

**UNIVERSITE DE NANTES**

**UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**

**Année : 2005**

**Thèse N°20**

**HEMOPATHIES MALIGNES DE L'ADULTE  
ET CAVITE BUCCALE**

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

Présentée  
et soutenue publiquement par

**SCUOCH Mathilde**  
Née le 8 décembre 1979

le 26 mai 2005 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Alain DANIEL  
Assesseur : Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI  
Assesseur : Monsieur le Docteur Mohamed HAMIDOU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Léon-Philippe  
CLERGEAU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michel GUYOT

# TABLE DES MATIERES

<b>I</b>	<b>RAPPELS D'HEMATOLOGIE .....</b>	<b>7</b>
I.1	L'HÉMATOPOÏÈSE .....	7
I.2	ETUDE DES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG .....	9
I.2.1	<i>Le globule rouge ou hématie</i> .....	9
I.2.2	<i>Le globule blanc ou leucocyte</i> .....	10
I.2.3	<i>Les plaquettes</i> .....	15
I.3	LES EXAMENS DE LABORATOIRE .....	16
I.3.1	<i>Les examens sanguins</i> .....	16
I.3.2	<i>L'exploration médullaire</i> .....	19
I.3.3	<i>Examen des organes lymphoïdes</i> .....	19
<b>II</b>	<b>LES HEMOPATHIES MALIGNES.....</b>	<b>21</b>
II.1	LES LEUCÉMIES AIGÜES .....	21
II.1.1	<i>Définition</i> .....	21
II.1.2	<i>Epidémiologie</i> .....	22
II.1.3	<i>Caractéristiques cliniques</i> .....	23
II.1.4	<i>Explorations paracliniques</i> .....	25
II.1.5	<i>Traitement</i> .....	26
II.2	LES HÉMOPATHIES MALIGNES DU TISSU LYMPHOÏDE .....	29
II.2.1	<i>La leucémie lymphoïde chronique</i> .....	29
II.2.2	<i>La macroglobunémie de Waldenström</i> .....	33
II.2.3	<i>Le myélome multiple ou maladie de Kahler</i> .....	35
II.2.4	<i>La maladie de Hodgkin</i> .....	38
II.2.5	<i>Les lymphomes malins non hodgkiniens</i> .....	41
II.2.6	<i>Le lymphome de Burkitt</i> .....	45
II.3	LES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS .....	47
II.3.1	<i>La leucémie myéloïde chronique</i> .....	47
II.3.2	<i>La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive</i> .....	49
<b>III</b>	<b>LES MANIFESTATIONS BUCCALES DES HEMOPATHIES MALIGNES .....</b>	<b>54</b>
III.1	LES SIGNES D'INSUFFISANCE MÉDULLAIRE .....	54
III.1.1	<i>Manifestations buccales du syndrome anémique</i> .....	54
III.1.2	<i>Manifestations buccales du syndrome hémorragique</i> .....	55
III.1.3	<i>Manifestations buccales du syndrome neutropénique</i> .....	57
III.2	LES SIGNES DE PROLIFÉRATION CELLULAIRE .....	62
III.2.1	<i>Les adénopathies cervicales</i> .....	62
III.2.2	<i>Infiltration des gencives</i> .....	63
III.2.3	<i>Infiltration des glandes salivaires</i> .....	63
III.2.4	<i>L'amylose</i> .....	64
III.2.5	<i>Odontalgies leucémiques</i> .....	65
III.2.6	<i>Troubles neuro-musculaires</i> .....	65
III.3	SIGNES SPÉCIFIQUES .....	65
III.3.1	<i>Les leucémies aiguës</i> .....	65
III.3.2	<i>Les leucémies chroniques</i> .....	67
III.3.3	<i>La macroglobunémie de Waldenström</i> .....	68
III.3.4	<i>La maladie de Kahler</i> .....	69
III.3.5	<i>La maladie de Hodgkin</i> .....	70
III.3.6	<i>Les lymphomes malins non hodgkiniens</i> .....	70
III.3.7	<i>Lymphome de Burkitt</i> .....	71
III.3.8	<i>La maladie de Vaquez</i> .....	73
<b>IV</b>	<b>LE TRAITEMENT DES HEMOPATHIES MALIGNES .....</b>	<b>74</b>
IV.1	PRINCIPES GÉNÉRAUX DES TRAITEMENTS .....	74
IV.1.1	<i>La chimiothérapie</i> .....	74
IV.1.2	<i>La radiothérapie</i> .....	75
IV.1.3	<i>Les greffes de moelle hématopoïétique</i> .....	77

<b>V</b>	<b>MANIFESTATIONS BUCCALES LIEES A LA THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>78</b>
V.1	COMPLICATIONS BUCCALES DES CHIMIOTHÉRAPIES .....	78
V.1.1	<i>Complications directes</i> .....	78
V.1.2	<i>Complications indirectes</i> .....	83
V.2	LES COMPLICATIONS DE L'IRRADIATION AU NIVEAU CERVICO-FACIAL.....	87
V.2.1	<i>Sur la peau</i> .....	87
V.2.2	<i>Sur les muqueuses : la radionécrose</i> .....	88
V.2.3	<i>Sur les tissus osseux : l'ostéoradionécrose</i> .....	88
V.2.4	<i>Sur les glandes salivaires</i> .....	90
V.2.5	<i>Sur les tissus dentaires</i> .....	90
V.2.6	<i>Sur les tissus parodontaux</i> .....	91
V.2.7	<i>Sur le goût</i> .....	91
V.3	CONSÉQUENCES LIÉES À LA GREFFE DE MOELLE HÉMATOPOÏÉTIQUE.....	91
V.4	CONSÉQUENCES D'UN TRAITEMENT PAR CICLOSPORINE A .....	94
V.5	LÉSIONS LIÉES À LA CORTICOTHÉRAPIE .....	95
<b>VI</b>	<b>CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES EN ODONTO-STOMATOLOGIE .....</b>	<b>96</b>
VI.1	RÔLE DU CHIRURGIEN-DENTISTE DANS LE DÉPISTAGE DE LA MALADIE. ....	96
VI.2	RÔLE DU CHIRURGIEN-DENTISTE DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS LIÉES À LA CHIMIOTHÉRAPIE.....	97
VI.2.1	<i>Les soins bucco-dentaires avant la chimiothérapie</i> .....	97
VI.2.2	<i>Les soins bucco-dentaires pendant la chimiothérapie</i> .....	101
VI.2.3	<i>Après la chimiothérapie</i> .....	109
VI.3	CONDUITE À TENIR FACE À UN TRAITEMENT PAR RADIOTHÉRAPIE.....	110
VI.3.1	<i>Avant la radiothérapie</i> .....	111
VI.3.2	<i>Pendant l'irradiation</i> .....	112
VI.3.3	<i>Après radiothérapie</i> .....	113

# INTRODUCTION

Les hémopathies malignes sont des cancers du sang, du tissu myéloïde ou du tissu lymphoïde.

