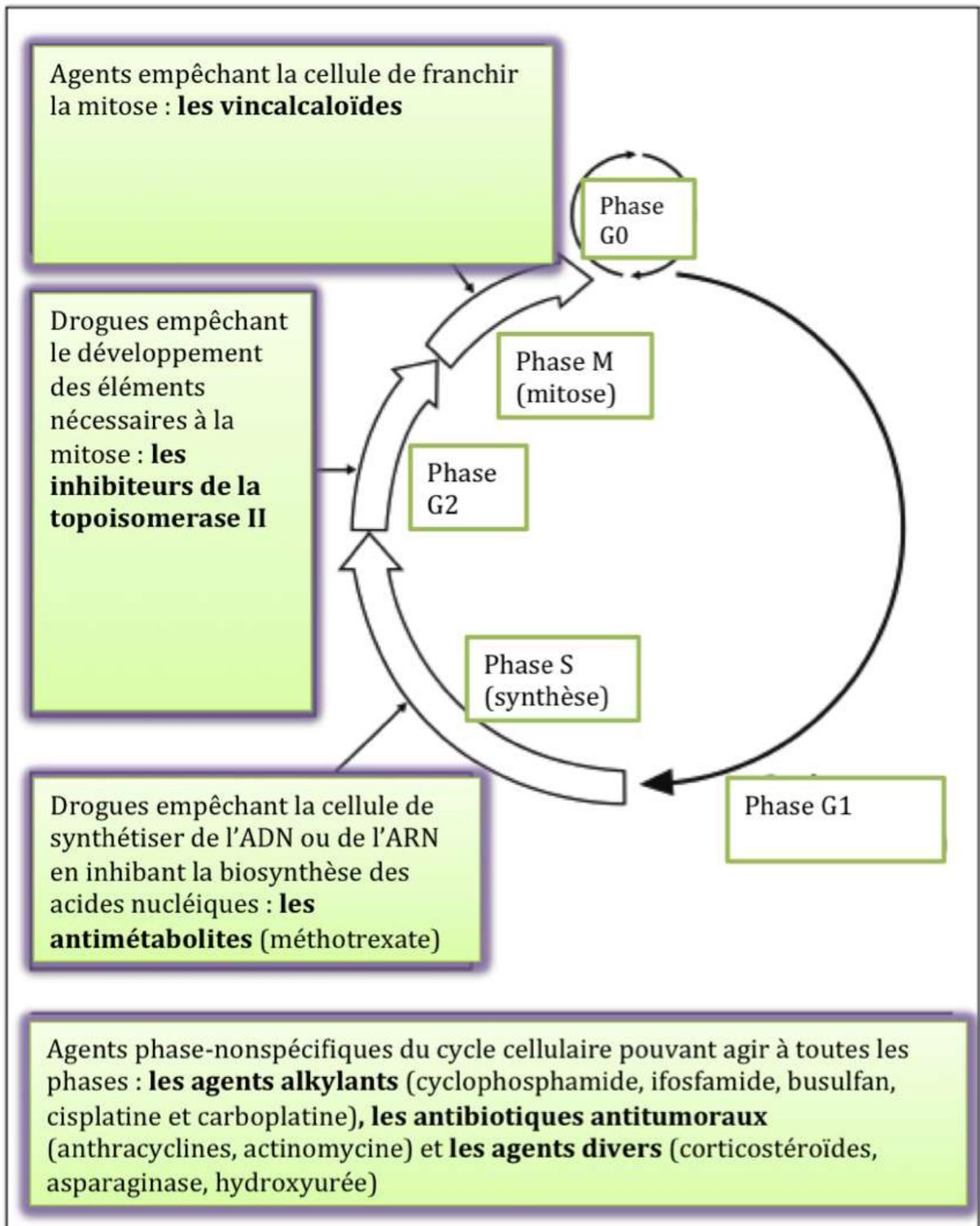


Figure 9 : Schéma de l'action des agents de chimiothérapie lors du cycle cellulaire (d'après Tomlinson et coll., 2005).

## 2.1.2. Classification et indications des drogues les plus courantes.

### 2.1.2.1. Agents phase-spécifiques du cycle cellulaire

Ils détruisent la cellule lors d'une phase spécifique de sa division cellulaire. Ces agents chimiques sont d'autant plus efficaces lorsque la tumeur comporte un pourcentage important de cellules en cours de mitose. Ils sont souvent délivrés en petites doses à des intervalles réguliers ou en injection continue afin de cibler les cellules lors de leur division cellulaire. Ces agents proviennent soit d'antimétabolites soit de dérivés de plantes (Tomlinson et coll., 2005).

#### 2.1.2.1.1. Antimétabolites

Les antimétabolites sont des analogues de métabolites cellulaires normaux. Ils empêchent les enzymes essentielles de se lier à l'ADN ou l'ARN, et inhibent donc la synthèse d'ADN en produisant de faux acides nucléiques (Tomlinson et coll., 2005).

Le méthotrexate est un antimétabolite très utilisé dans le traitement des cancers chez l'enfant et l'adolescent. Il est administré à faible dose dans le traitement d'entretien des LAL, à forte dose dans le traitement et la prophylaxie neuroméningée des LAL et des LNH ainsi que dans le traitement des ostéosarcomes (Tomlinson et coll., 2005).

#### 2.1.2.1.2. Dérivés de plantes

Les dérivés de plantes sont obtenus à partir de matières végétales ou fabriqués à base d'extrait de plante. Ils empêchent la formation de microtubules, ce qui entraîne l'arrêt de la mitose (Tomlinson et coll., 2005).

Les poisons du fuseau sont une classe thérapeutique comprenant les vinca-alcaloïdes extraits de la pervenche de Madagascar et les taxoïdes dérivés de produits de l'if. Seuls les vinca-alcaloïdes sont utilisés chez l'enfant et l'adolescent et constituent les vrais antimitotiques de l'arsenal thérapeutique (Tomlinson et coll., 2005).

Les vinca-alcaloïdes (vincristine, vindésine, vinblastine), extraits de la pervenche de Madagascar, se fixent à la tubuline pour empêcher la constitution du fuseau mitotique nécessaire à la migration des chromosomes au cours de la métaphase et de la mitose. La vincristine est employée dans le traitement des LAL, de la maladie de Hodgkin, des LNH, du rhabdomyosarcome, du sarcome d'Ewing, de la tumeur de Wilms, de certaines tumeurs cérébrales et du neuroblastome. La vinblastine est utilisée pour traiter les leucoses et les tumeurs germinales de l'enfant et l'adolescent (Tomlinson et coll., 2005).

Les épipodophyllotoxines sont des inhibiteurs de la topoisomérase II et induisent des lésions de l'ADN dont l'accumulation aboutit à la mort cellulaire par apoptose. Elles sont employées pour traiter les LAL, la maladie de Hodgkin, les LNH, le neuroblastome, le rhabdomyosarcome, le sarcome d'Ewing, les tumeurs germinales et les tumeurs cérébrales. L'utilisation des épipodophyllotoxines peut entraîner des leucémies secondaires (Tomlinson et coll., 2005).

## 2.1.2.2. Agents phase-nonspécifiques du cycle cellulaire

### 2.1.2.2.1. Agents alkylants et platinants

Les moutardes d'azote ont été la première classe d'agents alkylants utilisés pour traiter les cancers pendant les années 40. Ces agents antitumoraux agissent par liaison d'atomes de carbone saturés aux molécules cellulaires, ce qui entraîne l'alkylation intracellulaire. Ils endommagent l'ADN et induisent la mort cellulaire. Plusieurs agents alkylants sont aujourd'hui employés au sein de polychimiothérapie (Vassal et coll., 2008).

Le cyclophosphamide est une prodrogue inactive qui doit être métabolisée en métabolites cytotoxiques. L'activation se fait dans le foie et permet de donner naissance à la moutarde phosphoramidate ayant des propriétés alkylantes. Le cyclophosphamide est utilisée dans les leucémies aiguës et de nombreuses tumeurs solides (Vassal et coll., 2008).

L'ifosfamide suit les mêmes voies métaboliques que le cyclophosphamide. Il est transformé en moutarde isophosphoramidate, agent alkylant. L'ifosfamide seul ou en combinaison avec d'autres agents entre dans le traitement des sarcomes, des lymphomes, des tumeurs germinales, de la tumeur de Wilms et du neuroblastome (Vassal et coll., 2008).

Le busulfan est un agent alkylant toxique pour les cellules en phase G0 du cycle cellulaire et précisément pour les cellules souches hématopoïétiques. Utilisé le plus souvent à fortes doses pour ses propriétés antitumorales propres pour traiter les leucémies myéloïdes, il est également employé pour ses propriétés aplasiantes avant les greffes de moelle osseuse (Vassal et coll., 2008).

Le cisplatine et le carboplatine sont des sels de platine très instables en milieu aqueux où ils se transforment en molécules réactives capables de léser l'ADN en créant des ponts inter et intracaténaux dont l'accumulation entraîne la mort cellulaire. L'utilisation du carboplatine est devenue très fréquente dans les tumeurs solides de l'enfant et de l'adolescent en raison de la diminution des toxicités tardives auditive et rénale, comparativement à celles du cisplatine (Doz, 2000).

#### 2.1.2.2.2. Antibiotiques antitumoraux

Les antibiotiques antitumoraux gênent le métabolisme cellulaire par l'intermédiaire de divers mécanismes pour empêcher la synthèse de l'ADN, de l'ARN, ou des deux.

Les anthracyclines (doxorubicine) sont des inhibiteurs de la topoisomérase II. Elles s'intercalent entre les paires de bases de l'ADN et induisent la mort cellulaire par apoptose. Elles forment également des radicaux libres toxiques pour les cellules musculaires myocardiques, entraînant des cardiomyopathies. Ces agents sont utilisés dans le traitement des LAL, des lymphomes, des sarcomes des tissus mous et de l'os, de la tumeur de Wilms, du neuroblastome et de l'hépatoblastome (Tomlinson et coll., 2008).

L'actinomycine est un antibiotique produit à partir de Streptomyces. Cet agent cytotoxique s'interpose entre les bases de l'ADN et inhibe les topoisomérases. Il permet de traiter différentes tumeurs solides (néphroblastome, sarcomes) (Vassal et coll., 2008).

#### 2.1.2.2.3. Agents divers

Les drogues classées dans les agents divers ont un éventail d'actions qui n'entre pas dans une classe particulière. Ce sont par exemple les corticostéroïdes, l'asparaginase et l'hydroxyure (Tomlinson et coll., 2005).

Les corticostéroïdes modifient la transcription de l'ADN en perturbant la synthèse de protéines et le métabolisme cellulaire. Les corticostéroïdes principalement utilisés en oncologie pédiatrique sont la prednisone et le dexaméthasone. Ces agents induisent la mort cellulaire en changeant l'expression des gènes grâce à des liaisons aux récepteurs glucocorticoïdes de la cellule. Ils participent aux polychimiothérapies ciblées contre les LAL, le lymphome, la maladie de Hodgkin et les tumeurs cérébrales. Ils peuvent également être employés pour contrôler les effets secondaires induits par d'autres agents de chimiothérapie (Tomlinson et coll., 2005).

Une enzyme bactérienne dérivée de *Escherichia coli*, l'asparaginase, hydrolyse l'asparagine en la convertissant en acide aminé non essentiel et en ammoniacque aspartique. Une carence en asparagine inhibe alors l'ADN, l'ARN et la synthèse protéique. Ces agents sont utilisés dans les thérapeutiques contre les LAL et LNH, en privant les cellules tumorales des acides aminés essentiels pour leur survie et leur réplication (Earl, 2009).

L'hydroxyurée entre dans la cellule par diffusion passive et inhibe la synthèse d'ADN par action sur la ribonucléotide réductase indispensable pour la transformation des quatre ribonucléotides en désoxyribonucléotides. Ce produit est utilisé en oncologie pédiatrique pendant la phase chronique de la LMC. La suppression de la moelle osseuse est un effet secondaire possible (Irfan et coll., 2009).

#### 2.1.2.2.4. Agents antiangiogéniques

Les agents antiangiogéniques sont une nouvelle classification d'agents qui limitent la croissance et le développement des tumeurs. Ils inhibent la prolifération de microvaisseaux, un processus appelé l'angiogenèse. À la différence des agents classiques de chimiothérapie, les agents antiangiogéniques ne sont pas cytotoxiques et peuvent être utilisés pour limiter la croissance de tumeurs et de métastases. Le plus souvent, les traitements antiangiogéniques sont utilisés en association avec une chimiothérapie standard. Chez l'enfant, il est important d'explorer le risque potentiel de toxicité (non rapportée à ce jour) sur la croissance ostéoarticulaire ou la maturation du système nerveux central, potentiellement dépendantes de l'angiogenèse (Andre et coll., 2009 ; Taylor et coll., 2009).

#### 2.1.3. Protocoles d'association des drogues

(Vassal et coll., 2008)

Les différentes drogues cytotoxiques sont le plus souvent utilisées en association, en polychimiothérapie. Deux agents anticancéreux ou plus, sont employés de façon séquentielle pendant des cures d'une durée de 2 à 4 semaines en moyenne.

La polychimiothérapie permet de cibler un plus grand nombre de cellules tumorales par rapport à une simple monochimiothérapie. Des cellules malignes peuvent être résistantes à l'une des drogues mais sensibles à l'autre.

Le choix des drogues et des associations chimiques dépendent de la nature de la tumeur, de son extension, avec ou sans métastases et de son siège.

## 2.2. Radiothérapie

La radiothérapie a eu un rôle considérable dans les thérapies antinéoplasiques au cours du XX<sup>ème</sup> siècle.

Cependant sa fréquence d'utilisation a diminué dans les traitements anticancéreux chez l'enfant (encore nécessaire dans environ 20% des cas de cancer pédiatrique), au profit des chimiothérapies plus efficaces et mieux ciblées. Les rayons, engendrant des effets secondaires importants, sont utilisés de plus en plus avec parcimonie : chaque indication et dose de radiothérapie est évaluée individuellement selon la pathologie de l'enfant (Cowie, 2008).

### 2.2.1. Principes de la radiothérapie

(Cowie, 2008)

La radiothérapie consiste à utiliser des radiations ionisantes (rayons X, rayons gamma, particules comme les électrons, protons, neutrons) afin de détruire des cellules tumorales. Les ions formés et les radicaux libres réagissent fortement avec les atomes qui les entourent et, lorsqu'il s'agit de molécules d'ADN, vont entraîner une rupture de simples ou doubles brins aboutissant à des cassures chromosomiques. La cellule, dont l'ADN a été ainsi modifié, ne va plus pouvoir se diviser et va mourir de façon différée. Cependant, il arrive également que ces modifications structurales de l'ADN entraînent la création de lésions sublétales qui peuvent être réparées.

Les doubles cassures, survenant donc sur les deux brins de la molécule d'ADN, sont la principale cause de mort cellulaire par nécrose. La biologie moléculaire nous a récemment montré que les rayonnements avaient la capacité d'activer ou d'inhiber certains gènes (notamment P53) responsable de l'apoptose.

Grâce à des mécanismes enzymatiques, les cellules irradiées peuvent aussi corriger certaines lésions de leur ADN. De plus, les cellules saines ont une capacité de réparation de ces lésions sublétales plus satisfaisante que les cellules cancéreuses. C'est pourquoi l'irradiation est fractionnée en plusieurs séances dans le but de créer un effet différentiel maximal entre le tissu sain et le tissu cancéreux. Donc entre deux séances, les cellules saines peuvent rectifier les lésions de leur ADN alors que les cellules cancéreuses périssent. Le but de la radiothérapie est de détruire toutes les cellules cancéreuses tout en permettant aux cellules saines de récupérer jusqu'à la restauration complète du tissu sain.

## 2.2.2. Méthodes

### 2.2.2.1. Radiothérapie externe ou téléthérapie

(O'Brien et coll., 2005)

Le rayonnement externe à faisceau bidimensionnel (dosimétrie 2D) est la forme la plus commune. Les accélérateurs linéaires se sont substitués aux machines à Cobalt-60 dans la plupart des centres de radiothérapie. Ces derniers produisent des faisceaux de photons et d'électrons pouvant émettre des photons de haute énergie. Les machines utilisant le Cobalt-60 fournissent également ces mêmes photons mais contiennent du matériel radioactif exigeant des salles aux murs épais et bétonnés. L'émission du rayonnement est plus rapide avec un accélérateur linéaire, avantage évident en pédiatrie. De plus ils ont un bon rendement en profondeur et peuvent donc délivrer la dose prescrite à plusieurs dizaines de centimètres en profondeur, sans surdoser de façon excessive la peau et les tissus superficiels.

Le fractionnement est le processus de délivrance adopté en radiothérapie. Il divise la dose totale, déterminant la longueur du traitement, en doses quotidiennes. Le fractionnement permet un meilleur contrôle de la tumeur qu'une grande dose simple. Le standard actuel de 5 séances hebdomadaire de 1,5 à 2 Gy (1 par jour du lundi au vendredi) correspond dans la plupart des situations à une efficacité optimale sur les tissus tumoraux et à une bonne épargne des tissus sains irradiés. L'intérêt d'irradiations hyperfractionnées (2 séances par jour espacées de 6 heures minimum) est en cours d'évaluation dans plusieurs tumeurs pédiatriques (notamment les tumeurs cérébrales).

La radiothérapie externe est également employée en irradiation corporelle totale avant une allogreffe de moelle dans certaines leucémies. L'irradiation déclenche une aplasie de la moelle osseuse, qui se vide donc de ses cellules ; la place est alors libre pour la croissance des nouvelles cellules souches.

L'irradiation corporelle totale a également un effet antitumoral en supprimant d'éventuelles cellules malignes restantes, recluses dans des parties du corps très peu sensibles aux traitements antinéoplasiques.

Les effets secondaires immédiats se limitent à des nausées, des vomissements et à une poussée fébrile. L'irradiation corporelle totale est habituellement délivrée en doses fractionnées deux fois par jour pendant 3 jours en limitant la dose pulmonaire.

#### 2.2.2.2. Radiothérapie interne ou curiethérapie

La curiethérapie permet une irradiation de contact grâce à des implants radioactifs. Le radioélément le plus employé est l'iridium 192. Ce dernier est :

- implanté directement dans la tumeur sous forme d'aiguilles et de tubes plastiques. C'est la curiethérapie interstitielle ou endocuriethérapie. Elle

est utilisée dans la vessie, la prostate, les parois musculaires, les membres et dans certaines localisations ORL (Habrand et coll., 2008);

- ou inséré dans un moule préalablement positionné au contact du volume à traiter : curiethérapie endocavitaire ou plésiocuriethérapie. Elle est réservée aux cavités naturelles (Habrand et coll., 2008).

La mise en place du radioélément nécessite une anesthésie générale et une hospitalisation en chambre protégée (Habrand et coll., 2008).