Font partie des hémopathies malignes, les leucémies, les lymphomes, la macroglobunémie de Waldenström, le maladie de Kahler, la maladie de Vaquez. Ce sont des pathologies dont les manifestations buccales sont spécifiques ou non. Elles peuvent témoigner d'un syndrome d'insuffisance médullaire et/ou d'un syndrome myélo-lymphoprolifératif. Précoces ou tardives, ces manifestations buccales des hémopathies n'ont aucun caractère pathognomonique et doivent être replacées dans un contexte clinique. Ce ne sont que les examens biologiques qui permettent le diagnostic d'une hémopathie.

Depuis les années soixante, les hémopathies malignes sont appréhendées différemment. En effet, avant 1960, elles étaient d'évolution rapidement gravissime, le chirurgien-dentiste n'avait pas le temps d'intervenir. De 1960 à 1970, avec la mise en place de traitements efficaces, le pronostic s'est modifié, ce qui fait que les manifestations buccales de la maladie et de son traitement sont à prendre en considération du fait de leur importance.

Tout d'abord dans une première partie nous ferons des rappels d'hématologie, puis nous décrirons les différentes hémopathies malignes sur le plan général. Nous détaillerons ensuite les manifestations buccales liées à la pathologie elle-même (dues à l'insuffisance médullaire et au syndrome prolifératif), puis, après avoir expliqué les principes généraux des traitements (chimiothérapie, radiothérapie et greffe de moelle hématopoïétique), nous décrirons les conséquences buccales de la thérapeutique. Enfin dans une dernière partie nous aborderons l'attitude thérapeutique que le chirurgien-dentiste doit adopter vis-à-vis des complications liées au traitement.

# I RAPPELS D'HEMATOLOGIE

## I.1 L'hématopoïèse

C'est l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines.

L'hématopoïèse est assurée par la moelle osseuse essentiellement et par les ganglions lymphatiques. Le foie et la rate sont des organes transitoirement hématopoïétiques (durant la vie intra-utérine) (17).

Le rein, le système immunitaire et les phagocytes jouent un rôle dans la régulation de l'hématopoïèse.

La maturation dans toutes les lignées cellulaires s'accompagne de divisions cellulaires donc d'amplification de la production des cellules (84).

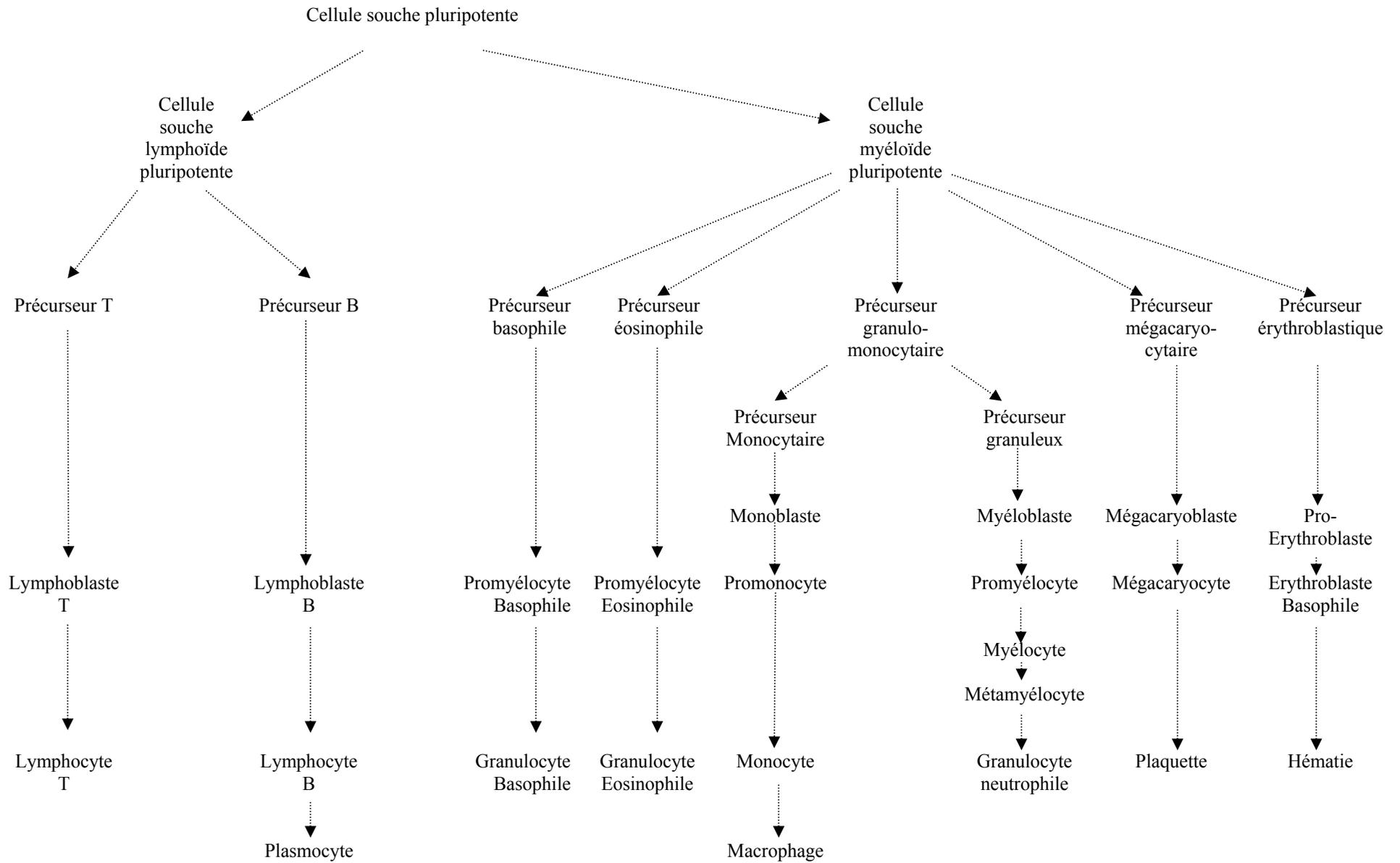
Schéma modélisation de l'hématopoïèse (cf page suivante) (84).

Les cellules sanguines proviennent d'une cellule souche commune pluripotente, capable d'auto-renouvellement. Elle s'engage dans des voies de développement différentes sous l'influence de facteurs locaux et humoraux. Cette cellule souche pluripotente engendre une cellule souche myéloïde, à l'origine des granulocytes, des monocytes, des hématies et des plaquettes, ou une cellule souche lymphoïde à l'origine des lymphocytes (84).

Dans chacune des lignées, il existe des précurseurs « les blastes », capables de se diviser, et des formes mûres qui ne se divisent plus. Les précurseurs ne passent généralement pas dans le sang.

Les hémopathies malignes peuvent affecter toutes les lignées cellulaires. On distingue des formes aiguës ou chroniques. Les hémopathies malignes chroniques n'entravent pas ou très tardivement le potentiel de maturation normal des cellules alors que les formes aiguës sont associées à un trouble de maturation des cellules constant ce qui explique la raréfaction des cellules normales du sang.

La prolifération des cellules malignes d'origine hématopoïétique dans la moelle osseuse entraîne secondairement un envahissement sanguin et tissulaire avec prolifération de blastes d'aspect immature ce qui correspond au syndrome tumoral et insuffisance de production des lignées cellulaires normales : c'est le syndrome d'insuffisance médullaire (84).



## **I.2 Etude des éléments figurés du sang**

Le sang est un tissu liquide constitué de plasma et de cellules (10).

### **I.2.1 Le globule rouge ou hématie**

#### **I.2.1.1 Description**

Le globule rouge ressemble à un disque biconcave; déposé sur une lame, il a une forme circulaire et un diamètre de 7 à 8  $\mu$ . Après analyse morphologique sur frottis sanguin, cette forme particulière le fait apparaître, à l'état normal, plus pâle au centre qu'en périphérie (88).

#### **I.2.1.2 Durée de vie**

Elle est de 110 jours plus ou moins 10 jours. Le globule rouge vieilli est détruit par les macrophages de la moelle, du foie et de la rate (88).

#### **I.2.1.3 Structure**

C'est une cellule anucléée composée :

- d'une membrane (double couche de phospholipides stabilisée par du cholestérol et des protéines intercalées). A l'intérieur se trouve une couche supplémentaire riche en mucopolysaccharides.
- d'un cytoplasme qui comporte de l'eau, des ions, des enzymes, du glucose et de l'hémoglobine, constituant essentiel du cytoplasme.

L'hémoglobine est constituée de quatre chaînes polypeptidiques de globine, chacune possédant une molécule d'hème (10).

#### **I.2.1.4 L'érythropoïèse**

Il s'agit du mécanisme de formation des globules rouges. Leur durée de vie est de 120 jours donc chaque jour  $1/120^{\text{ème}}$  des hématies est détruit; l'érythropoïèse compense cette destruction. C'est un phénomène adaptatif qui peut être augmenté en cas de besoins accrus (75).

Dans la moelle osseuse, il existe différentes catégories d'érythroblastes selon leur maturation. Plus les cellules sont mûres, plus leur taille diminue, plus le cytoplasme basophile et riche en ARN devient acidophile et riche en hémoglobine. Le noyau se condense jusqu'à l'expulsion, ce qui mène au réticulocyte.

La régulation de l'érythropoïèse se fait grâce à une hormone d'origine rénale, l'érythropoïétine dont la synthèse est régulée par l'oxygénation tissulaire. Son rôle est de déclencher la différenciation des cellules souches en proérythroblastes en permettant l'induction de la synthèse de l'hémoglobine (Hb) ; de plus, elle augmente la vitesse de synthèse de l'hémoglobine (10, 75).

#### I.2.1.5 Rôle

L'hématie assure le transport et le maintien à l'état fonctionnel de l'hémoglobine qui est un pigment respiratoire essentiellement chargé du transport de l'oxygène des poumons vers les tissus (10, 60).

#### I.2.1.6 Numération

Le nombre normal de globules rouges par  $\text{mm}^3$  de sang est de :  
4,5 à  $6,2 \times 10^6$  chez l'homme  
4 à  $5,4 \times 10^6$  chez la femme et l'enfant jusqu'à la puberté (10).

### **I.2.2 Le globule blanc ou leucocyte**

Il s'agit des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, des monocytes et des lymphocytes.

#### I.2.2.1 Les polynucléaires

Ils sont également appelés granulocytes.

### I.2.2.1.1 *Le granulocyte neutrophile*

#### ○ *Description – Structure*

En microscopie optique, le polynucléaire neutrophile est une cellule de 10 à 14  $\mu$  possédant un noyau bi ou tri-lobé et de fines granulations cytoplasmiques (17, 88).

En microscopie électronique, le noyau est dense avec un cytoplasme contenant des granulations dites primaires ou azurophiles et des granulations dites secondaires ou spécifiques (10).

Les deux types de granulations contiennent différentes enzymes dont le lysozyme (10).

Le granulocyte neutrophile peut émettre des pseudopodes et donc se déplacer.

#### ○ *Durée de vie*

Le sang est un lieu de passage ; en douze heures, 50 % des polynucléaires du sang passent dans les tissus et y restent. Ils sont ensuite détruits par les macrophages sur place ou dans les ganglions (10).