La curiethérapie permet une irradiation continue pendant plusieurs jours grâce à des sources de bas débit. Ce type d'irradiation est très appréciable chez l'enfant car elle est à la fois accélérée et comparable à un traitement hyperfractionné (Habrand et coll., 2008).

Ainsi par exemple, le traitement du rhabdomyosarcome pelvien par curiethérapie évite un retard de croissance majeur provoquée par l'irradiation externe des os et intestins en croissance dans cette partie du corps (O'Brien et coll., 2005).

### 2.2.3. Indications

(O'Brien et coll., 2005)

La radiothérapie peut être utilisée dans le traitement des cancers de l'enfant et de l'adolescent en curatif, comme adjuvant ou comme antalgique, en palliatif et avant une greffe de moelle osseuse pour générer une aplasie.

En curatif, la radiothérapie est utilisée seule dans les tumeurs peu chimiosensibles et/ou ayant un abord chirurgical difficile.

En adjuvant, l'administration d'une chimiothérapie permet le plus souvent de délivrer la radiothérapie alors qu'il n'y a plus de tumeur décelable.

Parfois le rayonnement peut être employé pour diminuer des effets secondaires de tumeurs qui menacent la fonction ou la vie d'un organe, pour réduire rapidement la taille d'une masse qui empiète sur les voies aériennes ou pour soulager la pression sur la moelle épinière afin de diminuer ou empêcher une paralysie.

La radiothérapie palliative est délivrée pour soulager la douleur dans des cancers incurables et le plus souvent métastatiques. Elle permet un rétrécissement de la masse tumorale afin de soulager la douleur et/ou les obstructions gênant la qualité de vie. La dose est surveillée pour assurer des toxicités minimales.

## 2.2.4. Perspectives

### 2.2.4.1. Radiothérapie conformationnelle

(Habrand et coll., 2008)

La radiothérapie conformationnelle a pour objectif de réduire les doses reçues par les tissus sains environnants pour essayer de diminuer les complications et séquelles tardives tout en augmentant la dose reçue par la tumeur pour maintenir la toxicité nécessaire à son contrôle local.

Des accélérateurs munis de collimateurs composés de lames métalliques minces jointives mais indépendantes, commandées électroniquement, permettent d'adapter le plus justement possible le volume irradié au volume cible grâce à des faisceaux multiples. Les champs de radiothérapie peuvent donc avoir des formes complexes (et non plus carrées), mieux adaptées au volume irradié cible.

Des étapes préparatoires de confection de masque ou de moule de contention personnalisé du malade et de reconstruction tridimensionnelle des contours du patient, de sa tumeur et de ses organes sains sont indispensables (figure 10).

Cette technique se généralise comme traitement curatif chez l'enfant et l'adolescent pour la plupart des localisations tumorales.



**Figure 10 : Photo d'un masque de contention personnalisé (COWIE F., 2008).**

#### 2.2.4.2. Radiochirurgie stéréotaxique

(Habrand et coll., 2004)

La radiochirurgie stéréotaxique permet de délivrer une dose unique élevée et très précise de radiothérapie en utilisant des faisceaux minces, multiples et convergents.

Elle est actuellement réalisable si la zone à traiter est dans un site intracrânien (l'immobilisation est meilleure et la localisation plus précise), assez petite (quelques centimètres) et pas trop proche d'une structure anatomique critique. Elle permet d'agir sur des zones très délicates et d'accès difficile.

Ce type de traitement entraîne une radionécrose des cellules et des incertitudes biologiques existent au sujet de l'effet d'un tel traitement sur les structures normales adjacentes. En oncologie pédiatrique, seules quelques petites lésions cérébrales peuvent être traitées grâce à cette technique.

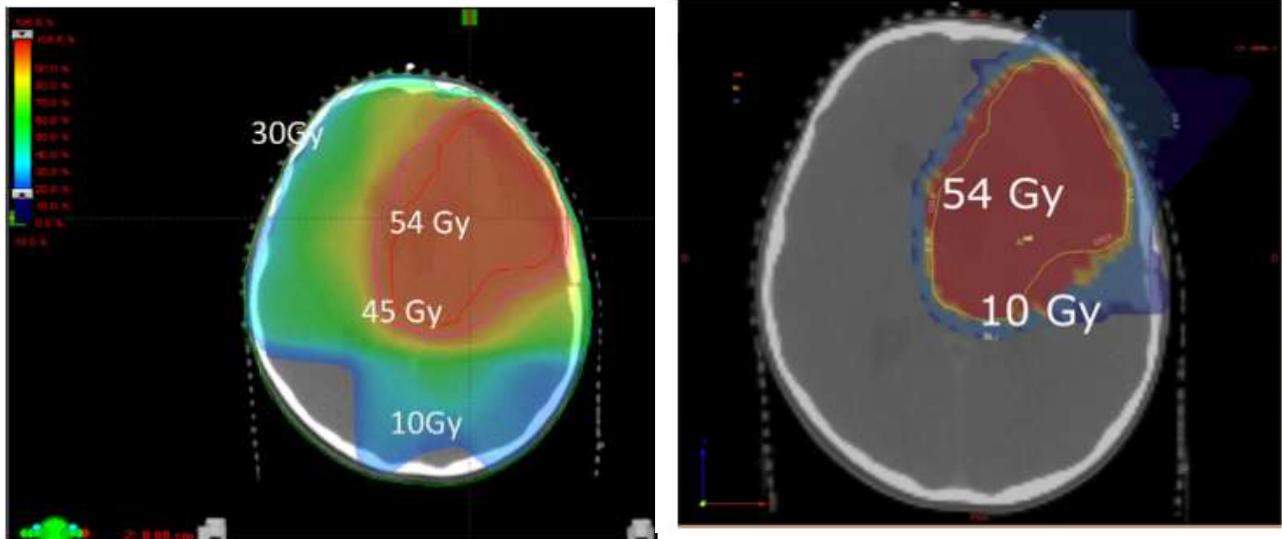
#### 2.2.4.3. Protonthérapie

Les protons sont des particules chargées beaucoup plus lourdes que les électrons. Ils peuvent être artificiellement produits (par un cyclotron) et être utilisés en radiothérapie. Ils sont disponibles dans quelques centres dans le monde et ont des caractéristiques physiques très différentes des photons (Levin et coll., 2005).

Leur principal avantage réside en l'absence de faisceau de « sortie ». En effet ils déposent leur énergie le long de leur trajectoire pour s'arrêter en un point où ils délivrent un maximum d'énergie. Au delà de ce point, la dose tombe abruptement (figure 11). Cette propriété peut considérablement réduire le volume de tissu exposé aux dommages provoqués par le rayonnement et par conséquent diminuer les effets secondaires aigus et chroniques (Levin et coll., 2005).

Dans de nombreux cas la protonthérapie n'offre que des avantages limités par rapport à la radiothérapie conventionnelle. Cependant, dans un nombre croissant d'indications, les protons constituent un traitement de référence pour des tumeurs radiorésistantes (nécessitant donc des doses élevées d'irradiation) et situées très près d'organes radiosensibles (voie optique, tronc cérébral, moelle épinière, etc...) (Habrand et coll., 2009).

Il n'y a que peu d'équipements dans le monde qui sont capables de fournir ce traitement. En France, seul le centre d'Orsay en est équipé (Habrand et coll., 2009).



**Figure 11 : Visualisation grâce à un logiciel (Dosisoft\*) de la distribution de dose utilisé pour un épendyome frontal opéré et irradié à la dose de 54 Gy par RMI (photons) à gauche et par protonthérapie (protons) à droite (HABRAND J.L. et coll., 2009).**

#### 2.2.4.4. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (tomothérapie, RapidARC\*)

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou IMRT Intensity-Modulated RadioTherapy) permet d'optimiser la distribution de dose afin de délivrer une dose homogène au volume cible tout en épargnant les organes à risques. L'IMRT ajoute à la radiothérapie conformationnelle la possibilité de moduler l'intensité de la dose délivrée (Teh et coll., 1999).

L'IMRT a un domaine d'application large en radiothérapie en raison de sa capacité à générer des faisceaux multiples tout en évitant les structures anatomiques à risque. Chaque faisceau peut atteindre une cible précise avec une intensité modulable. En fournissant un rayonnement de grande précision, l'utilisation de l'IMRT a entraîné une diminution de la morbidité liée au traitement tout en permettant une forte augmentation de la dose délivrée à la tumeur (Teh et coll., 1999).

Plusieurs machines permettent de délivrer un rayonnement conformationnel avec modulation d'intensité comme l'Helical tomotherapy\* ou encore le RapidARC\*.

Grâce au couplage de l'accélérateur de particules, qui émet le rayonnement, avec un scanner, l'Helical tomotherapy\* assure une grande précision dans l'irradiation. Cette radiothérapie guidée par l'image optimise ainsi l'adaptation de la dose d'irradiation au volume tumoral, limite l'exposition des organes sains et à terme permettra d'augmenter la dose délivrée dans la tumeur. Cette technique innovante représente un progrès important pour le traitement des tumeurs difficiles à irradier avec les techniques classiques. Elle est utilisée pour certains sarcomes des membres et des pathologies hématologiques nécessitant une greffe de moelle osseuse et une irradiation corporelle totale (Fogliata et coll., 2009).

L'ARC thérapie offre un traitement radiothérapeutique par modulation d'intensité, en un ou en plusieurs arcs, de très haute qualité sur une tumeur tout en effectuant une rotation continue et unique autour du patient. Cette machine permet d'administrer des traitements IMRT optimisés et guidés par image deux à huit fois plus rapides que la thérapie IMRT conventionnelle. Lors d'une séance complexe de faisceaux fixes à partir d'angles multiples, la technologie RapidArc\* optimise le contrôle de la tumeur en adaptant la dose reçue en fonction de sa taille, de sa forme, et de son emplacement. Les études de radiothérapie mettent en corrélation la capacité de préserver plus de tissu sain avec moins de complications et de meilleurs résultats (Fogliata et coll., 2009).

## 2.3. Chirurgie carcinologique

Des avancées dans le traitement des cancers de l'enfant ont été réalisées grâce aux régimes intensifs de chimiothérapie et de radiothérapie. En raison de cette approche multidisciplinaire des tumeurs malignes pédiatriques, les indications de chirurgie première ont considérablement diminué.

Cependant, l'abord chirurgical a encore une place importante dans la gestion des cancers pédiatriques.

### 2.3.1. Indications

(O'Neill, 2005)

La chirurgie a des indications très variées dans le traitement des cancers de l'enfant et de l'adolescent. Elle est utile à tous les stades de la gestion de la maladie.

Tout d'abord, elle permet les biopsies donc les prélèvements d'échantillon de tissu désiré grâce à des aiguilles d'aspiration, les biopsies de tissu pour de plus grands spécimens et les interventions ouvertes pour retirer des sections entières de tumeur et/ou des ganglions lymphatiques.

La chirurgie est également utile pour réaliser un bilan d'extension afin d'examiner le volume et l'extension de la tumeur. Les examens d'imagerie moderne ont néanmoins diminué le rôle de la chirurgie dans cette indication.

Bien sûr la chirurgie a un indication curative dans la plupart des tumeurs solides par exérèse qui s'accompagne souvent de chimiothérapie et/ou de radiothérapie.

Beaucoup moins souvent, la chirurgie de dégagement ou de diminution du volume tumoral vise à enlever le plus gros de la masse tumorale quand son extension gêne le fonctionnement d'organes voisins.

La chirurgie fait partie des soins complémentaires lorsqu'elle est nécessaire pour le placement de cathéters ou de dispositifs d'accès veineux centraux (sites implantables).

La chirurgie palliative permet de soulager les symptômes provoqués par des tumeurs insensibles aux thérapies antinéoplasiques comme la douleur et les saignements.

Enfin la chirurgie reconstructrice essaie d'atténuer les séquelles fonctionnelles et esthétiques des traitements tout en permettant une meilleure acceptation psychologique de la maladie.

### 2.3.2. Techniques

(Borowski, 1986)

La chirurgie est de moins en moins invasive car elle arrive le plus souvent après des étapes de chimiothérapie et/ou de radiothérapie. Malheureusement dans certains cas, les résections restent importantes et entraînent de lourdes séquelles.

En ce qui concerne les tumeurs ORL et stomatologiques, les résections maxillaires partielles ou totales provoquent l'ouverture du sinus maxillaire, des fosses nasales ou des deux.

Les résections mandibulaires peuvent être conservatrices ou interromptrices de la continuité de l'arc mandibulaire (figure 12).

Les résections vélaires peuvent également être totales ou partielles, associées ou non à une amputation palatine.

Enfin les résections linguales sont exceptionnelles chez l'enfant. Elles peuvent être totales, éliminant la partie mobile de la langue en avant du V lingual, ou le plus souvent partielles.



**Figure 12 : Photographie d'une mandibulectomie (Gil et coll., 2009)**

## 2.4. Greffe de moelle osseuse

Le but de la greffe de moelle osseuse est de remplacer les cellules souches hématopoïétiques malades ou absentes par des cellules souches hématopoïétiques saines.

### 2.4.1. Allogreffe

En oncologie, les allogreffes sont utilisées quand les cellules souches hématopoïétiques sont atteintes. Le nouveau système immunitaire du donneur permet de régénérer les défenses du malade et l'aide à lutter contre une éventuelle rechute (Norville, 2005).

Les indications d'allogreffes sont réservées en première intention aux formes graves de leucémies, principalement chimiorésistantes ou associées à des facteurs génétiques péjoratifs (Norville, 2005).

Seuls 25 à 30% des enfants ont un donneur génoïdétique. Au cours de la dernière décennie se sont développées des greffes à partir de donneurs non apparentés ou à partir de cellules souches hématopoïétiques en provenance de sang placentaire. Les cellules souches peuvent donc provenir :

- d'un donneur apparenté à histocompatibilité le plus souvent parfaite (composante HLA de 5 à 10/10) ;
- d'un donneur non apparenté de cellules souches hématopoïétiques ou de sang placentaire (composante HLA de 9 à 10/10 ou de 5/6 ou 6/6) (Norville, 2005).

Les résultats actuels semblent aussi favorables que la greffe soit effectuée à partir de donneurs apparentés ou non apparentés, bien que la morbidité de la première soit moindre (Norville, 2005).

Les allogreffes présentent encore des effets secondaires importants, responsables d'une mortalité liée directement à la procédure pouvant atteindre 20% du fait de réactions immunologiques, de la toxicité directe du conditionnement ou de complications infectieuses favorisées par une immunodépression profonde et prolongée, notamment dans les greffes à partir de donneurs non apparentés (Bertrand et coll., 2008).

#### 2.4.2. Autogreffe

Les autogreffes sont employées pour pallier à la destruction des cellules souches hématopoïétiques après des doses élevées de radiothérapie ou de chimiothérapie (par exemple lors de tumeurs solides). L'infusion des cellules souches en bonne santé provenant du patient permet à la moelle de récupérer après une thérapie intensive (Hölttä, 2005).

L'autogreffe est utilisée dans le traitement de tumeurs solides initialement ou secondairement métastatiques avec un pronostic grave comme le neuroblastome ou certains sarcomes d'Ewing intensive (Hölttä, 2005).

La plupart des effets secondaires sont générés par la chimiothérapie ou la radiothérapie à haute dose et non par l'autogreffe. Seules les complications infectieuses qui surviennent lors de l'aplasie après la greffe sont potentiellement graves et même mortelles dans 12% des cas (Hartmann et coll., 2008).

### 3. Les séquelles orofaciales et les conséquences pratiques pour l'odontologiste

La bouche et la face sont des entités anatomiques complexes comprenant de multiples tissus, comme les muqueuses, la peau, le tissu sous-cutané, le tissu des glandes salivaires, les dents, l'os et le cartilage. Chacun a une réponse unique aux thérapies antinéoplasiques cytotoxiques (Paulino et coll., 2005).

Un quart des patients ayant reçu une chimio ou radiothérapie développe des séquelles esthétiques et/ou fonctionnelles orofaciales graves rendant nécessaire une intervention chirurgicale et/ou orthodontique (Zwetchkenbaum et coll., 2007).

Généralement deux types de réactions sont observées : les réactions aiguës ou séquelles à court terme et les réactions tardives ou séquelles à long terme.

Les réactions aiguës se manifestent pendant ou peu de temps après le traitement et touchent la plupart du temps des tissus dont les cellules se divisent rapidement entraînant érythèmes, mucites, desquamation de la peau, hyposialie...

Les tissus dont les cellules se renouvellent lentement, peuvent ne pas manifester de dommages pendant des mois voire des années après le traitement. Des modifications à court terme dans ces tissus peuvent également se produire mais ne sont habituellement pas détectées. Les réactions tardives, cependant, peuvent se produire dans tous les organes (Paulino et coll., 2005).

## 3.1. Le tissu osseux

### 3.1.1. Rappels

(Nanci et coll., 2003)

La mandibule et le maxillaire sont des os plats constitués de 2 tables épaisses d'os compact séparés par de l'os spongieux. Les dents sont entourées par de l'os alvéolaire constitué par l'extension des os maxillaire et mandibulaire qui forme et supporte les alvéoles dentaires.

La surface externe de l'os est recouverte d'une double membrane formée de tissu conjonctif appelé périoste.

L'os compact comporte en périphérie cinq ou six lamelles osseuses concentriques englobant les fibres conjonctives du périoste. En profondeur, c'est un os dit haversien formé d'une série de système de Havers ou ostéons. Chacun d'eux comporte une lacune centrale conjonctivo-vasculaire (canal de Havers) de 50  $\mu\text{m}$  de diamètre, entourée de 10 à 15 lamelles osseuses concentriques. Au sein des canaux de Havers, on constate des résorptions ostéoclastiques plus ou moins actives. Les canaux de Volkmann mettent en communication les canaux de Havers de deux ostéons adjacents et contiennent des vaisseaux et du tissu conjonctif. Les ostéocytes sont disposés dans l'épaisseur des lamelles ou entre deux lamelles contiguës. La direction des ostéons est parallèle à l'axe longitudinal de l'os. L'orientation des fibres de collagène est différente dans les différentes lamelles ; par conséquent, les lamelles se renforcent mutuellement.

L'os spongieux est formé de travées anastomosées de tissu osseux entourant des lacunes larges de moelle osseuse. Les trabécules sont placées d'une manière particulière afin de permettre à l'os de résister le mieux possible aux contraintes subites.

L'os alvéolaire s'individualise du reste du squelette par le fait qu'il donne insertion aux fibres du ligament parodontal. Ces remaniements incessants sont liés aux mouvements de la dent dans son alvéole. La surface de la paroi alvéolaire est tapissée d'ostéoblastes et d'ostéoclastes qui sont interposés entre les faisceaux du ligament parodontal et assurent le remodelage permanent de l'os alvéolaire.

Il existe 4 variétés de cellules osseuses.

Les cellules ostéoprogénitrices se trouvent dans le périoste, dans l'endoste, tapissent les canaux de Havers et les canaux de Volkmann. Elles sont des cellules souches dérivées du mésenchyme, elles peuvent se différencier pour former des ostéoblastes et des ostéocytes.