#### ○ *Fonctions*

Le granulocyte neutrophile joue un rôle essentiel dans la protection de l'organisme contre les bactéries grâce à des caractéristiques particulières (10, 17, 75):

- la mobilité : il est capable de se déplacer et passe du compartiment circulant au site de l'inflammation par diapédèse
- le chimiotactisme : il peut être attiré par les peptides bactériens, la prostaglandine E et par certains constituants intervenant dans la réponse immunitaire
- la phagocytose : il quitte la circulation sanguine et arrive sur le lieu de l'inflammation par diapédèse où il ingère les corps étrangers qui ont été préalablement reconnus par l'intermédiaire d'opsonines (immunoglobulines spécifiques). Il y a alors formation de vacuoles de phagocytose
- la bactéricidie : c'est la première étape de destruction des bactéries. Des substances, produites par les polynucléaires, lysent la membrane des bactéries qui s'accumulent dans les vacuoles de phagocytose

- la digestion : la bactérie est tuée. Le granulocyte est vidé de ses granulations par la destruction de la bactérie et meurt en formant le pus.

#### I.2.2.1.2 *Le granulocyte éosinophile*

##### ○ *Description – Structure*

En microscopie optique il ressemble au polynucléaire neutrophile mais son noyau est unilobé et ses granulations plus volumineuses. Il mesure de 12 à 15  $\mu$  (88).

En microscopie électronique la structure est particulière car on observe un cristal très distinct du reste de la granulation (10).

##### ○ *Fonctions*

Comme le polynucléaire neutrophile, il est doué de bactéricidie et de phagocytose (75).

Il est attiré par chimiotactisme par des complexes antigènes – anticorps, par l'association complexes immuns et système du complément et par l'histamine produite par les mastocytes (17).

Il participe à la réaction d'hypersensibilité immédiate en inactivant grâce à ses granulations les effets des médiateurs chimiques de l'allergie.

Il joue également un rôle dans la défense antiparasitaire (88,10).

##### ○ *Durée de vie*

Sa durée de vie dans le sang est mal connue, elle est sans doute très courte. Il passerait rapidement dans les tissus où il assure ses fonctions.

#### I.2.2.1.3 *Le granulocyte basophile*

##### ○ *Description – Structure*

En microscopie électronique, il est caractérisé par de grosses granulations basophiles, de structure inégale. Elles contiennent la quasi-totalité de l'histamine.

Il possède des récepteurs pour les immunoglobulines G et pour le complément, ainsi que des récepteurs de haute affinité pour les immunoglobulines E (10, 17, 75).

### ○ *Fonctions*

Il joue un rôle dans les réactions inflammatoires locales par la dégranulation. Il est caractérisé par une fonction sécrétoire : il peut déverser par exocytose son contenu granulaire dans le milieu extra-cellulaire sous l'influence de stimuli tels que les irradiations, le froid, l'antigène. Il est responsable en grande partie de la réaction d'hypersensibilité immédiate par la dégranulation, avec libération d'histamine. Cette réaction survient immédiatement après un deuxième contact avec un antigène chez un sujet préalablement sensibilisé (44, 75).

## I.2.2.2 Le monocyte

### ○ *Description*

Il s'agit d'une cellule phagocytaire. C'est la plus grande cellule circulante de l'organisme.

### ○ *Structure*

Il mesure de 15 à 22  $\mu$  de diamètre. C'est une cellule mononucléée dont le noyau est encoché. Ses granulations sont plus petites et plus nombreuses que celles des granulocytes. De même que le granulocyte neutrophile, il peut émettre des pseudopodes pour se déplacer (10, 88).

### ○ *Particularité*

Lorsque le monocyte quitte le sang et arrive dans les tissus, il se transforme en macrophage, qui est sa forme active ; il a alors une activité phagocytaire (88).

### ○ *Fonctions*

Il a un rôle de phagocytose ; transformé en macrophage au niveau des tissus, il exerce ses principales fonctions. Il élimine les cellules sénescents, les déchets de substances étrangères (84).

Il est chargé aussi de la défense de l'organisme contre les champignons, les virus et les bactéries.

Il participe également à la résistance aux cellules tumorales et à leur destruction.

### I.2.2.3 Le lymphocyte

C'est une cellule à noyau arrondi ou ovoïde, à cytoplasme pauvre en granulations.

On ne peut distinguer les différents types de lymphocytes T ou B du sang que par marquage par anticorps monoclonaux en cytométrie de flux.

Il joue un rôle important au cours de la réponse immunitaire grâce à des récepteurs de surface, différents selon le type cellulaire T ou B (10, 88).

#### a) Le lymphocyte B

##### ○ *Description*

Il est issu chez l'homme de la moelle hématopoïétique.

On distingue le petit lymphocyte et le grand lymphocyte.

Le petit lymphocyte est une cellule mononucléée de petite taille. Le cytoplasme est souvent réduit à un fin liseré périnucléaire.

Le grand lymphocyte a un cytoplasme plus abondant et est un stade intermédiaire à durée de vie courte évoluant vers le petit lymphocyte.

A la surface de la cellule, se trouvent des immunoglobulines (Ig) M, D et G souvent, qui jouent un rôle de récepteur. Il existe également un récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines.

Le lymphocyte B se différencie en plasmocyte sous l'influence de stimulations antigéniques (17, 84).

##### ○ *Fonctions*

Par l'évolution en plasmocyte, il synthétise et sécrète des anticorps (ou immunoglobulines).

Il participe à l'immunité humorale (60).

#### b) Le lymphocyte T

##### ○ *Description*

Il est issu du thymus.

A sa surface, les sites antigéniques sont différents de ceux des lymphocytes B.

On trouve un polypeptide à deux chaînes à la place des immunoglobulines, le TCR (T-cell receptor) ou récepteur à l'antigène du lymphocyte T.

Il peut circuler continuellement entre les tissus, la lymphe et le sang (10, 88).

### ○ Fonctions

Il joue un rôle dans l'immunité à médiation cellulaire. Il existe des lymphocytes T cytotoxiques, marqués généralement par l'anticorps CD8, capables de détruire des cellules infectées par un virus ou les cellules tumorales.

Certains lymphocytes T, marqués par l'anticorps CD4, jouent également un rôle régulateur (10, 88) :

- par la formation de lymphocytes T dits helpers qui activent les cellules cibles
- par la formation de lymphocytes dits suppresseurs qui inhibent les fonctions des cellules cibles et notamment la synthèse d'anticorps par les cellules B
- par la production de lymphokines, il régule les fonctions des lymphocytes T et B et des monocytes
- il régule la maturation des cellules érythroblastiques dans la moelle osseuse.

#### I.2.2.4 La granulopoïèse

Elle dure environ dix jours. Les précurseurs des polynucléaires restent dans la moelle à l'état normal, contrairement aux polynucléaires qui passent dans le sang.

Les cellules de la lignée myéloïde qui peuvent se diviser constituent un pool de multiplication, les autres cellules qui ne se divisent plus passent dans le sang. On distingue deux secteurs : un secteur circulant et un secteur marginal où les polynucléaires, collés aux parois vasculaires passent dans la circulation selon les besoins. En cas de besoins accrus, les polynucléaires de la moelle qui achèvent leur maturation passent plus vite dans le sang (10).

### **I.2.3 Les plaquettes**

#### I.2.3.1 Description

Elles ressemblent à de petits disques de 3  $\mu$  de diamètre et d'1  $\mu$  d'épaisseur. Elles sont dépourvues de noyau, mais le cytoplasme contient des granulations plus ou moins denses selon leur contenu.

Leur durée de vie est de sept jours.

Résultats normaux : 150 000 à 400 000 par millilitre de sang (75).

### I.2.3.2 Fonctions

Elles interviennent lors du premier temps de la coagulation c'est-à-dire lors de l'hémostase primaire en s'agglutinant (formation d'agrégats) pour colmater la brèche vasculaire (4).

Elles jouent aussi un rôle dans la réponse inflammatoire en activant des facteurs chimiotactiques et en sécrétant des amines vasopressives.

Par leurs propriétés de phagocytose, elles éliminent des petites particules et des bactéries.

Elles contribuent à la rétraction du caillot grâce à une protéine contractile.

Elles protègent également a priori l'endothélium (10, 88).

### I.2.3.3 La thrombopoïèse

Les plaquettes proviennent de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes. La régulation se fait par un facteur de croissance, la thrombopoïétine, produite par le foie (10).

## I.3 Les examens de laboratoire

- l'examen du sang se fait en séparant les éléments figurés : globules rouges, globules blancs et plaquettes, du plasma après prélèvement veineux.
- l'exploration médullaire se fait par le myélogramme et/ou par la biopsie médullaire.
- l'exploration des organes lymphoïdes se fait grâce à la ponction ganglionnaire et à la biopsie.

### I.3.1 Les examens sanguins

#### I.3.1.1 L'hémogramme

C'est l'analyse des éléments figurés du sang. Il se fait à partir d'un prélèvement veineux sur anticoagulant. Il permet de faire une analyse quantitative des cellules et un examen morphologique (50).

### I.3.1.1.1 *Analyse quantitative*

#### a) Etude quantitative des globules rouges

La quantité de globules rouges dans un échantillon de sang peut être appréciée par trois mesures :

- par le nombre de globules rouges
- par l'hématocrite
- par le taux d'hémoglobine.

*Mesure du nombre de globules rouges*; les valeurs normales ont été données dans le chapitre étude des éléments figurés du sang.

#### *L'hématocrite (10)*

C'est le volume relatif de globules rouges par volume de sang. On le détermine par centrifugation.

Valeurs normales : 40 à 50 % chez l'homme  
35 à 47 % chez la femme.

#### *Le taux d'hémoglobine (24)*

On dose l'hémoglobine en utilisant un réactif qui transforme l'hémoglobine et ses dérivés, dosées ensuite sur un spectrophomètre.

Valeurs normales : 13 à 18 g pour 100 mL de sang chez l'homme.  
12 à 16 g pour 100 mL de sang chez la femme.

*Le volume globulaire moyen (VGM)* est le volume globulaire compris dans 1 mm<sup>3</sup> de sang (fourni par l'hématocrite) divisé par le nombre de globules rouges contenus dans le même volume (fourni par la numération).

Valeurs normales 82 à 98 μ<sup>3</sup> (10).

*La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)* est le rapport du dosage d'hémoglobine sur les résultats de l'hématocrite.

Valeurs normales comprises entre 0,32 et 0,36, exprimées en pourcentage (10).

*La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)* est obtenue en divisant le résultat du dosage d'hémoglobine par le nombre de globules rouges.

Valeurs normales comprises entre 27 et 32 picogrammes (pg) par hématie (84).

L'anémie est définie par la diminution du taux d'hémoglobine par unité de volume (75). On parle d'anémie : au-dessous de 13g d'hémoglobine pour 100 mL de sang chez l'homme adulte

au-dessous de 12g d'hémoglobine pour 100 mL de sang chez la femme et l'enfant.

### b) Etude quantitative des globules blancs

Elle se fait sur le même prélèvement que les globules rouges. Les valeurs normales sont de 4 000 à 10 000 polynucléaires/mm<sup>3</sup> chez l'adulte. On parle de neutropénie en dessous de 1700 polynucléaires /mm<sup>3</sup> (10).

### c) Etude quantitative des plaquettes

Elle se fait par technique manuelle ou à l'aide de compteurs électroniques. Les valeurs normales vont de 150 000 à 400 000/mm<sup>3</sup>. La numération plaquettaire montre une thrombopénie quand le nombre de plaquettes est inférieur à 150 000/mm<sup>3</sup> (84).

#### I.3.1.1.2 *Etude morphologique des éléments figurés sur frottis de sang.*

Il s'agit d'étaler une fine goutte de sang sur une lame de verre. Après coloration au May-Grünwald-Giemsa le plus souvent, on l'examine au microscope. On étudie ainsi la morphologie des hématies et on fait la « formule sanguine » (84).

### a) Examen des hématies sur frottis

Normalement tous les globules rouges ont même forme, même coloration et même diamètre. Toute modification traduit l'existence d'une pathologie (10).

### b) Etude morphologique des globules blancs : la formule sanguine

Il s'agit de reconnaître les variétés de leucocytes et d'en établir les proportions relatives (10).

### c) Etude des plaquettes

L'examen des plaquettes sur frottis permet de contrôler les résultats de la numération, qui est plus sujette à erreur que celle des globules rouges et des globules blancs. De plus on peut vérifier si les plaquettes sont agglutinées ou non (10).