Les ostéoblastes sécrètent la matrice extracellulaire des os, ils sont responsables de la calcification de cette matrice. Lorsque la matrice osseuse entoure les ostéoblastes, ils se transforment en ostéocytes. Comme les ostéocytes, ils possèdent des tentacules qui communiquent avec celles des ostéoblastes et des ostéocytes voisines par des Gaps jonctions.

Les ostéoclastes sont de grosses cellules multinucléées, dérivées des monocytes. Ils sécrètent des enzymes et des acides organiques qui dégradent la matière osseuse au niveau des surfaces de résorption. Après cette dernière, des lacunes de Howship se forment.

Les ostéocytes sont responsables du maintien de la matrice osseuse. Ils sont capables de former la matrice et de l'absorber. Ils sont responsables du maintien de l'équilibre homéostatique du calcium sanguin. Ce sont des cellules osseuses matures en forme d'araignée occupant les lacunes. Leurs tentacules se trouvent dans les canalicules leur permettant de communiquer par des Gaps jonctions avec les ostéoblastes et les ostéocytes voisines.

## 3.1.2. Séquelles

### 3.1.2.1. Sur les cellules osseuses

(Vissink et coll., 2003)

Les changements bruts de la matrice osseuse après irradiation se développent relativement lentement. Les changements initiaux à l'intérieur de l'os proviennent des dommages dans le système de remodelage (ostéocytes, ostéoblastes et ostéoclastes).

Les ostéoblastes sont plus radiosensibles que les ostéoclastes ; ainsi une augmentation relative de l'activité ostéolytique peut se produire. La modification de l'activité ostéosynthétique pourrait être le résultat des effets directs du rayonnement sur les cellules du système de remodelage ou le résultat indirect des dommages vasculaires induits par l'irradiation, ou encore une combinaison des deux.

### 3.1.2.2. Sur le tissu osseux

Les effets causés par les radiations sur la vascularisation osseuse et sur les tissus environnants commencent par une hyperémie, suivie d'une endartérite, d'une thrombose, entraînant une occlusion et une oblitération progressives des petits vaisseaux. Le renouvellement cellulaire diminue et une fibrose progressive s'installe alors. Avec le temps, le tissu osseux devient acellulaire, hypo ou avascularisé, significativement fibrotique et une dégénération graisseuse apparaît. Quelques lacunes peuvent devenir exemptes d'ostéocytes. L'endoste s'atrophie, avec une perte importante d'ostéoblastes et d'ostéoclastes. Le périoste devient également fibrotique et perd aussi les cellules responsables de son remodelage (Vissink et coll., 2003).

L'hypovascularisation et la fibrose semblent donc être les conséquences finales des effets induits par la radiothérapie sur les tissus. Ces observations mènent à la conclusion évidente que la réponse de l'os irradié aux traumatismes et aux infections est perturbée (Vissink et coll., 2003).

Cependant, Teng et coll. ont démontré que l'ostéoradionécrose provient d'un mécanisme fibroatrophique plutôt que d'un mécanisme d'insuffisance vasculaire. En revanche, l'hypovascularisation de l'os irradié pourrait initialement aider à atteindre une phase préfibrotique (Teng et coll., 2005).

L'ostéoradionécrose a été bien étudiée dans la littérature chez l'adulte. Cependant, son incidence dans la population pédiatrique a été très peu décrite. L'ostéoradionécrose se développe habituellement au niveau du corps de la mandibule et son risque est directement corrélé avec la dose de rayonnement totale, la dose fractionnée, la taille de la tumeur et l'envahissement osseux de la tumeur. Le risque est augmenté chez les patients dentés. Les patients subissant une extraction après irradiation sont plus susceptibles de développer une ostéoradionécrose que ceux ayant subi une extraction avant irradiation (Paulino et coll., 2005).

### 3.1.2.3. Facteurs favorisants

Les extractions et pathologies dentaires en territoire irradié ont été longtemps identifiées comme des facteurs de risque importants de l'apparition de l'ostéoradionécrose. La mandibule est beaucoup plus susceptible de développer une ostéoradionécrose que le maxillaire. L'os non cicatrisé peut secondairement s'infecter et déclencher une telle affection (Jereczek-Fossa et coll., 2002).

Par opposition aux paramètres de la radiothérapie, les facteurs dépendant du patient sont susceptibles d'être influencés de façon directe par le chirurgien dentiste. Les interventions chirurgicales, les avulsions, les parodontites marginales ou apicales, les zones de décubitus, ainsi que les ulcérations des muqueuses dans le champ ayant été irradié sont autant de facteurs de risque pouvant être à l'origine de plaies ne guérissant pas, qui

sont à leur tour susceptibles d'entraîner une ostéoradionécrose infectée dans de nombreux cas (Bornstein et coll., 2001).

L'ostéonécrose des maxillaires est une complication de l'administration de biphosphonates pour le traitement de l'hypercalcémie maligne et des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique s'accompagnant d'une ostéolyse. Chez les adultes, l'incidence des ostéonécroses des maxillaires est relativement importante (entre 0,8 et 12%) après un traitement par biphosphonates en intraveineux. En revanche dans la population pédiatrique aucun cas d'ostéonécrose des maxillaires n'a été décrit dans la littérature (Chahine et coll., 2008).

Comme pour l'ostéoradionécrose, les facteurs favorisant l'apparition de l'ostéonécrose sont les extractions dentaires, la pose d'implant, les parodontites, les dents fracturés (lors de l'intubation par exemple) et les exostoses d'os (Hoff et coll., 2008).

### 3.1.3. Prise en charge

#### 3.1.3.1. Prévention

La prévention passe par un bilan dentaire approfondi avant l'irradiation afin d'éviter toute extraction après la radiothérapie des dents présentes sur l'arcade, ainsi que des visites de contrôles à des intervalles réguliers durant et après la radiothérapie (Bornstein et coll., 2001).

L'amifostine confère peut être une radioprotection aux os du crâne et de la face subissant une inhibition de leur croissance liée à leur irradiation. Une expérience réalisée au niveau du complexe orbito-zygomatique d'un rat a permis à FORREST d'observer qu'un traitement préventif avec de l'amifostine 20 minutes avant 35 Gy de radiothérapie, préservait significativement la croissance osseuse linéaire, le volume osseux et sa densité (Forrest et coll., 2002).

### 3.1.3.2. Conditions d'intervention

Le risque d'ostéoradionécrose doit toujours être présent à l'esprit même si elle est très rare chez l'enfant. Les extractions en territoire irradié, peuvent être cependant réalisées avec les mêmes précautions que chez l'adulte. Les dents de sagesse posent de fréquents problèmes mais à partir du moment où les accidents d'évolution apparaissent trop souvent, l'extraction doit être envisagée. D'une manière générale, les extractions chez l'enfant, en terrain irradié, sont moins dangereuses que chez l'adulte (Borowski, 1986).

Il n'y a aucune recommandation claire pour l'usage d'antibiotiques en prophylaxie avant des extractions. Ces conseils sont généralement empiriques ou basées sur une expérience anecdotique.

- Les interventions doivent être :
  - aussi atraumatiques que possible,
  - sans reste de séquestres osseux ou crêtes coupantes.
- La plaie doit être fermée hermétiquement grâce à des points de suture.
- Si une dent est infectée, une antibiothérapie (Pénicilline à large spectre, 50mg par kilo et par jour) doit être prescrite pendant environ une semaine (American Academy of Pediatric Dentistry, 2006).

Une consultation en présence d'un stomatologue et du médecin du patient est recommandée pour des interventions chirurgicales invasives urgentes chez les patients qui ont été traités ou sont traités par biphosphonates ou chez ceux qui ont reçu une radiothérapie de la mandibule afin de concevoir des stratégies pour diminuer respectivement le risque d'ostéonécrose et d'ostéoradionécrose. Les interventions invasives non urgentes devront être évitées chez ces patients (American Academy of Pediatric Dentistry, 2006).

## 3.2. La croissance orofaciale

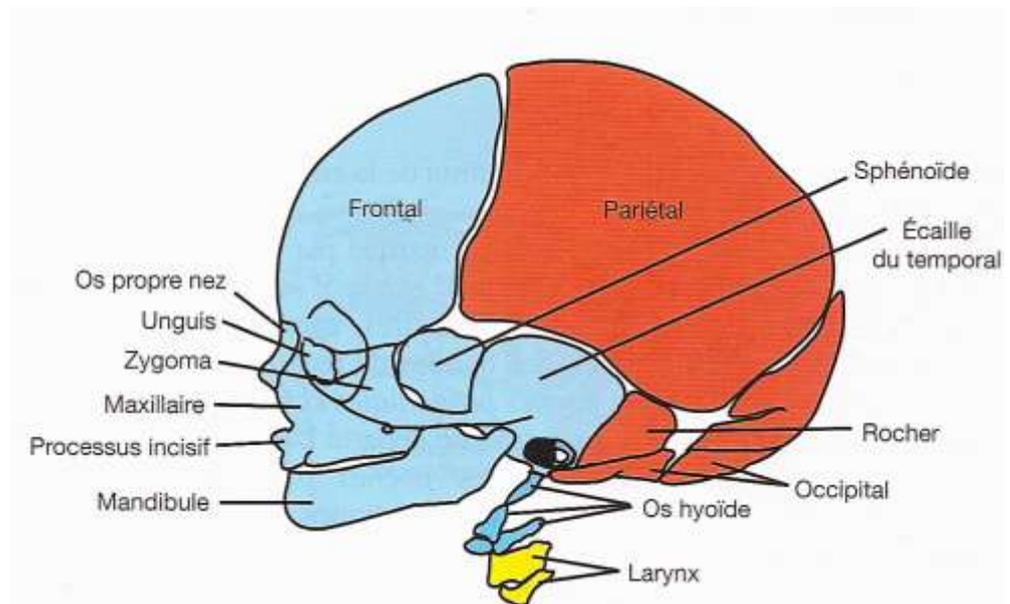
### 3.2.1. Rappels

#### 3.2.1.1. Embryologie

(Gevorgyan et coll., 2007)

Les os composant le squelette crâniofacial, à l'exception d'une petite partie du condyle mandibulaire et d'une partie de la base du crâne, s'ébauchent par ossification intramembraneuse sur les membranes de tissu conjonctif fibreux dérivées des cellules mésenchymateuses provenant de la crête neurale.

Le crâne peut être divisé en 2 parties : le neurocrâne formant une coque protectrice autour du cerveau et le viscérocrâne contenant les os de la face (figure 13). Le neurocrâne se divise lui-même en neurocrâne membraneux comprenant les os plats qui entourent le cerveau comme une chambre forte et une partie cartilagineuse, ou chondrocrâne, qui forme les os de la base du crâne.



**Figure 13 : Schéma du squelette de la face (viscérocrâne en bleu) et du crâne (neurocrâne en rouge) (Langmann et coll., 2007).**

Les os du neurocrâne membraneux se forment par ossification intramembraneuse qui se caractérise par la présence d'excroissances osseuses provenant d'un point d'ossification primaire. Pendant la croissance foetale et postnatale, les os membraneux se développent par apposition de nouvelles couches sur la surface externe et par résorption simultanée sur la surface interne. A la naissance le tissu conjonctif primitif est toujours présent dans les sutures et les fontanelles crâniennes. Bien que la capacité crânienne d'un enfant atteint son maximum vers 5-7 ans, quelques sutures restent ouvertes jusqu'à l'âge adulte.

Le chondrocrâne comprend plusieurs cartilages séparés. Ceux qui sont en avant de la selle turcique, en position rostrale de la notocorde, dérivent de la crête neurale et forment le chondrocrâne préchordal, alors que ceux qui sont plus en arrière dérivent du mésoderme para-axial et forment le chondrocrâne chordal. La fusion puis l'ossification endochondrale de ces cartilages forme la base du crâne.

Le viscérocrâne, c'est-à-dire les os de la face, est formé par les deux premiers arcs pharyngiens embryonnaires. Le mésenchyme permettant la formation des os de la face dérive des cellules de la crête neurale. Dans un premier temps, la face est petite par rapport au neurocrâne à cause de l'absence virtuelle des sinus paranasaux et de la petite taille des os en particulier de la mandibule et du maxillaire. C'est seulement avec le développement des sinus et avec l'apparition des dents que la face obtient ses caractéristiques humaines.

### 3.2.1.2. Croissance crâniofaciale

Pendant toute l'enfance, la majeure partie de la croissance osseuse crâniofaciale se produit à travers les sutures osseuses sur un mode d'apposition au niveau des surfaces sous-périostées (niveau externe) avec les

ostéoblastes et sur un mode de résorption au niveau interne avec les ostéoclastes. Le rôle du périoste dans la croissance du massif crâniomaxillofacial s'appuie sur des observations cliniques et expérimentales. Sa couche externe est fibreuse et contient des fibroblastes et d'abondantes fibrilles de collagène. A l'intérieur, la couche cambiale est riche en vaisseaux sanguins et contient des cellules capables de différenciation en cellules ostéogéniques, cellules souches des ostéoblastes (Moor et coll., 2003).

Fang et coll. ont démontré que le périoste des os membraneux a une capacité chondrogénique, de fabrication de chondrocytes participant à la synthèse et au maintien du tissu cartilagineux. Le périoste a donc un rôle crucial dans la réparation des séquestres crâniofaciaux et dans l'ostéogénèse (Fang et coll., 1997).

Le développement du massif crâniofacial est assuré en largeur par des appositions successives d'os périosté et par une croissance osseuse provenant des sutures interpalatine, nasomaxillaires, intermaxillaires et maxillomalaires. Dans le sens sagittal, la croissance du massif facial supérieur s'effectue grâce aux sutures ptérygopalatines, maxillofrontales et zygomatomalaires. Enfin en hauteur, la croissance est possible grâce au périoste du rebord basilaire et à l'apparition de l'os alvéolaire (Ennuyer et coll., 1970).

### 3.2.1.3. Croissance mandibulaire

(Krarup et coll., 2005)

En ce qui concerne la croissance mandibulaire, elle s'établit grâce à 3 mécanismes. Tout d'abord une croissance suturale s'opère au niveau de la synchondrose symphysaire mais son activité cesse avant la fin de la première année.

Une croissance cartilagineuse, au niveau du cartilage condylien, permet la croissance de la branche montante par ossification enchondrale.

Enfin la mandibule est recouverte d'un périoste vasculaire permettant une croissance remodelante :

- une apposition d'os s'opère au niveau du condyle, des processus coronoïdes, des procès alvéolaires, sur le bord postérieur de la branche montante et au niveau de la face buccale/labiale du corps ;
- une résorption osseuse s'opère sur le bord antérieur de la branche montante, en dessous du gonion et sur la surface linguale du corps mandibulaire (en particulier au niveau des procès coronoïde, de la branche montante et du condyle).

#### 3.2.1.4. Contraintes exercées sur la croissance crâniofaciale

La croissance osseuse crâniofaciale se déroule dans un environnement complexe, constamment en évolution. Les forces mécaniques participant à la mastication jouent un rôle important dans l'orientation et le remodelage de la croissance osseuse. La mécanotransduction a donc une contribution importante dans le développement osseux et peut entraîner des changements de direction de la croissance osseuse sous la pression de contraintes environnementales (Rafferty et coll., 2000).

Les différences dans l'origine embryonnaire, le développement, la croissance et la structure tridimensionnelle complexe des os du massif crâniofacial aboutissent à des divergences importantes de croissance osseuse et de réponses aux agressions (Langmann et coll., 2007).

## 3.2.2. Séquelles

### 3.2.2.1. Radiothérapie combinée à la chimiothérapie

#### 3.2.2.1.1. Facteurs de risques

Le squelette facial est plus sensible aux doses élevées de radiations avant l'âge de 6 ans et pendant la puberté, qui sont des périodes critiques pour le développement de la face (Denys et coll., 1998).

Lorsque le champ d'irradiation usuel inclue les articulations temporomandibulaires, les bourgeons dentaires postérieurs et les branches montantes de la mandibule, les enfants âgés de moins de 5 ans recevant plus de 24 Gy de radiothérapie crânienne ont des anomalies crânofaciales (Sonis et coll., 1990).

Au niveau de l'orbite, l'âge auquel la radiothérapie est donnée est également le facteur le plus important et détermine le retard de croissance dans le rétinoblastome. En effet le rayonnement chez les enfants de moins de 6 mois est plus préjudiciable à la croissance orbitale (Imhof et coll., 1996).

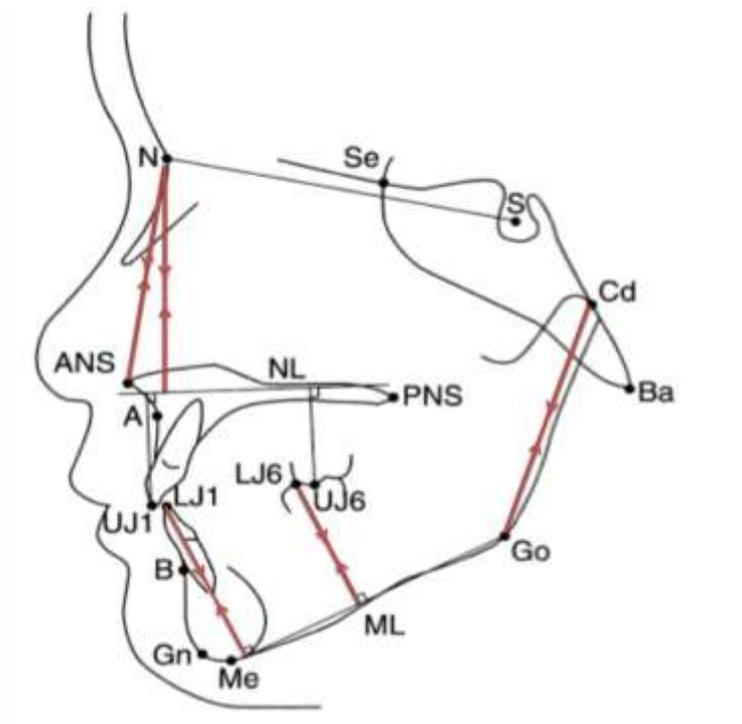
#### 3.2.2.1.2. Effets histologiques (Habrand et coll., 1997)

Les chondroblastes, dont la multiplication est très rapide, ont une importante radiosensibilité. La lésion des chondroblastes, responsables de la croissance en longueur de l'os provoque des altérations de la plaque épiphysaire et un défaut de calcification de celle-ci. De plus, la maturation osseuse (où interviennent ostéoblastes et ostéoclastes) est également affectée par le biais de lésions microvasculaires .

Une interruption temporaire de la croissance se traduit sur les radiographies par des lignes opaques transverses (également observées après administration de chimiothérapie, par le méthotrexate notamment). Elles sont le fait de doses modérées inférieures ou égales à 20 Gy. Pour des doses supérieures, on assiste à un arrêt de la formation d'os enchondral et, en périphérie, d'activité périostée. La croissance des os plats est donc atteinte et entraîne des déformations du massif facial (atrophie mandibulaire, de l'orbite...).