## **I.3.2 L'exploration médullaire**

### **I.3.2.1 Le myélogramme**

Il est réalisé en complément d'un frottis sanguin.

La moelle osseuse est un organe hématopoïétique important, surtout au niveau des os plats et des épiphyses des os longs ; on étudie l'état de cet organe par le myélogramme.

On ponctionne de la moelle hématopoïétique sous anesthésie locale au niveau du manubrium sternal le plus souvent, puis on réalise un frottis que l'on colore comme pour le sang.

On apprécie la richesse cellulaire de la moelle (10, 84).

### **I.3.2.2 La biopsie de moelle**

Elle complète les résultats donnés par le myélogramme. De même on apprécie la richesse cellulaire de la moelle par le rapport de surface occupé par les cellules myéloïdes et par les cellules graisseuses, qui est de 50 % normalement (10).

On peut déceler avec une probabilité plus grande que la ponction les envahissements médullaires lors de lymphomes par exemple.

Il existe des inconvénients cependant, car le temps de lecture est de plusieurs jours et la qualité de l'étude cytologique est très inférieure à celle du myélogramme (75, 88).

La biopsie de moelle est réalisée le plus souvent au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure sous anesthésie locale.

## **I.3.3 Examen des organes lymphoïdes**

### **I.3.3.1 La ponction ganglionnaire**

On établit un adénogramme qui donne les proportions des différentes cellules du ganglion (10, 75).

### I.3.3.2 La biopsie ganglionnaire

Elle permet d'obtenir une certitude diagnostique devant une adénopathie. L'analyse morphologique en microscopie optique peut s'aider des techniques d'immuno-histochimie sur tissu fixé (paraffine) ou congelé (10, 75).

## II LES HEMOPATHIES MALIGNES

### II.1 Les leucémies aiguës

#### II.1.1 Définition

Ce sont des affections malignes caractérisées par l'envahissement de la moelle par des cellules immatures qui y prolifèrent. Le processus normal de l'hématopoïèse est bloqué.

On distingue selon la lignée atteinte (classification Franco-Américano-Britannique (FAB)) :

→ les leucémies aiguës lymphoblastiques : L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> (35, 88):

- LAL<sub>1</sub> : leucémie aiguë lymphoblastique caractérisée par la petite taille des lymphoblastes
- LAL<sub>2</sub> : leucémie aiguë lymphoblastique avec des lymphoblastes de taille inégale
- LAL<sub>3</sub> : leucémie aiguë lymphoblastique à grands lymphoblastes.

→ les leucémies aiguës myéloïdes : il en existe huit types (M<sub>0</sub> à M<sub>7</sub>) (6, 35) :

- LAM<sub>0</sub> : leucémie aiguë indifférenciée
- LAM<sub>1</sub> : leucémie aiguë myéloblastique sans maturation
- LAM<sub>2</sub> : leucémie aiguë myéloblastique avec maturation
- LAM<sub>3</sub> : leucémie aiguë promyélocytaire
- LAM<sub>4</sub> : leucémie aiguë myélomonocytaire
- LAM<sub>5</sub> : leucémie aiguë monocytaire
- LAM<sub>6</sub> : érythroleucémie
- LAM<sub>7</sub> : leucémie aiguë à mégacaryoblastes.

Les leucémies aiguës de type lymphoïde prédominent chez l'enfant, alors que l'incidence des formes myéloïdes croît chez l'adulte avec l'âge.

## II.1.2 Epidémiologie

### II.1.2.1 Distribution

Les leucémies aiguës sont possibles à n'importe quel âge (88).  
Chez l'enfant 85 % des leucémies aiguës sont de type lymphoïde alors que 85 % des leucémies aiguës de l'adulte sont de type myéloïde.  
Les leucémies aiguës lymphoblastiques concernent essentiellement l'enfant mais on observe aussi un pic de fréquence après 65 ans.  
Les leucémies aiguës sont légèrement plus fréquentes chez les sujets de sexe masculin (6).

### II.1.2.2 Facteurs favorisants

Dans la plupart des cas, la leucémie aiguë survient sans élément étiologique identifiable. Elle semble multifactorielle, impliquant la conjonction probable de facteurs génétiques, environnementaux et viraux qui contribuent à la transformation maligne.

→ Prédispositions génétiques de l'individu (6, 40, 59) :

- Aberrations chromosomiques constitutionnelles telle que la trisomie 21. On note une fréquence élevée de leucémie aiguë pour les syndromes de Turner, de Down, et de Klinefelter
- Les syndromes d'instabilité chromosomiques (anémie de Fanconi, syndrome de Bloom, ataxie-télangectasie) se compliquent de leucémie dans 1 cas sur 10.
- La mucoviscidose, la neurofibromatose, les formes héréditaires de rétinoblastome prédisposent aux leucémies.
- Le syndrome de Wiskott-Aldrich caractérisé par un déficit immunitaire congénital favorise également l'apparition de leucémie.

→ Les expositions toxiques environnementales

- Les radiations ionisantes telles que les rayons X, provoquent des cassures et des translocations chromosomiques ; elles constituent une cause bien démontrée de leucémie chez les populations japonaises victimes de la bombe atomique ou des patients irradiés pour des pathologies bénignes ou malignes.

- D'après ZITTOUN et coll. (1993), des études auraient mis en évidence le rôle potentiel de l'exposition à des champs électriques et magnétiques de grande intensité (lignes à haute tension) dans la survenue de leucémies aiguës (88).
- Le benzène est un toxique augmentant le risque de leucémie aiguë.
- Les solvants, les pesticides sont également liés au risque de survenue de leucémie aiguë (6, 59).

#### → Les agents chimiothérapeutiques

Ils augmentent le risque de survenue de leucémie aiguë (6).

#### → Les antécédents personnels d'hémopathie

Syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs (en particulier leucémie myéloïde chronique), maladie de Machiafava-Micheli, mégacaryocytose constitutionnelle.

#### → Les antécédents de leucémie chez un jumeau monozygote.

#### → Les virus

- Le virus à ARN de type 1 joue un rôle dans la survenue des leucémies à cause d'une activité enzymatique transcriptase inverse.
- Le virus HTVL1 (Human T Leukemia Virus) (6).

#### → Le tabagisme

Il pourrait majorer le risque de survenue des leucémies aiguës (75).

### **II.1.3 Caractéristiques cliniques**

Le début est en général assez brutal. Asthénie et fièvre se retrouvent chez plus de 50 % des patients. On peut noter des douleurs osseuses.

Les signes cliniques sont en rapport avec :

- le syndrome tumoral, dû à la prolifération de blastes qui peuvent infiltrer divers organes
- le syndrome d'insuffisance médullaire qui consiste en la diminution de production des lignées médullaires normales (28).

### a) Signes en rapport avec l'insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire est très rapidement installée ; les cellules leucémiques n'ont aucune activité fonctionnelle mais remplacent la moelle normale, puis les cellules sanguines.

#### L'ANEMIE

Elle peut s'exprimer par une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie, une dyspnée d'effort, des vertiges, des palpitations et par un souffle systolique fonctionnel (6, 75).

#### LA NEUTROPENIE

Elle peut se compliquer d'infections se traduisant par de la fièvre avec ou sans foyer cliniquement décelable. Il faut rechercher au niveau de la sphère ORL, broncho-pulmonaire, dentaire, anale (6, 64).

#### LA THROMBOPENIE

Elle se manifeste par un purpura cutanéomuqueux, des ecchymoses, des saignements de tout type (épistaxis, gingivorragies, métrorragies, hémorragie digestive) (6, 64).

### b) Signes en rapport avec la prolifération cellulaire

La prolifération maligne peut donner des signes tumoraux non seulement au niveau des organes hématopoïétiques mais aussi au niveau des viscères. On peut observer des adénopathies superficielles ou profondes, responsables parfois d'un syndrome compressif. Une splénomégalie est souvent présente avec une hépatomégalie (40).

L'atteinte osseuse (plus fréquente dans les LAL) se traduit par des douleurs localisées aux os longs au voisinage des articulations car le périoste métaphysaire est souvent infiltré (chez l'enfant). Les douleurs peuvent être diffuses, spontanées ou provoquées (pression au niveau sternal) (74).

Le syndrome tumoral peut toucher d'autres tissus avec des localisations gingivales (hyperplasie gingivale, LAM<sub>5</sub>) ; cutanées (nodules dermiques) ; séreuses (pleurésie, péricardite) ; neuroméningées (plus fréquentes au moment des rechutes). La recherche d'une atteinte méningée doit être systématique car une telle atteinte est souvent asymptomatique (40) ; le diagnostic repose sur la ponction lombaire systématique (74).

### c) Autres signes

- atteinte testiculaire
- atteinte rénale : hypertrophie
- épanchement pleural, leucostase pulmonaire (hypoxémie, dyspnée), détresse respiratoire
- atteinte oculaire souvent associée à des manifestations neuroméningées : vomissements, céphalées, paralysie d'une ou plusieurs paires de nerfs crâniens ; méningite leucémique (LAM<sub>4</sub> et LAM<sub>5</sub>, une ponction lombaire est systématique) (75)
- leucostase au niveau de la circulation cérébrale se traduisant par des céphalées, une ataxie, des troubles visuels (un fond d'œil est systématique et essentiel). Ces signes sont dus à des phénomènes thrombotiques ou hémorragiques
- signe de la houppe du menton (anesthésie ou hypoesthésie labio-mentonnaire) (6, 40).

Le syndrome de leucostase est dû à l'accumulation de leucoblastes au niveau des capillaires pulmonaires et/ou cérébraux et survient en cas d'hyperleucocytose majeure (supérieure à  $100 \cdot 10^9/L$ ) (64). Ce syndrome entraîne une détresse respiratoire aiguë par œdème pulmonaire lésionnel et des troubles de la conscience (59, 88).

## **II.1.4 Explorations paracliniques**

### II.1.4.1 L'hémogramme

Il associe : - des signes d'insuffisance médullaire : anémie arégénérative secondaire au défaut de production des hématies au niveau médullaire et aggravée par les hémorragies ; une neutropénie et une thrombopénie.  
- des signes de prolifération : présence de cellules immatures.

En cas de leucémie aiguë, les trois lignées du sang sont anormales, cependant l'hémogramme n'est pas suffisant pour poser le diagnostic formel de leucémie, l'examen clé est le myélogramme (59, 75).

### II.1.4.2 Le myélogramme

Il met en évidence une infiltration blastique supérieure à 30 %, ce qui définit le diagnostic de leucémie aiguë (88). La moelle est en général hypercellulaire. Dans un petit nombre de cas, l'envahissement par les cellules

immatures n'est que partiel (hiatus de maturation : il n'y a pas ou très peu de stade intermédiaire) et l'examen d'autres secteurs de moelle ainsi que la biopsie médullaire sont nécessaires (75, 88).

Le type cytologique de la leucémie est défini selon le caractère des cellules du myélogramme (10, 75).

### II.1.4.3 Cytochimie

Les études cytochimiques complètent l'interprétation cytologique. Les colorations de routine concernent deux types d'activités enzymatiques : les myéloperoxydases, caractéristiques des LAM, et les estérases qui sont positives sur les cellules granuleuses et monocytaires (6, 40).

### II.1.4.4 Cytogénétique

L'étude du caryotype des blastes montre, chez 50 à 70 % des patients atteints, des anomalies chromosomiques (7).

Le caryotype est essentiel quelle que soit la leucémie aiguë car il constitue un facteur pronostique majeur.

Il existe des complications liées au syndrome de lyse tumorale. Elles sont dominées par des troubles métaboliques, dus à la prolifération et au catabolisme rapide des cellules tumorales, puis aggravés par la chimiothérapie. La complication la plus fréquente est l'hyperuricémie. Il peut exister aussi une hyperphosphorémie ou une hyperkaliémie (64).

Le bilan d'hémostase montre des troubles de l'hémostase : la coagulation intra-vasculaire disséminée est constamment observée dans les LAM<sub>3</sub> mais tous les types peuvent en comporter (6).