### 3.2.2.1.3. Conséquences céphalométriques

Les enfants traités par radiothérapie crânienne pour des tumeurs intracrâniennes ont une diminution de leur étage moyen (N-ANS, N-NL), de la longueur de leur ramus (Go-Cd) et de leur hauteur d'os alvéolaire mandibulaire antérieur et postérieur (LJ1-ML, LJ6-ML) (Figure 14) (Karsila-Tenovuo et coll., 2001).



**Figure 14 : Visualisation, sur un schéma des lignes et points de références céphalométriques, des diminutions de hauteurs liées à la radiothérapie (flèches rouges) (d'après Karsila-Tenovuo et coll., 2001)**

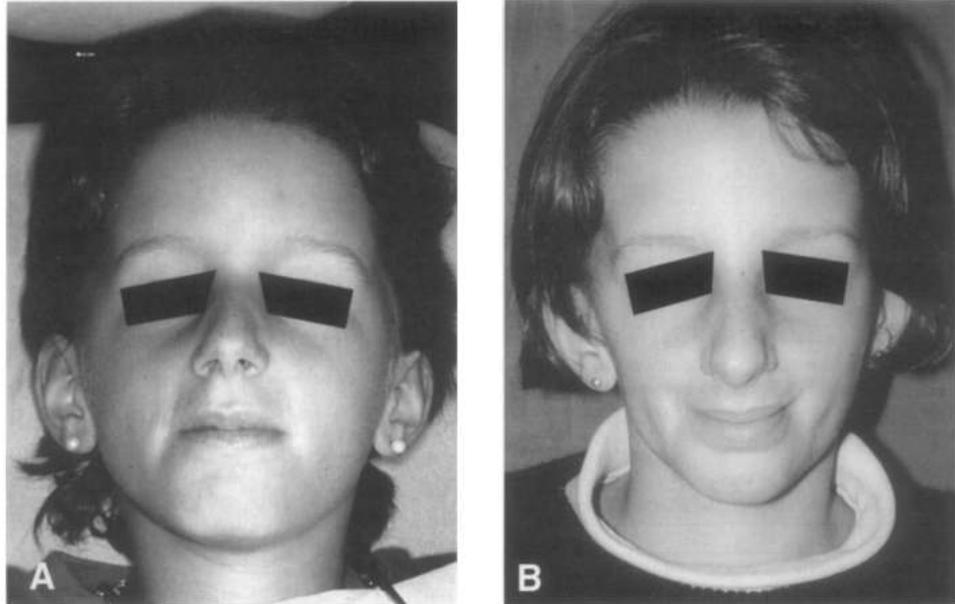
Les enfants traités pour un rhabdomyosarcome par radiothérapie et chimiothérapie grandissent souvent avec une hypoplasie osseuse ou une asymétrie faciale (figure 15) (Estilo et coll., 2003).



**Figure 15 : Photographie d'une patiente âgée de 14 ans présentant une sévère hypoplasie maxillaire gauche après une radiothérapie de 40 Gy à l'âge de 6 ans pour un rhabdomyosarcome du sinus maxillaire gauche (Kahnberg, 2002).**

En effet, les hypoplasies du maxillaire et de la mandibule sont des défauts orofaciaux communs après radiothérapie et chimiothérapie. Les valeurs céphalométriques suggèrent que la croissance de la mandibule est plus affectée que celle du maxillaire (figure 16) (Moller et coll., 1998).

Des études ont également montrées des déformations de la boîte crânienne, une perturbation des longueurs des valeurs verticales antérieures et du milieu interorbitaire (Denys et coll., 1998).



**Figure 16 : A, Photographie d'une patiente âgée de 10 ans (6 mois après la radiothérapie) ne montrant aucune altérations visible des proportions faciales. B, Photographie de la même patiente à l'âge de 14 ans (4 ans après la radiothérapie) montrant un hypodéveloppement de l'étage inférieur de la face (Moller et coll., 1998).**

#### 3.2.2.2. Chimiothérapie seule

Aucune anomalie crâniofaciale n'a été observée après administration de chimiothérapie sans radiothérapie. Il est donc peu probable que l'administration de chimiothérapie seule entraîne des anomalies osseuses ou des tissus mous, bien qu'elle affecte clairement le développement dentaire (Sonis et coll., 1990).

#### 3.2.2.3. Chirurgie crâniofaciale

Les effets de la chirurgie crâniofaciale sont peu connus sur la croissance et le développement facial chez les enfants et adolescents. Puisque la suture frontonasale est un centre de croissance active de la base antérieure de crâne jusqu'à l'âge de 16 ans, des ostéotomies exécutées dans cette région pourraient exercer un effet indésirable sur le développement de la face

moyenne et affecter probablement la croissance maxillaire verticale et horizontale (Lowlicht et coll., 2002).

L'excision d'une tumeur antérieure de la base du crâne en période de croissance peut occasionner une augmentation de la hauteur verticale de la position du maxillaire et une vestibuloversion des incisives supérieures par rapport aux plans de référence de base crâniens. Une rotation dans le sens contraire des aiguilles d'une montre du plan palatin a été observée, entraînant une position supérieure de l'épine nasale antérieure. Enfin un retard de croissance sagittale du maxillaire a été détecté chez les plus jeunes. Cependant toutes ces modifications céphalométriques ont moins de 10% de différences avec les valeurs normales (Gil et coll., 2009).

De si faibles modifications céphalométriques n'entraînent pas d'effet pouvant atteindre l'esthétique ou les fonctions du massif crâniofacial. Les techniques chirurgicales sont donc médicalement acceptables (Gil et coll., 2009).

### 3.2.3. Prise en charge

#### 3.2.3.1. Orthopédie dentofaciale

(American Academy of Pediatric Dentistry, 2006)

Les soins orthodontiques peuvent commencer ou reprendre à la fin des thérapies après une rémission de 2 ans, quand le risque de rechute est diminué et lorsque l'utilisation de toutes drogues immunosuppressives est arrêtée. Une estimation complète de toutes les anomalies de développement dentaires provoquées par la thérapie de cancer doit être recherchée avant de lancer le traitement orthodontique.

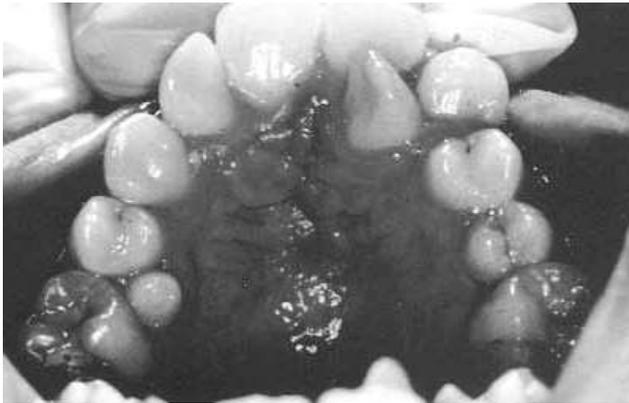
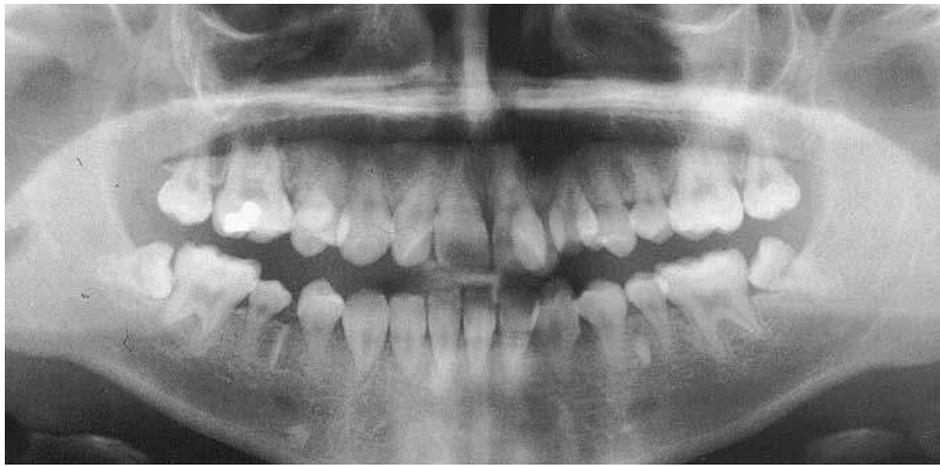
Les stratégies suivantes devront être prise en compte afin de fournir au patient des soins orthodontiques avec le minimum de conséquences dentaires :

- utiliser des appareils qui réduisent au minimum le risque de résorption de racine,
- utiliser des forces plus légères,
- terminer des traitements plus tôt que chez un patient sain sans antécédent
- choisir la méthode la plus simple adaptée aux besoins de traitement
- ne pas traiter la mandibule (figure 17).

Cependant, des directives spécifiques pour la pratique de l'orthodontie, comprenant l'intensité des forces et la durée des traitements, restent indéfinies.

Les patients qui ont été traités ou seront traités par biphosphonates présentent un défi pour la pratique orthodontique. Bien que l'inhibition des mouvements dentaires par les biphosphonates ait été découverte chez les animaux, elle n'a été mesurée pour aucune dose ou durée de traitement chez l'homme.

Une consultation est recommandée en présence des parents du patient avec le médecin oncologue concernant les risques et les avantages du soin orthodontique dans cette situation.



**Figure 17 : Photographies d'une patiente âgée de 15 ans, traitée pour une LAL à l'âge de 4 ans, ayant subi un traitement orthodontique du maxillaire malgré les microdonties et diminutions de longueurs radiculaires visibles sur la radiographie panoramique (Dahlof et coll., 2001).**

### 3.2.3.2. Chirurgie

La chirurgie plastique reconstructrice des tissus mous et des os est délicate. Elle est plus tardive mais limitée par l'atrophie et la sclérose des tissus mous irradiés mal irrigués, par des os fragiles, peu susceptibles de recevoir des greffes ou de subir des ostéotomies. Enfin, les ancrages dentaires nécessaires pour des blocages intermaxillaires postopératoires s'avèrent souvent insuffisants (Borowski, 1986).

Le problème principal dans la chirurgie crâniofaciale pédiatrique est la nécessité d'éviter l'interruption de la dentition permanente dans le complexe maxillaire pendant la maxillotomie, puisque l'éruption des dents permanentes

n'a pas lieu avant l'âge de 7 ans. Par conséquent l'utilisation de l'ostéotomie de LEFORT 1 doit être évitée (Gil et coll., 2009).

Afin d'empêcher des dommages aux bourgeons dentaires, une radiographie panoramique dentaire ou un scanner est exigé pour la planification préchirurgicale des ostéotomies. Le décollement de la face moyenne et les approches transmaxillaires permettent l'ouverture et l'excision large des tumeurs provenant des sinus paranasaux et de la fosse nasale tout en conservant une capacité éruptive normale des dents (Gil et coll., 2009).

### 3.3. L'organe dentaire et la dentition

#### 3.3.1. Rappels

##### 3.3.1.1. Formation du germe dentaire

(Ten Cate et coll., 2003)

La formation de la lame dentaire et du germe dentaire, à l'origine de la dent, commence au 28<sup>ème</sup> jour de la vie fœtale par des épaissements épithéliaux apparaissant au niveau des bourgeons maxillaires et mandibulaires puis dans le palais primaire. Les épaissements apparus à la mandibule se regroupent le 37<sup>ème</sup> jour sur la ligne médiane pendant que ceux du palais rejoignent les épaissements maxillaires.

Au niveau des deux arcades, ces regroupements forment un épaissement épithélial continu qui va s'enfoncer dans le mésenchyme sous-jacent pour former une sorte de mur plongeant appelé la lame primitive.

La lame primitive se divise ensuite en lame dentaire et lame vestibulaire au 40<sup>ème</sup> jour. Le volume de la langue s'accroît et la lèvre inférieure s'individualise.

La lame dentaire ainsi apparue se détache de la lame primitive en lingual et en palatin. Des cellules mésenchymateuses s'agrègent en face de l'épithélium constituant la lame primitive. Le bord libre de cette dernière est irrégulier en dix points pour chaque maxillaire. Chaque point est formé d'une double digitation. La plus volumineuse donnera le bourgeon de la dent temporaire et la plus fine celui de la dent définitive qui restera en sommeil pendant la jeunesse de la dent temporaire.

Les regroupements de cellules mésenchymateuses coiffés de renflements épithéliaux constituent les bourgeons dentaires, futurs organes de l'émail des dents temporaires des incisives jusqu'aux 2<sup>èmes</sup> molaires temporaires. A la 16<sup>ème</sup> semaine, les germes dentaires des 1<sup>ères</sup> molaires définitives apparaissent et sont suivis, après la naissance de l'organe de l'émail au sein des premiers bourgeons, par les germes des 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> molaires définitives.

Après l'involution de la lame dentaire et le détachement de l'organe de l'émail de l'épithélium buccal, le tissu conjonctif coiffé de l'organe de l'émail se différencie au sein du tissu mésenchymateux pour aboutir à la formation de la papille dentaire et du sac folliculaire.

### 3.3.1.2. Différentiation cellulaire et synthèse des constituants de la dent

(Ten Cate et coll., 2003)

Le germe passe par les stades du bourgeon, de la cupule et enfin évolue en cloche dentaire. La morphogénèse coronaire définitive débute au stade de la cloche.

La différenciation se poursuit et est plus nette à la 10<sup>ème</sup> semaine. On distingue facilement plusieurs zones dans l'organe de l'émail : un épithélium externe qui limite la périphérie de l'organe en cloche ; un épithélium interne

en regard des cellules neurales transformées en préodontoblastes ; enfin le centre de l'organe de l'émail se creuse d'une cavité contenant des cellules étoilées (le réticulum). Les préodontoblastes deviennent cylindriques et se disposent en palissade formant l'épithélium odontoblastique unistratifié. De même, l'épithélium interne de l'organe de l'émail se transforme en épithélium améloblastique formé d'une monocouche de cellules jointives et prismatiques, les améloblastes.

Au 6<sup>ème</sup> mois de la vie intra-utérine, l'organe de l'émail n'est plus relié à l'épithélium buccal. Les odontoblastes commencent à sécréter la prédentine qui va rapidement se transformer en dentine. L'os alvéolaire du maxillaire commence à se former.

Dans les semaines qui entourent la naissance, alors que la dentine de la couronne est déjà largement produite, les améloblastes achèvent leur différenciation et vont sécréter l'émail. Simultanément la zone de réflexion entre l'épithélium interne et externe de l'organe de l'émail (en bordure de l'organe en cloche) va proliférer vers la profondeur en formant un prolongement en forme de gaine épithéliale : la gaine de Hertwig. La gaine de Hertwig sert alors de guide pour une nouvelle génération d'odontoblastes qui se plaquent contre le versant interne de la gaine et vont produire la dentine de la racine de la dent (ces nouveaux odontoblastes ne proviendraient pas de la crête neurale mais de cellules mésenchymateuses déterminées *in situ*). La gaine de Hertwig dégénère ensuite rapidement sans que les cellules de la gaine se transforment en améloblastes. Il n'y a donc pas de production d'émail sur la racine. Le manchon de dentine radiculaire se recouvre ensuite de cellules mésenchymateuses issues de l'environnement immédiat (sac folliculaire). Elles se transforment en cémentocytes qui vont sécréter une trame qui se calcifie pour former le cément selon un processus proche de l'ossification primaire.

La rhizagénèse (formation de la racine) et le remodelage de l'os alvéolaire vont ensuite provoquer, à partir du 6e mois après la naissance, l'éruption des dents temporaires. Pendant ce processus, l'organe de l'émail et

l'épithélium améloblastique disparaissent sous la pression de la poussée de la couronne de la dent qui fait éruption. Cette disparition est précédée par un processus actif (apoptose) qui provoque la dégénérescence des améloblastes. Il n'y a donc plus aucune possibilité de renouveler l'émail sur la dent mature. Par contre l'épithélium odontoblastique persiste au centre de la dent ; il limite le contenu de la chambre pulpaire.

La deuxième dentition fera suite à la première, de l'enfance à la fin de l'adolescence selon le type de dents. L'apparition de la 2e dentition est précédée par la chute des dents de lait. La disparition des dents de lait est elle-même précédée par un processus complexe de lyse de leur racine.

### 3.3.1.3. Histologie dentaire et chronologie de la dentition

(PIETTE E., GOLDBERG M., 2001)

Les dents sont principalement formées de dentine, c'est à dire de cristaux d'hydroxyapatite (70 % inorganiques et 30 % organiques).

Les couronnes sont recouvertes d'émail (96 % inorganique et 4 % organique) et les racines de ciment (50 % inorganique et 50 % organique). A la coupe, les dents présentent une cavité centrale, la cavité pulpaire, qui est ouverte au sommet de la racine et contient du tissu conjonctif, des nerfs et des vaisseaux.

Les dents temporaires apparaissent à partir du 6<sup>ème</sup> mois de la vie environ et sont au nombre de dix par arcade chez l'enfant. Celles-ci sont remplacées entre 6 et 18 ans par 16 dents définitives par arcade, quatre incisives, deux canines, quatre prémolaires et six molaires (Tableau 1).

	1 <sup>er</sup> signe de calcification	Couronne complètement formée	Eruption dentaire	Racine entièrement formée
Denture lactéale :				
- incisive latérale	5 <sup>ème</sup> mois in utero	4 mois	6 - 8 mois	1 ½ - 2 ans
- incisive centrale	5 <sup>ème</sup> mois in utero	5 mois	8 - 10 mois	1 ½ - 2 ans
- canine	6 <sup>ème</sup> mois in utero	9 mois	16 - 20 mois	2 ½ - 3 ans
- 1 <sup>ère</sup> molaire	5 <sup>ème</sup> mois in utero	6 mois	12 - 16 mois	2 - 2 ½ ans
- 2 <sup>ème</sup> molaire	6 <sup>ème</sup> mois in utero	10 - 12 mois	20 - 30 mois	3 ans
Denture définitive maxillaire:				
- incisive latérale	3 - 4 mois	4 - 5 ans	7 - 8 ans	10 ans
- incisive centrale	1 an	4 - 5 ans	8 - 9 ans	11 ans
- canine	4 - 5 mois	6 - 7 ans	11 - 12 ans	13 - 15 ans
- 1 <sup>ère</sup> prémolaire	1 ½ - 1 ¾ an	5 - 6 ans	10 - 11 ans	12 - 13 ans
- 2 <sup>ème</sup> prémolaire	2 - 2 ¾ ans	6 - 7 ans	10 - 12 ans	12 - 14 ans
- 1 <sup>ère</sup> molaire	naissance	2 ½ - 3 ans	6 - 7 ans	9 - 10 ans
- 2 <sup>ème</sup> molaire	2 ½ - 3 ans	7 - 8 ans	12 - 14 ans	14 - 16 ans
- 3 <sup>ème</sup> molaire	7 - 9 ans	12 - 14 ans	17 - 30 ans	18 - 25 ans
Denture définitive mandibulaire :				
- incisive latérale	3 - 4 mois	4 - 5 ans	6 - 7 ans	9 ans
- incisive centrale	3 - 4 mois	4 - 5 ans	7 - 8 ans	10 ans
- canine	4 - 5 mois	6 - 7 ans	10 - 11 ans	12 - 14 ans
- 1 <sup>ère</sup> prémolaire	1 ¾ - 2 ans	5 - 6 ans	10 - 12 ans	12 - 13 ans
- 2 <sup>ème</sup> prémolaire	2 ¼ - 2 ½ ans	6 - 7 ans	11 - 12 ans	13 - 14 ans
- 1 <sup>ère</sup> molaire	naissance	2 ½ - 3 ans	6 - 7 ans	9 - 10 ans
- 2 <sup>ème</sup> molaire	2 ½ - 3 ans	7 - 8 ans	12 - 13 ans	14 - 15 ans
- 3 <sup>ème</sup> molaire	8 - 10 ans	12 - 16 ans	17 - 30 ans	18 - 25 ans

**Tableau 1 Evolution dentaire (d'après Logan et Kornfield) (Grenet et coll., 1975).**

### 3.3.2. Séquelles

Les séquelles de la radiothérapie sur la dentition sont liées au stade d'évolution des dents. Les perturbations les plus graves se produisent chez les enfants de moins de six ans (tableau 1). Avant la différenciation cellulaire et la minéralisation du germe dentaire, une irradiation peut entraîner une agénésie dentaire. Après le début de la minéralisation, un rayonnement peut entraîner une microdontie, une hypoplasie de l'émail, une minéralisation inachevée de l'émail et un arrêt du développement de la racine (Paulino et coll., 2005).

Des agents de chimiothérapie, tels que le cyclophosphamide, la vincristine et la vinblastine, peuvent entraîner une hypodontie, une hypoplasie amélaire, des microdonties et des malformations radiculaires (Paulino et coll., 2005).

Le mécanisme exact responsable de la toxicité de la chimiothérapie sur la dent en croissance a été très peu décrit dans la littérature. Des études existent seulement *in vitro* et sur des animaux. Peu d'agents de chimiothérapie comme la vincristine, le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le doxorubicine ont été étudiés. Des altérations cellulaires précoces apparaissant peu de temps après le traitement (de quelques heures à plusieurs jours) ont été mis en évidence chez l'animal. Les drogues entraînent en général un blocage de la mitose des différentes cellules dentaires. Des nécroses cellulaires étendues ont également été décrites chez les animaux traités par haute dose de chimiothérapie. Des effets à long terme (apparaissant entre plusieurs jours et plusieurs semaines après traitement) ont particulièrement été observés après une utilisation de vincristine et de doxorubicine, comme des altérations de structure des cellules souches, un renouvellement retardé des cellules, ou même des dommages au niveau des cellules sécrétoires des animaux (odontoblastes et améloblastes) (Marec-Berard et coll., 2005).

### 3.3.2.1. Facteurs de risques

(Paulino et coll., 2005)

La sévérité et la fréquence des complications dentaires à long terme dues à la radiothérapie sont liées au type de radiothérapie donné, à la dose totale, à la taille et à la direction du faisceau de rayonnement et à l'âge du patient. Les bourgeons dentaires peuvent arrêter leur croissance avec des doses de rayonnement inférieures à 10 Gy, alors que des doses supérieures à 10 Gy peuvent complètement les détruire. Une diminution de longueur des racines, des malformations structurales, une microdontie et une hypocalcification sont observées avec des doses de 20 à 40 Gy.

L'âge auquel la chimiothérapie est administrée influence l'importance des séquelles dentaires. Les effets sont les plus prononcés chez les enfants de moins de 5 ans.

### 3.3.2.2. Agénésies

La radiothérapie à haute dose et localisée à la face peut détruire les cellules des germes dentaires et entraîner une agénésie du germe.

Une chimiothérapie intensive et répétitive administrée au moment de l'initialisation du processus de minéralisation peut occasionner une agénésie complète du germe. Les odontoblastes et les améloblastes sont en période de différenciation. Ils secrètent des microtubules et des fibrilles de collagènes nécessaires au transport des vésicules sécrétoires. Les drogues qui pénètrent la membrane cellulaire et affectent la formation de ces fuseaux empêchent alors la libération de matrice amélaire (Goho, 1993).

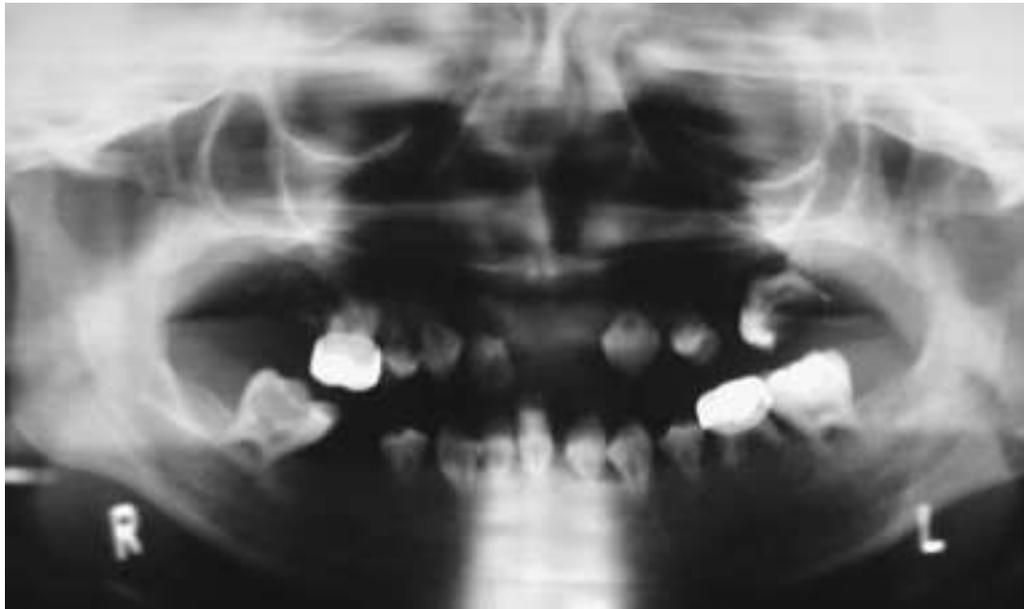
La prévalence des agénésies dentaires est élevée chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse en comparaison avec la population générale (Hölttä, 2005).

En effet, un nombre important d'agénésie des premières et deuxièmes prémolaires maxillaires ainsi que des premières et deuxièmes prémolaires mandibulaires a été observé chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de moelle (Van Der Pas-Van Voskuilen, 2009). Les 2<sup>èmes</sup> molaires définitives sont les dents les plus atteintes d'agénésie (Hölttä, 2005). Enfin, il n'y a aucune différence dans le nombre de dents manquantes entre le maxillaire et la mandibule (Van Der Pas-Van Voskuilen, 2009).

Les agénésies apparaissent essentiellement chez les patients âgés de moins de 3 ans (figure 18) lors du début du traitement anticancéreux (greffe et chimiothérapie) (Van Der Pas-Van Voskuilen, 2009). Elles peuvent également s'observer après chimiothérapie seule, spécialement chez les enfants de moins de 2ans (Hölttä, 2005).

Un âge précoce lors de la greffe (ou au début de la chimiothérapie) est un facteur de risque plus important pour développer une agénésie dentaire que l'utilisation de l'irradiation corporelle totale même si celle ci retarde un peu plus le développement dentaire. L'I.C.T. tend à augmenter le nombre de dents absentes (3<sup>èmes</sup> molaires incluses), qui est élevé chez les patients de moins de 5 ans bénéficiaires d'une allogreffe (Hölttä, 2005).

Les conséquences des thérapies anticancéreuses sont donc les plus sérieuses chez les patients les plus jeunes (moins de 3,2 ans lors de la greffe) recevant une irradiation corporelle totale (Hölttä, 2005).



**Figure 18 : Radiographie panoramique d'un patient âgé de 12 ans traité à l'âge de 2 ans par chimiothérapie et radiothérapie pour un neuroblastome. Ce patient présente des agénésies multiples et des anomalies radiculaires sur toutes les dents (Zwetchkenbaum et coll., 2007).**

### 3.3.2.3. Microdonties

La prévalence des microdonties (dents de petite taille) est importante chez les patients ayant bénéficié d'une greffe par rapport à une population saine (Höltkä, 2005).

Les dents les plus touchées par la microdontie sont les 1<sup>ères</sup> prémolaires (Höltkä, 2005).

Un âge précoce lors de la greffe (moins de 5ans) est un facteur de risque pour les dents microdontiques (Höltkä, 2005).

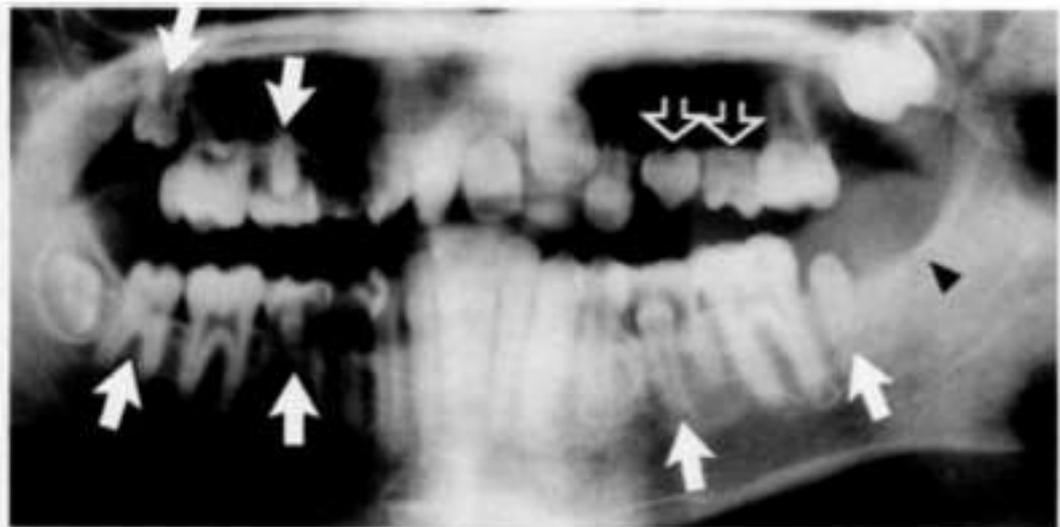
La chimiothérapie seule peut entraîner une microdontie alors que la radiothérapie n'a pas d'effet significatif sur le nombre de dents microdontiques (Höltkä, 2005).

Chez les greffés, la microdontie atteint des dents différentes de celles touchées par la microdontie d'origine génétique. Par exemple, les 2<sup>èmes</sup>

prémolaires et les 2<sup>èmes</sup> molaires (figure 19) sont atteintes plus souvent que les incisives latérales maxillaires touchées habituellement par la microdontie génétique (Hölttä, 2005).

La chronologie de la minéralisation dentaire est un bon moyen pour prévoir les dents à risque de microdontie pendant la thérapie anticancéreuses (tableau 1) (Hölttä, 2005).

L'influence de la chimiothérapie n'est pas la même sur toutes les dents atteintes. La taille et la forme de la couronne peuvent être affectées sur certaines dents, alors que sur d'autres la taille est réduite mais la forme n'est pas atteinte. Cela s'explique par la structure des couronnes dentaires qui est guidée par des nœuds d'émail, centres émetteurs de signaux dans l'épithélium de germe de dent. Ces centres déterminent également l'emplacement et la taille des cuspides des dents en induisant de nouveaux nœuds secondaires d'émail au niveau des futures cuspides. Si le nœud d'émail est inhibé par la chimiothérapie, la dent changera de forme et de taille ; sinon seule la taille de la dent sera diminuée (Remmers et coll., 2006).



**Figure 19 : Radiographie panoramique d'un patient de 13 ans traité par chimiothérapie et radiothérapie à l'âge de 3 mois pour un rhabdomyosarcome de l'orbite gauche, présentant une microdontie des 17, 15, 37, 35, 47, 45 (flèches blanches), une agénésie de la 38 (tête de flèche noire), et des anomalies de racine des dents maxillaires gauches (flèches noires) (Kaste et coll., 1994).**

### 3.3.2.4. Anomalies de structure

#### 3.3.2.4.1. Au niveau de l'émail

Les faibles doses d'irradiation peuvent altérer indirectement la formation d'émail. La dentine normalement néoformée induit la minéralisation de l'émail. Si la radiothérapie a affectée la dentinogénèse, l'amélogénèse est également altérée. La nucléation des cristaux d'émail est alors perturbée, occasionnant une hypoplasie amélaire (Goho, 1993).

La chimiothérapie peut également affecter la structure de l'émail. Cela a été confirmé dans une étude d'OGUZ et coll. (2004) menée sur 36 enfants traités par chimiothérapie pour un lymphome non Hodgkinien. Ils ont observé que 56% des patients avaient des défauts amélaire (contre 44% dans le groupe témoin).

MAREC-BERARD et coll. (2005) ont également détecté une hypoplasie de l'émail chez 6 enfants sur 27 traités par chimiothérapie pour un néphroblastome.

#### 3.3.2.4.2. Au niveau de la dentine

Les odontoblastes sont plus sensibles aux faibles doses d'irradiation juste avant le début de la sécrétion de matrice dentinaire. Les odontoblastes présécrétoires irradiés changent de forme et cessent de se diviser. L'ostéodentine formée ressemble alors à une fissure ou une vague irrégulière au niveau de la jonction amélaire. Elle diffère chimiquement de la dentine normale car le taux de phosphoprotéine phosphorylée est réduit significativement et altère l'initialisation de la dentinogénèse (Goho, 1993).

Les odontoblastes sont aussi très sensibles à la chimiothérapie. Lors de leur phase sécrétoire, ils prolifèrent rapidement et ont un index mitotique élevé qui est alors bloqué par l'action des agents de chimiothérapie (Goho, 1993).

#### 3.3.2.4.3. Dyschromies

Les colorations ou dyschromies sont le résultat des agents de chimiothérapie tels que la vincristine, la vinblastine et le cyclophosphamide, qui sont couramment administrés aux patients. Ces drogues entraînent une interruption du mécanisme de transport du calcium du microtubule de l'améloblaste et mènent à une hypominéralisation de l'émail (Avsar et coll., 2007).

Ceci a été confirmé dans une étude menée par AVSAR et coll. sur les séquelles de 96 enfants ayant été traité par chimiothérapie pour un cancer. Les anomalies de minéralisation de l'émail ont été classées en 4 groupes : colorations jaunes/brunes, colorations blanches/crèmes, fines stries blanches et hypoplasies. Les colorations blanches/crème étaient les anomalies de minéralisation de l'émail les plus fréquentes (69,8 %) suivie des colorations jaunes/brunes (tableau 2).

Anomalies de l'émail	Nombre de patients		Colorations blanches crème	Colorations jaunes brunes	Fines stries blanches	hypoplasies
Patients étudiés	96		47 (49%)	13 (13,5%)	4 (4,2%)	3 (3,1%)
Sujets de contrôle	96		13 (13,5%)	4 (4,2%)	1 (1%)	1 (1%)

**Tableau 2 : Prévalence des anomalies de l'émail chez un groupe de patients en comparaison avec les sujets de contrôle (Avsar et coll., 2007).**

OGUZ et coll. ont également observé que sur 36 enfants traités par chimiothérapie pour un lymphome non Hodgkinien, 67% des patients avaient des dyschromies amélares (contre 25% des patients dans le groupe témoin) (Oguz et coll., 2004).

#### 3.3.2.4.4. Taurodontisme

Le taurodontisme est une malformation dentaire se traduisant par une chambre pulpaire large dépassant le collet de la dent, avec une hauteur apico-occlusale plus grande que la normale. Les molaires et en particulier les premières molaires sont les plus affectées, isolément ou non, uni- ou bilatéralement, en denture temporaire et surtout en denture définitive.

Le taurodontisme est attribué le plus souvent à un défaut d'invagination de la gaine épithéliale de Hertwig à un niveau horizontal normal.

Les incidences rapportées restent très variables, de 0,54% dans la denture temporaire des jeunes japonais à 5,6% dans la denture définitive des israélites adultes. Une incidence moyenne de 2,5% est admise chez le caucasien adulte (Piette et coll., 2001).

Le pourcentage de taurodontisme s'est révélé significativement plus important chez les enfants traités par chimiothérapie que dans la population générale. En effet, une étude de MAREC-BERARD et coll. (2005) confirme que l'incidence du taurodontisme est plus élevée (22%) chez les enfants traités par chimiothérapie pour un néphroblastome.

Enfin, le taurodontisme apparaît essentiellement chez les patients âgés de moins de 8 ans lors du début du traitement anticancéreux (Figure 20) (Kaste et coll., 1997).



**Figure 20 : Radiographie panoramique d'un patient ayant reçu une chimiothérapie à un âge précoce présentant un taurodontisme des 37 et 47 (flèches) (Kaste et coll., 1994).**

### 3.3.2.5. Anomalies radiculaires

La chimiothérapie, en perturbant les échanges transmembranaires des cellules, perturbe leur fonction sécrétoire et donc altère des odontoblastes ce qui peut entraîner la formation de racines courtes, fines ou émoussées (Le Masney et coll., 1990).

Les agents de chimiothérapie comme la vinblastine et la vincristine affecte également les odontoblastes et améloblastes sécrétoires matures. Des interférences avec les microtubules des odontoblastes interrompent la formation des fibrilles de collagène et la sécrétion de la matrice dentinaire (Asvar et coll., 2007).

En effet, chez les patients greffés, des anomalies de développement radiculaire apparaissent très souvent et peuvent même affecter toutes les dents (Van Der Pas-Van Voskuilen et coll., 2009).

Les racines des dents exposées aux radiations sont également touchées. En effet, l'incidence des anomalies du ratio racine/couronne est encore plus importante chez les patients ayant reçu une ICT en préparatoire et surtout entre l'âge de 3 et 5 ans (Figure 21) (Hölttä, 2005).



**Figure 21 : Radiographies panoramiques d'un patient à l'âge de 8 ans (radiographie supérieure) et 9 ans (radiographie inférieure) traité pour un rhabdomyosarcome à l'âge de 5 ans, présentant un arrêt de la formation radiculaire de la plupart des dents (photographies de Roy E.).**

Les perturbations du développement dentaire dues à la chimiothérapie seule se manifestent essentiellement par des racines de formes coniques ou émoussées. Ces anomalies apparaissent le plus souvent chez les enfants ayant un âge inférieur à 5 ans lors du début de la chimiothérapie (Sonis et coll., 1990).

Un arrêt de la formation radulaire avec une fermeture apicale précoce peut également s'observer chez certains enfants traités par chimiothérapie (Figure 22) (Asvar et coll., 2007).



**Figure 22 : Radiographie panoramique d'un patient âgé de 13 ans traité pour un rhabdomyosarcome de l'oropharynx à l'âge de 9 ans, présentant des arrêts de formations radulaires avec fermeture apicale précoce des 34 et 35 (photographie de Roy E.).**

### 3.3.2.6. Susceptibilité à la carie

Les changements de composition chimique de la salive et une plus grande quantité de bactéries cariogènes occasionnent une déminéralisation rapide de l'émail dentaire. Des caries agressives, généralement connues sous le nom de caries post-radiques, s'étendent sur toutes les surfaces dentaires, changeant leur translucidité et couleur (Figure 23). La carie post-radique n'est pas provoquée directement par l'irradiation, mais résulte des conséquences de la xérostomie et d'une évolution cariogène de la flore microbienne. Enfin, le processus carieux entraîne une plus grande friabilité et des fractures de la dent (Otmani, 2007).



**Figure 23 : Vue intraorale montrant des caries post-radiques chez une patiente de 18 ans, 7 ans après avoir été traitée par radiothérapie pour un carcinome nasopharyngien (Otmani, 2007).**

L'indice de plaque (PI), les indices carieux CAO (nombre de faces de dents permanentes cariées absentes et obturées) et CAOD (nombre de dents permanents cariées, absentes et obturées) augmentent chez les enfants traités par chimiothérapie (Oguz et coll., 2004).

Une autre cause de l'augmentation de la prévalence de la carie est l'ingestion régulière d'humidifiant buccaux (comme des sodas contenant du sucre) à cause de l'hyposalivation déclenchée par les traitements anticancéreux (Avsar et coll., 2007).

### 3.3.3. Prise en charge

#### 3.3.3.1. Prévention

Les dentistes doivent :

- encourager un régime non cariogène,
- informer les patients/parents au sujet du potentiel cariogène élevé des suppléments diététiques riches en hydrate de carbone et des médicaments pédiatriques par voie orale riches en sucres.

Des mesures préventives doivent être prescrites pour les patients à risque carieux ou ceux souffrant de xérostomie comme :

- l'utilisation de dentifrice fluoré, de gel ou bain de bouche fluoré neutre,
- l'application de vernis fluoré.

Les techniques d'application de vernis fluoré au pinceau sont pratiques, simple, et peuvent augmenter la compliance du patient par rapport aux autres formes de fluorure topique. Le patient devrait être vu au moins tous les 6 mois (American Academy of Pediatric Dentistry, 2006).

Un bilan dentaire lors du diagnostic et ensuite très régulièrement, une hygiène buccale impeccable (3 brossage des dents par jour) et un suivi radiologique à long terme permet des mesures préventives adaptées, une réduction des pathologies dentaires et parodontales, et une amélioration de la santé dentaire global (Zwetchkenbaum et coll., 2007)

#### 3.3.3.2. Implantologie

##### 3.3.3.2.1. Délais avant la mise en place d'implants

Les délais d'intervention après l'irradiation peuvent varier mais il est recommandé de placer les implants relativement tôt après le rayonnement,

c'est à dire entre un et deux ans après pour éviter l'hypovascularisation osseuse à long terme (Kahnberg, 2002).

En effet, des études concernant la chirurgie implantaire dans un os irradié ont prouvé que le taux de survie était correct (90%) à condition que les procédures soient faites peu de temps après le rayonnement puisque les effets sur le système vasculaire augmente avec le temps. Par conséquent, il devrait être presque contre-indiqué de compter sur la capacité curative d'un tissu irradié 10-15 ans après son irradiation. Cependant, la situation peut différer chez les individus très jeunes possédant un processus de remodelage actif au sein de leurs tissus durs et mous (Kahnberg, 2002).

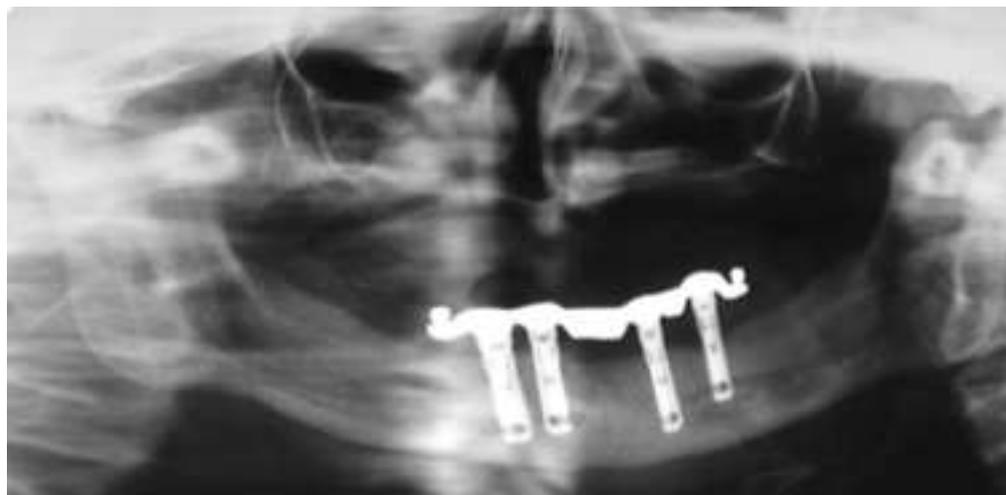
En France, dans les cas d'agénésies dentaires multiples liées à des maladies rares, la pose d'implants et la réalisation d'une prothèse implanto-portée ont été évalués par la Haute Autorité de Santé (HAS). Les implants sont indiqués s'ils sont une unique alternative pour remplacer les dents absentes après échec ou intolérance de la prothèse amovible conventionnelle. Cette alternative est encore peu utilisée en France et dans le monde. Il ressort de cette étude qu'afin de stabiliser une prothèse chez ces enfants, la pose de 2 ou 4 implants peut être envisagée, au-delà de six ans et ce jusqu'à la fin de la croissance, et uniquement dans la région antérieure mandibulaire. Les bénéfices fonctionnels, esthétiques et psychologiques sont alors considérables par rapport aux méthodes traditionnelles (HAS, 2007).

#### 3.3.3.2.2. Particularités de la chirurgie implantaire dans un os irradié et en croissance

Chez les patients irradiés une politique non-invasive a été instaurée en raison d'une vascularisation osseuse réduite. La perte d'implants est plus fréquente au niveau maxillaire et plus particulièrement dans un maxillaire atrophique. Une augmentation du taux d'échec de 30% a été observée lors de la pose d'implants en territoire irradié par rapport au taux d'échec habituel d'implantation dans un os normal. L'utilisation de greffes d'os vascularisées

dans la réhabilitation dentaire du patient irradié permet d'augmenter le taux de survie de l'implant (Kahnberg, 2002).

L'utilisation des implants dentaires a sensiblement amélioré la restauration esthétique et fonctionnelle (figure 24). Cependant, la position des implants dentaires chez les patients en période de croissance exige une attention particulière liée au développement dentaire et à la croissance squelettique. En effet une mauvaise mise en place peut entraîner un traumatisme possible des germes, des retards d'éruption, des malpositions dentaires entraînant des diminutions de croissance crâniofaciale squelettique dans les différents plans (Zwetchkenbaum et coll., 2007).



**Figure 24 : Radiographie panoramique et vues intraorales d'un patient âgé de 12 ans traité à l'âge de 2 ans par chimiothérapie et radiothérapie pour un neuroblastome, ayant subi des extractions multiples (cf panoramique préopératoire Figure 18) et une implantation de 4 piliers permettant le maintien de la prothèse mandibulaire (Zwetchkenbaum et coll., 2007).**

Si des implants sont placés avant la fin de la croissance, leur position relative peut être modifiée une fois la croissance achevée. Les implants ostéointégrés apparaîtront trop enfouis par rapport aux dents adjacentes. Ceux implantés dans le maxillaire et dans la région postérieure de la mandibule peuvent occasionner des échecs en raison de la croissance verticale et transversale. De plus, des implants placés dans les régions antérieure ou postérieure de la mandibule peuvent être submergés par la croissance appositionnelle de l'os alvéolaire et des implants au niveau antérieur peuvent être exposés à la résorption labiale dans la fosse infradentaire (Zwetchkenbaum et coll., 2007).

Cependant, ces complications liées aux implants ostéointégrés sont négligeables dans une mandibule complètement édentée, car la croissance osseuse est minimale après la perte de dents et après une chimiothérapie. La diminution de hauteur d'os alvéolaire après une perte de dents est un processus continu lié à un manque de stimulation fonctionnelle, et celui-ci se poursuit sous les prothèses amovibles durant toute la vie d'un individu. Ainsi, l'utilisation des implants dentaires permet de rétablir la distribution des forces et de retarder la résorption osseuse de patients atteints d'anodontie congénitale, d'anomalies dentaires, ou présentant un déficit d'os alvéolaire (Zwetchkenbaum et coll., 2007).

#### 3.3.3.2.3. Perspectives

Les implants métalliques n'ont pas d'effet stimulant sur la cicatrisation osseuse et sont au mieux tolérés ou inertes, la plupart du temps encapsulés par un tissu fibreux. Afin d'améliorer l'ostéointégration des implants métalliques ou leur ancrage biologique au squelette, différents traitements de surface sont en cours de développement (méthodes de sablage, mordantage acide, greffage chimique, implantation ionique et déposition de revêtements

de phosphate de calcium). L'objectif est d'apporter aux métaux des propriétés biologiques de surface pour favoriser l'adsorption de protéines, l'adhésion cellulaire et la repousse osseuse au contact par ostéoconduction (Layrolle, 2006).

Des études sont en cours pour mettre au point une méthodologie thérapeutique envers les patients irradiés et pour évaluer les possibilités de réhabilitation des tissus opérés par des matériaux structurés de nouvelle génération déjà développés et utilisés en chirurgie orthopédique mais jamais en zone irradiée. L'objectif est de préserver le volume osseux initial par des implants creux spécifiques en céramique phosphocalcique poreuse, sur mesure. De la moelle osseuse autologue totale est ensuite injectée dans les cavités créées dans l'implant. La faisabilité de cette méthode a été testée grâce à une première étude chez le chien, qui démontre l'efficacité de la reconstruction osseuse. L'intérêt est de définir les possibilités et l'indication de ces matériaux composites chez l'homme dans un projet de chirurgie fonctionnelle visant à réduire le préjudice esthétique engendré par le traitement mutilant radiochirurgical des carcinomes cervico-faciaux (Malard et coll., 2008).

## 3.4. Les glandes salivaires

### 3.4.1. Rappels

(Redman, 2008)

Les glandes salivaires principales sont les glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales. D'autres glandes salivaires accessoires recouvrent toute la cavité buccale et le pharynx.

A l'état de repos, la salive est principalement sécrétée par la glande sous-maxillaire alors qu'au moment de l'ingestion de nourriture, 60 % de la salive provient de la glande parotide.

La composition de la salive produite caractérise la glande salivaire. La sécrétion de la glande parotide est principalement séreuse, alors que les glandes salivaires accessoires sécrètent un fluide principalement muqueux qui est plus visqueux. Les glandes sous-maxillaires et sublinguales sont mixtes avec des sécrétions muqueuses et séreuses.

La salive intervient dans la digestion, par son action physique et enzymatique et possède un rôle gustatif. Elle participe à la défense de l'oropharynx et des dents contre les agressions physiques et chimiques par dilution, contre les infections bactériennes par ses constituants et par son rôle tampon au niveau du pH.

La salive permet également, grâce à sa capacité de lubrification, la parole, la mastication et l'ingestion du bol alimentaire.

La perception du goût, la protection des tissus mous et la reminéralisation des tissus durs sont d'autres fonctions importantes de la salive.

### 3.4.2. Séquelles

#### 3.4.2.1. De la radiothérapie

La diminution du flux salivaire peut se produire quand une ou plusieurs glandes salivaires principales sont irradiées. Des séquelles à long terme peuvent mener à la xérostomie, prédisposant à la carie dentaire et à l'ostéoradionécrose. Les radiations endommagent principalement les cellules séreuses et beaucoup moins les cellules muqueuses ou les cellules épithéliales des canaux excréteurs (Cooper et coll., 1995).

Une perte d'acini séreux, une déformation ou une dilatation des canaux excréteurs, une densification du collagène, une apparition d'agrégats de lymphocytes et de cellules plasmocytaires et une fibrose du tissu sont observées après comparaison histologique avec un tissu parotidien sain (Cooper et coll., 1995).

Seulement 25% de la salive est présente après une exposition des deux glandes parotides à une dose moyenne de 32 Gy. Le débit salivaire diminue en comparaison avec la sécrétion salivaire parotidienne moyenne d'approximativement 4 % par Gy (Chao, 2001).

En outre, les glandes parotides ayant reçu plus de 26 Gy de rayonnement ne retrouveront jamais un débit salivaire normal (Eisbruch et coll., 1999).

Les glandes muqueuses sont moins touchées par les rayons. Il faut 6 mois de radiothérapie supérieure à 60 Gy pour voir apparaître des séquelles au sein du tissu glandulaire des sous-maxillaires (Cooper et coll., 1995).

Les séquelles des thérapies antinéoplasiques sur les glandes salivaires de l'enfant ont été très peu étudiées. En effet, elles apparaissent à des doses élevées de radiothérapie peu souvent atteintes en oncologie pédiatrique. (Mansson-Rahemtulla et coll., 1992). Comparé à celui des adultes, le tissu glandulaire salivaire des enfants prépubertaires est plus résistant à la radiothérapie. Les enfants ne présentent pas de complications salivaires aussi graves et prolongées que les adultes lorsqu'ils sont exposés aux mêmes doses de radiations hyperfractionnées du corps entier (Chine, 1998).

#### 3.4.2.2. De la chimiothérapie

(Mansson-Rahemtulla et coll., 1992)

En ce qui concerne la chimiothérapie, les risques à long terme sont moindres mais il existe tout de même une xérostomie à court terme entraînant des caries dentaires chez les enfants.

Par contre la chimiothérapie pourrait modifier la composition salivaire. En effet, une diminution de la concentration en thiocyanates dans la salive a été découverte à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique. Cet ion reflète l'activité de la peroxydase salivaire jouant un rôle immunitaire dans la salive.

La chimiothérapie pourrait donc diminuer les facteurs immunitaires salivaires, exposant alors plus facilement les dents et les muqueuses aux agressions bactériennes.

### 3.4.3. Prise en charge

Les patients atteints de xérostomie souffrent de caries séropigineuses, d'infections gingivales fréquentes, ont des difficultés d'ingestion et de mastication avec des aliments secs. Ils ressentent également une altération dans la perception et la sensation du goût, tout comme des douleurs provenant des glandes salivaires, des accès de toux, des problèmes d'élocution, des changements de voix. Tout cela atteint significativement leur confort de vie (Davidovich et coll., 2007).

#### 3.4.3.1. Prévention

Les médicaments favorisant la xérostomie (comme les antiémétiques et antihistaminiques) doivent être judicieusement prescrits (Otmani, 2007).

L'American Academy of Pediatric Dentistry recommande, dans le cadre de la prise en charge pédiatrique des patients recevant une chimiothérapie, une greffe de moelle ou une radiothérapie :

- l'utilisation de chewing-gums ou de bonbons sans sucre, de dentifrices spéciaux pour sécheresse orale, de substituts salivaires,
- l'ingestion fréquente d'eau et l'usage de bains de bouche sans alcool (PAROEX®) et/ou de gels hydratants oraux,

- le placement d'un humidificateur au chevet pendant la nuit,
- l'usage de bains de bouche et les gels à base de fluor (avec une concentration en fluor de 200 à 500ppm (par exemple FLUOCARYL BI FLUORE®) (fortement recommandés pour la prévention carieuse chez ces patients) (American Academy of Pediatric Dentistry, 2006).

En ce qui concerne l'administration de pilocarpine, l'amélioration subjective aussi bien qu'objective de la sécrétion salivaire a été démontrée pendant 15 mois après la fin de la radiothérapie. Davidovich (2007) propose donc d'ajouter l'administration de sialagogues comme la pilocarpine dans la prise en charge de l'adolescent irradié en plus des chewing-gums, des pastilles à la menthe et des produits de remplacements artificiels de la salive (Davidovich et coll., 2007).

#### 3.4.3.2. Soins

(Paulino et coll., 2005)

Les infections fongiques doivent faire l'objet d'une attention particulière car elles sont beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints de xérostomie. Des soins spéciaux à base de médicaments antifongiques topiques (DAKTARIN® 2% Gel Buccal, une cuillère-mesures, 4 fois par jour) ou par voie systémique (FUNGIZONE® Nourrisson Enfant 50mg/kg/24 heures) doivent être prescrits.

#### 3.4.3.3. Perspectives

(Redman, 2008).

Dans une étude récente, Redman (2008) a remarqué que sous l'effet du rayonnement, un certain nombre de cellules des acini salivaires se

dédifférencie pour s'ajouter au pool de cellules souches situées entre les cellules des canaux excréteurs. Cependant une dose de rayonnement trop importante entraîne la mort des cellules des acini, mais également un déclin marqué de la différenciation fonctionnelle et de la capacité proliférative de toutes les cellules restantes, y compris des cellules souches.

Pour restaurer la fonction salivaire, il faudrait pouvoir soit augmenter la capacité de sécrétion des cellules restantes, soit replacer les cellules des acini et leurs cellules souches dans les restes de la glande existante ou dans une glande artificielle.

## 3.5. Les muqueuses et les muscles

### 3.5.1. Rappels

#### 3.5.1.1. Les muqueuses

(Cooper et coll., 1995)

Les muqueuses de la cavité buccale et du pharynx sont dites spécialisées, masticatoires ou de revêtement et ont un aspect histologique riche en kératine, pauvre en kératine ou dépourvu de kératine.

Le meilleur exemple d'un type d'épithélium spécialisé est celui de la face dorsale de la langue. Celle-ci a de nombreuses papilles, les papilles filiformes recouvertes d'un épithélium kératinisé, les papilles fongiformes recouvertes d'un épithélium kératinisé et parakératinisé, enfin les papilles caliciformes recouvertes d'un épithélium non kératinisé. Ces dernières contiennent des récepteurs neurosensoriels spécifiques du goût appelés bourgeons du goût.

Les muqueuses masticatoires ont un épithélium épais, riche ou pauvre en kératine, solidement attaché au palais osseux ou aux gencives.

Les muqueuses de revêtement ont un épithélium fin, pauvre ou dépourvu de kératine et sont caractéristiques des lèvres, de la face interne des joues, du plancher de la bouche, de la face ventrale de la langue, du voile

du palais et du pharynx.

La membrane basale sépare l'épithélium du tissu sous-jacent constitué d'un tissu conjonctif qui contient des glandes salivaires accessoires, des artérioles, des veines et des vaisseaux lymphatiques.

La mobilité de l'épithélium est variable selon sa localisation et dépend du tissu sous-jacent. Il est presque immobile aux endroits où il est fermement attaché à une pièce osseuse et devient très mobile lorsqu'il recouvre du tissu conjonctif.

La muqueuse est rose lorsque l'épithélium est mince et pâle quand il est épais. Elle devient rouge en cas d'inflammation en raison de la dilatation des vaisseaux de la sous-muqueuse. La muqueuse traumatisée devient pâle en raison de l'épaississement de l'épithélium en cours de réplication.

### 3.5.1.2. Les muscles

(Ten Cate, 2003)

Les muscles de la sphère orofaciale sont des muscles striés squelettiques (MMS). Ils existent différents critères pour les décrire.

L'orientation de ses fibres musculaires en est un premier. Les muscles fusiformes, en forme de fuseau, possèdent des fibres dont l'orientation se fait dans le prolongement du tendon permettant ainsi un grand mouvement. Les muscles penniformes, en forme de plume, ont leurs fibres disposées obliquement par rapport à l'axe des tendons. Il existe trois types de muscles penniformes ; unipennés, bipennés et multipennés.

Les principaux muscles de l'appareil manducateur sont le muscle masséter, le muscle ptérygoïdien médial, le muscle ptérygoïdien latéral et le muscle temporal, ils permettent essentiellement la fermeture de la bouche. Les muscles mylo-hyoïdien et génio-hyoïdien permettent l'ouverture. La contraction du muscle digastrique entraîne la déglutition. Enfin les muscles postcervicaux aident au maintien de la base du crâne lors de ces différentes fonctions.

## 3.5.2. Séquelles

### 3.5.2.1. Effets histologiques

(Paulino et coll., 2005)

Au niveau des muqueuses orofaciales, les séquelles à long terme sont uniquement provoquées par les rayonnements ionisants occasionnant une fibrose et des dommages vasculaires, touchant en particulier les petits vaisseaux. Les artérioles deviennent étroites en raison de la prolifération myo-intimale et de la destruction des capillaires.

Les manifestations retardées de ces modifications histologiques entraînent des dépôts de fibrine, des fibroses et des ulcérations pouvant dans certaines conditions aboutir à un trismus ou une radiomucite chronique.

La stomatotoxicité résultant des agents de chimiothérapie, tels que le méthotrexate, n'est pas associée aux effets à long terme. Cependant, leur combinaison à la radiothérapie, intensifie les séquelles aiguës, ayant pour résultat un risque accru de séquelles à long terme.

L'atrophie de la muqueuse est commune après des doses fractionnées de 60-70 GY pendant 6-7 semaines, mais la nécrose, l'ulcération chronique et l'exposition d'os se produisent rarement à moins que la délivrance de la dose soit intensifiée ou que la dose totale dépasse 70 GY en 7 semaines, ce qui est exceptionnel chez l'enfant.

### 3.5.2.2. Conséquences spécifiques et prise en charge

#### 3.5.2.2.1. Trismus

##### 3.5.2.2.1.1. *Description*

Les patients traités par radiothérapie et chimiothérapie en oncologie pédiatrique développent des séquelles tardives au niveau de leurs tissus

musculaires et articulaires. Quand les muscles masticatoires et l'articulation temporomandibulaire sont inclus dans le champ d'irradiation, une fibrose musculo-squelettique peut entraîner un trismus et un dysfonctionnement mandibulaire. Ces effets peuvent mener à une malocclusion et à une diminution de la fonction masticatoire des muscles et de l'articulation temporomandibulaire (figure 24). L'ouverture buccale limitée gêne une hygiène buccale adéquate, l'application de fluorures, la parole, la nutrition et le traitement dentaire (Otmani, 2007 ; Pajori et coll., 1996).



**Figure 24 : Vues intraorale et du cou d'un patient ayant traité par radiothérapie à l'âge de 15 ans pour un rhabdomyosarcome de l'oropharynx, présentant une fibrose de ses muscles masticateurs entraînant un trismus (photographies de Lerouxel E.).**

Le trismus peut s'installer 3 à 6 mois après la radiothérapie, en raison de l'apparition d'une endartérite dans les tissus affectés. Une réduction de la vascularisation apparaît alors et entraîne finalement la formation de cicatrices ainsi qu'une fibrose de la musculature masticatrice (figure 24).

Quant à l'étiopathogénie des trismus dus à l'irradiation, il semblerait que les muscles ptérygoïdiens en sont le facteur principal ; il est en effet dans bien des cas possible d'éviter l'irradiation des articulations temporomandibulaires mais non des muscles ptérygoïdiens. Du point de vue clinique, il est particulièrement important de différencier ce type de trismus d'une limitation de l'ouverture buccale causée par l'invasion de la tumeur maligne en direction du muscle ptérygoïdien moyen et du muscle masséter. (Bornstein et coll., 2001)

#### 3.5.2.2.1.2. *Prise en charge*

Des exercices quotidiens d'ouverture /fermeture de la mandibule et le port d'une prothèse peuvent aider à diminuer la rigidité musculaire en augmentant l'amplitude des mouvements de la mandibule (Otmani, 2007).

Les exercices oraux d'étirement et de physiothérapie doivent continuer après la fin de la radiothérapie afin de prévenir ou d'améliorer le trismus. Le trismus peut être traité par des prothèses facilitant l'ouverture, par des analgésiques, par des myorelaxants ou sinon par toute autre stratégie de gestion de la douleur (American Academy of Pediatric Dentistry, 2006).

#### 3.5.2.2.2. Parodontites et radiomucites tardives

##### 3.5.2.2.2.1. *Description* (Bornstein et coll., 2001)

En principe, toute radiothérapie provoque des altérations gingivales temporaires et réversibles. Cependant le parodonte devient plus vulnérable aux infections, en raison de la réduction de la vascularisation, de la diminution des activités de remodelage et d'une augmentation de l'accumulation de plaque due à la xérostomie. Dans des cas isolés, une parodontite active peut

entraîner une ostéoradionécrose car le parodonte affecté constitue une porte d'entrée aux infections pénétrant en direction de l'os irradié sous-jacent.

La radiomucite chronique associe une décoloration, un amincissement et une diminution de la souplesse de la muqueuse à une induration des tissus sous-muqueux. Elle peut se compliquer d'une ulcération, voire d'une nécrose, mettant à nu les tissus mous et les pièces osseuses sous-jacentes. Cette radiomucite tardive est en fait relativement rare, sauf après une curiethérapie.

Contrairement aux effets de la radiomucite aiguë qui s'estompent en 2 à 3 semaines après la fin de l'irradiation, la radiomucite tardive peut apparaître plusieurs mois plus tard. Elle se caractérise par une atrophie et une diminution de la souplesse de la muqueuse qui sont dues à l'ischémie secondaire à la fibrose ainsi qu'à l'obturation des petits vaisseaux et peuvent aboutir à des télangiectasies, voire à des ulcères. Ces effets sont progressifs et irréversibles et peuvent s'installer entre 6 mois et 5 ans après la radiothérapie. Leur précocité témoigne souvent d'une plus grande sévérité.

Les effets tardifs des curiethérapies sont en général plus fréquents qu'après radiothérapie transcutanée classique, car une dose totale élevée est délivrée en un temps très court. La radiomucite tardive est en règle bien tolérée car elle intéresse une surface limitée. Elle peut cependant se compliquer d'une nécrose des tissus mous qui débute par une érosion superficielle de la muqueuse en un point qui a reçu une dose élevée. Certains sites anatomiques sont connus pour leur fragilité, comme le plancher buccal. La nécrose est favorisée par les frottements mécaniques, survient brutalement et peut être très douloureuse. Elle progresse en tache d'huile. Son évolution est souvent accélérée par une surinfection.

#### 3.5.2.2.2. *Prise en charge*

L'évolution est en règle général favorable en quelques semaines ou quelques mois, spontanément ou après traitement médical ou, plus rarement, chirurgical (Bornstein et coll., 2001).

Les patients qui ont développé des mucites modérées ou sévères et/ou une gingivite chronique devront être suivis très régulièrement pour surveiller toute transformation maligne au niveau de leur muqueuse (American Academy of Pediatric Dentistry, 2006).

#### 3.5.2.2.3. *Agueusie*

##### 3.5.2.2.3.1. *Description*

Une hypoguesie ou une agueusie accompagne les effets de la radiothérapie sur la muqueuse. L'altération du goût est due à l'atteinte des cellules des papilles gustatives et de leur innervation. Elle concerne les aliments salés, sucrés, acides ou amers et varie d'un patient à l'autre. Par analogie aux modèles animaux, il a été estimé que 30 % des cellules des papilles gustatives sont détruites par une dose de 20 Gy. Ces cellules régénèrent dans la plupart des cas en 4 mois. Il peut cependant persister une altération du goût. Il est en fait difficile de différencier les effets cliniques secondaires de l'atteinte des papilles gustatives de ceux liés à la xérostomie. L'amélioration du goût est cependant plus rapide que celle de la fonction salivaire, ce qui laisse penser que les mécanismes de ces effets sont indépendants (Mazeron et coll., 1997).

#### 3.5.2.2.3.2. *Prise en charge*

Ces changements gustatifs peuvent mener au dégoût de la nourriture, à une diminution de l'appétit et aux déficits alimentaires, entraînant une perte de poids. La dénutrition dans ses formes sévères va affaiblir le patient et peut aboutir à une cachexie et à plus grande susceptibilité aux infections. Une sonde gastrique ou nasogastrique est souvent nécessaire pour alimenter de façon entérale le patient afin qu'il puisse continuer sa croissance et son développement normal, et pour empêcher des insuffisances alimentaires. Les suppléments de zinc (50 à 100 mg par jour de sulfate de zinc) accélèrent la reprise des sensations de goût chez les patients atteints d'agueusie (Otmani, 2007).

#### 4. Tableau récapitulatif des principales séquelles orofaciales des thérapies antinéoplasiques chez l'enfant et leur prise en charge.

<b>Tissus et organes concerné</b>	<b>Principales séquelles à long terme</b>	<b>Facteurs favorisants</b>	<b>Prise en charge</b>
<b>Tissu osseux</b>	Fibrose, Hypovascularisation, Ostéoradionécrose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiothérapie</li> <li>- Interventions chirurgicales</li> <li>- Ulcérations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extraction DDS si accidents trop fréquents</li> <li>- Interventions atraumatiques, sans séquestre osseu, plaie hermétiquement fermée</li> <li>- Antibiotiques si dent infectée</li> </ul>
<b>Croissance orofaciale</b>	Hypodéveloppement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiothérapie (<math>\geq 24</math>Gy),</li> <li>- Age <math>\leq 5</math> ans</li> <li>- Chirurgie des maxillaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ODF 2 ans après fin du traitement, forces légères, éviter la mandibule.</li> <li>- Chirurgie reconstructrice avec préservation de la capacité normale éruptive des dents</li> </ul>
<b>Dents</b>	Agénésies, Microdonties, Anomalies de structure, Anomalies radiculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiothérapie (entre 20 et 40 Gy, sauf agénésies <math>\geq 10</math> Gy)</li> <li>- Chimiothérapie (cyclophosphamide, vincristine, vinblastine)</li> <li>- Age <math>\leq 5</math> ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Régime non cariogène, application topique de fluor.</li> <li>- Implants, entre 1 et 2 ans après l'arrêt du traitement (sans dépasser 10-15 ans), avec greffes d'os vascularisé, prendre en compte la croissance.</li> </ul>
<b>Glandes salivaires</b>	Xérostomie, Diminution des facteurs immunitaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiothérapie (<math>\geq 26</math> Gy)</li> <li>- Chimiothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bain de bouches, substituts salivaires, Pilocarpine</li> </ul>
<b>Muqueuses et muscles</b>	Radiomucites tardives, Fibroses, Trismus, Agueusie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radiothérapie (trismus 60-70 Gy, agueusie <math>\geq 26</math> Gy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trismus : exercices quotidiens d'ouverture/fermeture, prothèse.</li> <li>- Agueusie : zinc</li> </ul>

## Conclusion

Les traitements anticancéreux restent de grands pourvoyeurs de séquelles à long terme. Malgré de nouvelles techniques de radiothérapie qui tendent à minimiser l'impact du rayonnement sur les tissus environnants les lésions, les doses délivrées sont toujours très élevées pour le tissu traité. L'association des drogues de chimiothérapie permet de meilleurs résultats en terme de guérison mais leur toxicité demeure très importante sur les cellules du corps entier.

Les complications orofaciales sont multiples et nécessitent une prise en charge buccodentaire précoce et pluridisciplinaire. Les réhabilitations chirurgicales, prothétiques et orthodontiques doivent être établies sur le long terme en motivant le patient et sans jamais perdre de vue la fragilité de ses dents.

Les effets secondaires constituent un nouveau traumatisme pour les patients et leur entourage laissant parfois à jamais le souvenir de la maladie. C'est pourquoi l'esthétique et la fonction doivent être réhabilitée afin d'améliorer la qualité de vie de ces futurs adultes. Le rôle du chirurgien dentiste au sein d'une équipe multidisciplinaire y est donc essentiel.

## Références bibliographiques :

**1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY.**

Guidelines for the Management of Pediatric Dental patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation (Reference Manual), 2006.

[http://www.aapd.org/media/Policies\\_Guidelines/G\\_Chemo.pdf](http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_Chemo.pdf)

**2. ANDRE N, PASQUIER E, VERSCHUUR A et coll.**

Metronomic chemotherapy in pediatric oncology: Hype or hope?  
Arch Pediatr 2009;**16**(8):1158-1165.

**3. AVSAR A, ELLI M, DARKA O et PINARLI G.**

Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;**104**(6):781-789.

**4. AYERS K et COLQUHOUN A.**

Leukemia in children.

Part1 : orofacial complications and side effects of treatment.

N Z Dent J 2000;**96**(424):60-65.

**5. BALIS FM, HOLCENBERG JS et BLANEY SM.**

Principles and practice of pediatric oncology.

Philadelphie : Lippincott Williams Wilkins, 2002.

**6. BELOT A, GROSCALUDE P, BOSSARD N et coll.**

Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005.

Rev Epidemiol Sante Publique 2008;**56**:159-175.

**7. BERGERON C, PATTE C, CAILLAUD JM et coll.**

Clinical, anatomo-pathologic aspects and therapeutic results in 63 malignant ORL non-Hodgkin's lymphomas in children.

Arch Fr Pediatr 1989;**46**(8):583-587.

**8. BERKOWITZ RJ, FERETTI GA, BERG JH.**

Dental management of children with cancer.

Pediatr Ann 1988;**17**(11):715-725.

**9. BERTRAND Y, PONDARRE C et GALAMBRUN C.**

Leucémies aiguës lymphoblastiques.

In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.

Paris : Flammarion Medecines Science, 2008.

**10. BOROWSKI B.**

Les soins bucco-dentaires du malade cancéreux.  
Paris : Masson, 1986.

**11. BORNSTEIN M, FILIPPI A et BUSER D.**

Early and late intraoral sequelae after radiotherapy.  
Schweiz Monatsschr Zahnmed 2001;**111**(1):61-73.

**12. BRUGIERES L, OBERLIN O, MASCARD E et coll.**

Tumeurs osseuses primitives malignes.  
In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.  
Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**13. BURKITT D.**

A lymphoma syndrome in African children.  
Ann R Coll Surg Engl 1962;**30**(4):211-219.

**14. CANELLOS GP, ANDERSON JR, PROPERT KJ et coll.**

Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD.  
N Engl J Med 1992;**327**(21):1478-1484.

**15. CHAHINE C, CHEUNG MS, HEAD TW et coll.**

Tooth extraction socket Healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate.  
J Pediatr 2008;**153**(5):719-720.

**16. CHAN RJ, COOPER T, KRATZ CP et coll.**

Juvenile myelomonocytic leukemia : A report from 2<sup>nd</sup> International JMML Symposium.  
Leukemia Res 2009;**33**(3):355-362.

**17. CHAO KS, DEASY JO, MARKMAN J et coll.**

A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;**49**(4):907-916.

**18. CHIN EA.**

A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies.  
ASDC J Dent Child 1998;**65**(6):468-447.

**19. COOPER JS, FU K, MARKS J et SILVERMAN S.**

Late effects of radiation therapy in the head and neck region.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;**31**(5):1141-1164.

**20. COWIE F.**

Radiotherapy.

In : CARACHI R, GROSFELD JL et AZMY AF, ed. The surgery of childhood tumors.  
2<sup>e</sup> ed.

Berlin : Springer, 2008.

**21. DAHLLÖF G, JÖNSSON A, ULMNER M et coll.**

Orthodontic treatment in long-term survivors after pediatric bone marrow transplantation.

J Orthod Dentofac Orthop 2001;**120**(5):459-465.

**22. DAVID M, FLORET D et FREYCON F.**

Hématologie, immunologie, cancérologie.

Villeurbanne : SIMEP, 1984.

**23. DAVIDOVICH E, PERETZ B et AFRAMIAN DJ.**

Prevention of oral salivary gland impairment in irradiated adolescent patients with head and neck cancer : a suggest protocol.

Quintessence Int 2007;**38**(3):235-239.

**24. DEMIRER S, OZDEMIR H, SENCAN M et coll.**

Gingival hyperplasia as an early diagnostic oral manifestation in acute monocytic leukemia : a case report.

Eur J Dent 2007;**1**(2):111-114.

**25. DENYS D, KASTE SC, KUN LE et coll.**

The effects of radiation on cranio-facial skeletal growth: a quantitative study.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998;**45**(1):7-13.

**26. DESANDES E, CLAVEL J, BERGER C et coll.**

Cancer incidence among children in France 1990-99.

Pediatr Blood Cancer 2004;**43**(7):749-757.

**27. DIESEN DIANA L et SKINNER MICHAEL A.**

Head and neck tumors.

In : CARACHI R, GROSFELD JL et AZMY AF, ed. The surgery of childhood tumors.  
2<sup>e</sup> ed.

Berlin : Springer, 2008.

**28. DOSE F, BRISSE H, GAUTHIER-VILLARS M et coll.**

Rétinoblastome.

In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.

Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**29. DOZ F.**

Carboplatin in pediatric oncology.

Bull Cancer 2000;**87**:25-29.

**30. EARL M.**

Incidence and management of asparaginase-associated adverse events in patients with acute lymphoblastic leukemia.  
Clin Adv Hematol Oncol 2009;**7**(9):600-606.

**31. EISBRUCH A, TEN HAKEN RK, KIM HM et coll.**

Dose, volume and function relationships in parotid glands following conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;**45**(3):577-587.

**32. ENNUYER A, BERTOIN P, BILLET J et coll.**

Les complications maxillo-faciales et buccodentaires des traitements par les radiations ionisantes.  
Paris : Masson, 1970.

**33. ESTILO CL, HURYN JM, KRAUS DH et coll.**

Effets of therapy on dentofacial development in long term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma : the mémorial sloan-kettering cancer center expérience.  
J Pediatr Hematol Oncol 2003;**25**(3):215-222.

**34. FANG J et HALL BK.**

Chondrogenic cell differentiation from membrane bone periosteum.  
Anat Embryol (Berl) 1997;**196**(5):349-362.

**35. FOGLIATA A, YARTSEV S, NICOLINI G et coll.**

On the performances of Intensity Modulated Protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases.  
Radiation Oncology 2009;**4**:2.  
<http://www.ro-journal.com/content/4/1/2>

**36. FORREST CR, O'DONOVAN DA, YEUNG I et coll.**

Efficacy of radioprotection in the prevention of radiation-induced craniofacial bone growth inhibition.  
Plast Reconstr Surg 2002;**109**(4):1311-1323.

**37. FROMM M, LITTMAN P, RANEY RB et coll.**

Late effects after treatment of twenty children with soft tissue sarcomas of the head and neck: experience at a single institution with a review of the literature.  
Cancer 1986;**57**(10):2070-2076.

**38. GALLIPOLI P et LEACH M.**

Gingival infiltration in acute monoblastic leukaemia.  
Br Dent J 2007;**203**(9):507-509.

- 39. GEVORGYAN A, LA SCALA GC, NELIGAN PC et coll.**  
Radiation-Induced Craniofacial Bone Growth Disturbances.  
J Craniofac Surg 2007;**18**(5):1001-1007.
- 40. GIL Z, CONSTANTINI S, SPEKTOR S et coll.**  
Skull base approaches in the pediatric population.  
Head Neck 2005;**27**(8):682-689.
- 41. GIL Z et FLISS DM.**  
Skull-base surgery in children and adolescents.  
In : STUCKER FJ, SOUZA C, KENYON GS et coll., ed. Rhinology and Facial Plastic Surgery.  
Berlin : Springer, 2009.
- 42. GLASER SL, LIN RJ, STEWART SL, AMBINDER RF et coll.**  
Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease: epidemiologic characteristics in international data.  
Int J Cancer 1997;**70**(4):375-382.
- 43. GOHO C.**  
Chemoradiation therapy effect on dental development.  
Pediatr Dent 1993;**15**(1):6-12.
- 44. GREEN DM, D'ANGIO GJ, BECKWITH JB et coll.**  
Wilms Tumor.  
CA Cancer J Clin 1996;**46**(1):46-63.
- 45. GREGORY J et ARCECI R.**  
Acute myeloid leukemia in children: a review of risk factors and recent trials  
Cancer Invest 2002;**20**(7/8):1027-1037.
- 46. GRENET P et VERLAC F.**  
Précis de médecine infantile.  
Paris : Masson, 1975.
- 47. GUERIN RA.**  
Cancers et radiations. Guide pratique.  
Thoiry : Heures de France, 1999.
- 48. HABRAND JL, ABDULKARIM B et ROBERTI H.**  
Radiotherapeutic innovations in pediatric solid tumours.  
Ped Blood Cancer 2004;**43**(6):622-628.
- 49. HABRAND JL, BOLLE S, DATCHARY J et coll.**  
La protonthérapie en radiothérapie pédiatrique.  
Cancer Radiother 2009;**13**(6/7):550-555.

**50. HABRAND JL, BONDIAU PY, DUPUIS O et coll.**

Effets tardifs de la radiothérapie chez l'enfant.  
Cancer Radiother 1997;**1**(6):810-816.

**51. HABRAND JL et OBERLIN O.**

Radiothérapie en oncologie pédiatrique : principes, innovations et perspectives.  
In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.  
Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**52. HARTMANN O, VALTEAU-COUANET D, SOLER C et coll.**

Bilan des chimiothérapies à hautes doses suivies de greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les tumeurs solides de l'enfant.  
In KALIFA C et OBERLIN O, ed. : Cancers de l'enfant.  
Paris : Flammarion Medecines Sciences, 2008.

**53. HAUTE AUTORITE DE SANTE.**

Communiqué de Presse du 30 Janvier 2007  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_480851/avis-favorable-de-la-has-concernant-la-pose-dimplants-chez-les-enfants-atteints-dagenesie-dentaire](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_480851/avis-favorable-de-la-has-concernant-la-pose-dimplants-chez-les-enfants-atteints-dagenesie-dentaire)

**54. HAUT COMITE DE LA SANTE PUBLIQUE.**

Santé des enfants, santé des jeunes.  
Rapport adressé à la Conférence nationale de santé 1997 et au Parlement.  
Paris : Ecole Nationale de Santé Publique, 1997.

**55. HOERNI B.**

Cancérologie et hématologie.  
Paris : Masson, 2001.

**56. HOFF AO, TOTH BB, ALTUNDAG K et coll.**

Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates.  
J Bone Miner Res 2008;**23**(6):826-836.

**57. HÖLTTÄ P.**

Developmental aberrations of permanent teeth after high-dose anticancer therapy in childhood : a study on stem cell transplant recipients.  
Helsinki : University Printing House, 2005.

**58. IMHOF SM, MOURITS MP, HOFMAN P et coll.**

Quantification of orbital and mid- facial growth retardation after megavoltage external beam irradiation in children with retinoblastoma.  
Ophthalmology 1996;**103**(2):263-268.

**59. IRFAN SM et BHURGRI Y.**

Clinico-pathological features and outcomes in chronic phase chronic myeloid

leukemia patients treated with hydroxyurea.  
Asian Pac J Cancer Prev 2009;**10**(4):591-594.

**60. JACQUILLAT C, KHAYAT D, WEIL U et coll.**

Les cancers.  
Paris : Maloine, 1986.

**61. JERECZEK-FOSSA BA et ORECCHIA R.**

Radiotherapy-induced mandibular bone complications.  
Cancer Treat Rev 2002;**28**(1):65-74.

**62. KAHNBERG KE.**

Functional rehabilitation using orthognathic surgery, bone transplants and implants after irradiation of malignancy in early childhood.  
Swed Dent J 2002;**26**(3):99-106.

**63. KALIFA C, GRILL J, HABRAND JL, ZERAH M et coll.**

Tumeurs du système nerveux central.  
In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.  
Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**64. KAMPS WA, BÖKKERINK JP, HÄHLEN K et coll.**

Intensive treatment of children with acute lymphoblastic leukemia according to ALL-BFM-86 without cranial radiotherapy: results of Dutch Childhood Leukemia Study Group Protocol ALL-7 (1988-1991).  
Blood 1999;**94**(4):1226-1236.

**65. KARSILA-TENOVUO S, JAHNUKAINEN K, PELTOMÄKI T et coll.**

Disturbances in craniofacial morphology in children treated for solid tumors.  
Oral Oncol 2001;**37**(7):586-592.

**66. KASTE SC, HOPKINS KP et JENKINS JJ.**

Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy : imaging findings.  
Am J Roentgenol 1994;**162**(6):1407-1411.

**67. KASTE SC, HOPKINS KP et JONES D.**

Dental abnormalities in children treated for acute lymphoblastic leukemia.  
Leukemia 1997;**11**(6):792-796.

**68. KOIKE K et MATSUDA K.**

Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukemia.  
Br J Haematol 2008;**141**(5):567-575.

**69. KRARUP S, DARVANN TA, LARSEN P et coll.**

Three-dimensional analysis of mandibular growth and tooth eruption.  
Anat 2005;**207**(5):669-682.

**70. LADENSTEIN R, PEARCE R, HARTMANN O et coll.**

High-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children with poor-risk Burkitt's lymphoma : a report from the European Lymphoma Bone marrow Transplantation Registry.  
Blood 1997;**90**(8):2921-2930.

**71. LANGMANN J et SANDLER TW.**

Embryologie Médicale. 8<sup>e</sup> ed.  
Paris : Pradel, 2007.

**72. LAYROLLE P.**

Ostéointégration d'implants orthopédiques et dentaires.  
Mater Tech 2006;**94**(1):71-76.

**73. LE MASNEY NJ, HOLLAND T, O'BRIEN C et coll.**

The effects of antimalignancy therapy as seen in the oral cavity of children and young adults : a review.  
J Dent Assoc 1990;**36**(2):47-52.

**74. LEMERLE J et PATTE C.**

Malignant B-cell lymphoma.  
In : VOUTE PA, BARETT A, MICHAEL CG et coll., ed. Cancer in children, clinical management (UICC Handbook).  
Berlin : Springer, 1992.

**75. LEVIN WP, KOOY H, LOEFFLER JS et coll.**

Proton beam therapy.  
Br J Cancer 2005;**93**(8):849-854.

**76. LITTLE MP.**

Leukaemia following childhood radiation exposure in the Japanese atomic bomb survivors and in medically exposed groups.  
Radiat Prot Dosimetry 2008;**132**(2):156-165.

**77. LOUIS DN, HIROKO O, WIESTLER O et coll.**

The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.  
Acta Neuropathol 2007;**114**(2):97-109.

**78. LOWLITCH RA, JASSIN B, KIM M et SASAKI CT.**

Long term effects of LE FORT I osteotomy for résection of juvénile nasopharyngeal angiofibroma on maxillary growth and dental sensation.  
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;**128**(8):923-927.

**79. MALARD O et WEISS P.**

Projet C2 : Reconstruction osseuse maxillo-faciale chez des patients atteints d'ostéo-radionécrose.

<http://ert2004.fr/ert2004-axesrecherche.html>

**80. MANSSON-RAHEMTULLA B, TECHNITISWAD T, RAHEMTULLA F, et coll.**

Analysis of salivary components in leukemia patients receiving chemotherapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;**73**(1):35-46.

**81. MAREC-BERARD P, AZZI D, CHAUX-BODARD AG et coll.**

Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for neuroblastoma.

Pediatr Hematol Oncol 2005;**22**(7):581-588.

**82. MATHAS S, DÖRKEN B et JANZ M.**

The molecular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma.

Dtsch Med Wochenschr 2009;**134**(39):1944-1948.

**83. MAZERON JJ et GRIMARD L.**

Effets tardifs des radiations ionisantes sur les tissus de la sphère otorhinolaryngologique.

Cancer Radiother 1997;**1**(6):692-705.

**84. MECHINAUD F et HAROUSSEAU JL.**

Leucémies aiguës myéloblastiques.

In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.

Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**85. MOLLER P et PERRIER M.**

Dento-maxillofacial sequelae in a child treated for a rhabdomyosarcoma in the head and neck. A case report.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998;**86**(3):297-303.

**86. MOOR KL et PERSAUD TVN.**

The skeletal system.

Philadelphia : WB Saunders, 2003.

**87. NANJI A, WHITSON SW et BIANCO P.**

Bone

In : NANJI A., ed. Ten Cate's Oral Histology.

St Louis : Mosby, 2003.

**88. NAROD SA, STILLER C et LENOIR GM.**

An estimate of the heritable fraction of childhood cancer.

Br J Cancer 1991;**63**(6):993-999.

**89. NORVILLE R.**

Hematopoietic stem cell transplantation.

In : TOMLINSON D et KLINE NE, ed. Pediatric Oncology Nursing.  
Berlin : Springer, 2005.

**90. OBERLIN O et LANDMAN-PARKER.**

Maladie de Hodgkin.

In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.  
Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**91. OBERLIN O, TERRIER-LACOMBE MJ, MARTELLI H et coll.**

Tumeurs mésoenchymateuses malignes.

In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.  
Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**92. O'BRIEN JM et TOMLINSON D.**

Radiation therapy.

In : TOMLINSON D et KLINE NE, ed. Pediatric Oncology Nursing.  
Berlin : Springer, 2005.

**93. OGUZ A, CETINER S, KARADENIZ C et coll.**

Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma.

Eur J Oral Sci 2004;**112**(1):8-11.

**94. O'NEILL JB.**

Surgical approaches to childhood cancer.

In : TOMLINSON D et KLINE NE, ed. Pediatric Oncology Nursing.  
Berlin : Springer, 2005.

**95. OTMANI N.**

Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children.

J Can Dent Assoc 2007;**73**(3):257-261.

**96. PAJORI U, RAUSTIA A, PHYHTINEN J et coll.**

Influence of antineoplastic therapy on function of the masticatory system, tooth development, and cariogenic status: a case report.

Med Pediatr Oncol 1996;**27**(2):108-113.

**97. PATTE C, BRUGIERES L et TERRIER-LACOMBE MJ.**

Lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant.

In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.  
Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**98. PAULINO AC, KOSHY M et HOWELL D.**

Head and Neck.

In : SCHWARTZ CL, HOBBIE WL, CONSTINE LS et coll., ed. Survivors of Childhood

and Adolescent Cancer.  
Berlin : Springer, 2005.

**99. PEIN F, SARNACKI S, BOCCON-GIBOD L et coll.**

Néphroblastome.

In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.

Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**100. PEIN F., VALTEAU-COUANET D., BENARD J. et coll.**

Neuroblastome.

In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.

Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.

**101. PHILIP T, ILIESCU C, DEMAILLE MC et coll.**

High-dose methotrexate and HELP [HoloXan (ifosfamide), Eldesine (vindesine), Platinum] doxorubicin in non-metastatic osteosarcoma of the extremity: a French multicentre pilot study. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer and Société Française d'Oncologie Pédiatrique.

Ann Oncol 1999;**10**(9):1065-1071.

**102. PIETTE E et GOLDBERG M.**

La dent normale et pathologique.

Bruxelles : De Boeck Université, 2001.

**103. PIZZO PA et POPLACK DG.**

Principles and practice of pediatric oncology, 3<sup>e</sup> ed.

Philadelphia : JB Lippincott, 1997.

**104. POUILLART P, SASTRE X, OLLIVIER L et coll.**

La tumeur d'Ewing.

Rev Prat 1992;**42**(7):827-837.

**105. RAFFERTY KL, HERRING SW et ARTESE F.**

Three-dimensional loading and growth of the zygomatic arch.

J Exp Biol 2000;**203**(14):2093-2104.

**106. REDMAN RS.**

On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development.

Biotech Histochem 2008;**83**(3):103-130.

**107. REMMERS D, BOKKERINK JPM et KATSAROS C.**

Microdontia after chemotherapy in a child treated for neuroblastome.

Orthod Craniofac Res 2006;**9**(4):206-210.

**108. SAARINEN-PIHKALA UM, GUSTAFSSON G, CARLSEN N et coll.**

Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. Outcome of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): Nordic results on an intensive regimen with restricted central nervous system irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2004;**42**(1):8-23.

**109. SANDLER DP et ROSS JA.**

Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997;**24**(1):3-16.

**110. SATGE D, SOMMELET D, GENEIX A et coll.**

A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998;**78**(3):207-216.

**111. SEIDEMANN K, TIEMANN M, HENZE G et coll.**

Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency : an analysis of 19 patients from BFM trials. *Med Padiatr Oncol* 1999;**33**(6):536-554.

**112. SHUKLA NN et TRIPPETT TM.**

Non-Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Curr Oncol Rep* 2006;**8**(5):387-394.

**113. SOMMELET D, CLAVEL J et LACOUR B.**

Epidémiologie des cancers de l'enfant. Paris : Springer, 2009.

**114. SONIS AL, TARBELL N, VALACHOVIC RW et coll.**

Dentofacial development in long- term survivors of acute lymphoblastic leukemia: a comparison of three treatment modalities. *Cancer* 1990;**66**(12):2645-2652.

**115. STEVENS A et LOWE J.**

Human histology. 2<sup>e</sup> ed. Bruxelles : De Boeck Université, 1997.

**116. STEWART BW et KLEIHUES P.**

World cancer report. Lyon : International Agency for Research on Cancer (IARC), 2003.

- 117. TAYLOR M, GEOERGER B, LAGODNY J et coll.**  
Potential role of antiangiogenic treatment in neuroblastoma.  
Arch Pediatr 2009;**16**(5):457-467.
- 118. TEH BS, WOO YS et BUTLER EB.**  
Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): A new promising technology in radiation oncology.  
Oncologist 1999;**4**(6):433-442.
- 119. TEN CATE AR.**  
Temporomandibular Joint.  
In : NANCY A, ed. Ten Cate's Oral Histology. 6<sup>e</sup> ed.  
St Louis : Mosby, 2003.
- 120. TEN CATE AR, SHARPE PT, ROY S et coll.**  
Development of the tooth and its supporting tissues.  
In : NANCY A, ed. Ten Cate's Oral Histology. 6<sup>e</sup> ed.  
St Louis : Mosby, 2003.
- 121. TENG MS et FUTRAN ND.**  
Osteoradionecrosis of the mandible.  
Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2005;**13**(4):217-221.
- 122. TOMLINSON D et KLINE NE.**  
Pediatric Oncology Nursing.  
Berlin : Springer, 2005.
- 123. VAN DER PAS-VAN VOSKUILEN IG, VEERKAMP JS, RABER-DURLACHER JE et coll.**  
Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children.  
Support Care Cancer 2009;**17**(9):1169-1175.
- 124. VASSAL G, GEOERGER B et PEIN F.**  
Chimiothérapie des cancers de l'enfant.  
In : KALIFA C et OBERLIN O, ed. Cancers de l'enfant.  
Paris : Flammarion Medecine Sciences, 2008.
- 125. VISSINK A, JANSMA J, SPIJKERVET FKL et coll.**  
Oral sequelae of head and neck radiotherapy.  
Crit Rev Oral Biol Med 2003;**14**(3):199-212.
- 126. ZWETCHKENBAUM SR et OH WS.**  
Prosthetic management of abnormal tooth development secondary to chemoradiotherapy: A clinical report.  
J Prosthet Dent 2007;**98**(6):429-435.

**GALLOUEDEC (Pierre-Marie).** – Les séquelles orofaciales chez l'enfant après une prise en charge en oncologie pédiatrique. – 119 f. ; 24 ill. ; 3 tabl. ; 126 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2010)

**RESUME :**

Les cancers de l'enfant représentent une faible proportion de la totalité des cancers. Néanmoins, ils constituent dans les pays industrialisés la deuxième cause de mortalité infantile après les accidents. De grands progrès ont été accomplis en terme de soins antinéoplasiques et, ainsi, le taux de survie a largement augmenté. Mais l'amélioration des traitements implique un plus grand nombre de séquelles à long terme. La chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie touchent un organisme en croissance et entraînent des lésions irréversibles. Les complications orofaciales sont multiples et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire. Un suivi odontologique comprenant notamment une réhabilitation implantaire, prothétique et orthodontique est indispensable pour améliorer la qualité de vie de ces futurs adultes.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT :**

Pédodontie

**MOTS CLES MESH :**

Oncologie Médicale – Pédodontie – Effet Radiations – Manifestation Buccale  
Medical Oncology – Pedodontics – Radiation effects – Oral manifestations

Chimiothérapie – Radiothérapie – Chirurgie  
Drug therapy – Radiotherapy - Surgery

**JURY :**

Président : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Directeur : Mademoiselle le Docteur Elisabeth ROY

Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Assesseur : Madame le Docteur Nadège CORRADINI

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

7 rue de la verrerie – 44100 Nantes

pmgallouedec@hotmail.com