## II.1.5 Traitement

### II.1.5.1 Le traitement adjuvant

L'anémie est corrigée grâce à la transfusion de culots érythrocytaires. La prévention du risque hémorragique par transfusion de plaquettes n'est réalisée à titre préventif que si la thrombopénie est inférieure à 20 000/mm<sup>3</sup>. Elle est indiquée en cas d'hémorragie (75).

L'isolement en chambre seule permet la prévention de l'infection ; le risque de surinfection étant majeur lorsque le taux de polynucléaires est inférieur à  $500/\text{mm}^3$ . Une antibiothérapie probabiliste est instituée en cas de fièvre (75).

La prophylaxie neuroméningée est indispensable car les chimiothérapies traversent mal la barrière hémato-méningée, il s'agit d'éradiquer des foyers de cellules blastiques. Le traitement mis en œuvre dès le traitement d'induction consiste en l'injection de méthotrexate et de corticoïdes et éventuellement en l'irradiation de l'encéphale, de la base du crâne et du rachis cervical (18 grays) (88).

#### II.1.5.2 Chimiothérapie d'induction

Elle vise à réduire le nombre des cellules blastiques de façon à restaurer une hématopoïèse normale. Ce traitement non sélectif, qui est mis en route dès la découverte de la maladie, aboutit à une aplasie (syndrome de lyse tumorale). La moelle hématopoïétique permettra dans un deuxième temps la régénération des lignées cellulaires à partir des précurseurs (40, 75).

#### II.1.5.3 Traitement de consolidation

C'est une chimiothérapie complémentaire de même type que la chimiothérapie d'induction, mais à dose allégée. Ce traitement a pour but d'augmenter la durée de la rémission obtenue après le traitement d'induction en réduisant les cellules leucémiques résiduelles (40, 75).

#### II.1.5.4 Traitement d'entretien

Il vise à prévenir les éventuelles rechutes. Il est poursuivi pendant trois à quatre ans (88). Il est compatible avec une vie ambulatoire, par contre il entraîne une immunodépression.

## II.1.5.5 Les greffes de moelle hématopoïétique

Elles permettent d'éviter les risques de rechute.

### II.1.5.5.1 *La greffe allogénique*

La greffe est précédée par un « conditionnement » qui répond à trois impératifs :

- détruire la moelle du malade pour « faire de la place » et permettre la pousse du greffon
- détruire les cellules malignes dont la persistance justifie la transplantation
- créer une immunosuppression, assurant la prise de la greffe et évitant le rejet dans le cas d'une allogreffe. Ceci est réalisé par l'association d'une chimiothérapie et d'une irradiation corporelle totale (40).

Elle indiquée lorsqu'il y a dans la fratrie un donneur ayant le même système HLA et que le patient est âgé de moins de 40 ans généralement (75).

Les premiers signes de prise de la greffe apparaissent en général après deux semaines avec reprise progressive de l'hématopoïèse.

Les risques d'infection persistent pendant plusieurs mois. Un risque très important est la réaction du greffon contre l'hôte (28).

### II.1.5.5.2 *La greffe autologue*

Elle est réalisée en l'absence d'un donneur dont le système HLA est compatible avec le receveur, ou en cas d'âge trop avancé pour une allogreffe.

Il s'agit de prélever chez un patient en rémission de la moelle hématopoïétique qui est purgée (tri sélectif) des cellules tumorales afin de pouvoir la réinjecter (40, 45).

## **II.2 Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde**

### **II.2.1 La leucémie lymphoïde chronique**

#### II.2.1.1 Définition

Il s'agit d'une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation dans le sang et dans la moelle osseuse de petits lymphocytes B, rarement T, d'aspect mature, normaux sur le plan morphologique et monoclonaux (10).

#### II.2.1.2 Epidémiologie

##### a) Distribution

C'est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux. Très rare avant 40 ans, l'incidence augmente avec l'âge. Les hommes sont plus touchés que les femmes (83).

##### b) Facteurs favorisants

Des facteurs génétiques semblent jouer un rôle dans la survenue de la maladie. En effet l'incidence varie selon les pays. De plus il existe une prédisposition génétique familiale.

Apparemment les facteurs environnementaux ne jouent pas un rôle important dans la pathogénie de la maladie, toutefois un risque accru est noté dans certaines professions : producteurs de soja, utilisateurs d'herbicides, travailleurs dans l'industrie du caoutchouc ou de l'amiante.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la seule leucémie pour laquelle une relation avec l'irradiation n'a pas été mise en évidence (83).

#### II.2.1.3 Caractéristiques cliniques

Il est important de noter que dans 30 % des cas, la maladie reste asymptomatique et les anomalies sont uniquement biologiques (83). Le développement de la maladie est insidieux, l'état général est conservé. Parfois ce sont des complications infectieuses ou auto-immunes qui sont révélatrices.

La leucémie lymphoïde chronique est souvent décelée à l'occasion d'un hémogramme systématique.

Les signes cliniques, quand ils sont présents, sont en rapport avec un syndrome tumoral (4, 83) :

- adénopathies (80 % des cas) : elles sont diffuses, bilatérales, symétriques, indolores, mobiles
- splénomégalie (20 % des cas) : modérée le plus souvent
- hépatomégalie (5 à 10 % des cas)
- autres : atteinte cutanée, digestive, rénale, pulmonaire, hypertrophie amygdalienne.

#### II.2.1.4 Signes biologiques

##### a) Hémogramme

Il est indispensable au diagnostic de la maladie. Il révèle une hyperleucocytose comprise entre 30 000 et 50 000 par  $\text{mm}^3$  due à l'augmentation des lymphocytes ( $> 5\,000/\text{mm}^3$ ) d'allure normale (35, 75).

Il existe parfois une neutropénie.

On observe, dans environ 10 % des cas, anémie et thrombopénie (83).

Les cytopénies sont un facteur de mauvais pronostic, elles sont considérées comme un signe de gravité majeur.

##### b) Myélogramme

Non indispensable au diagnostic, il montre une infiltration de plus de 30 % de la moelle par des cellules lymphocytaires d'aspect mature (19, 75).

Cependant il est remplacé par un examen immunophénotypique qui montre une prolifération de cellules B, CD5 positives. Cette positivité de l'antigène CD5, absente au niveau des lymphocytes B normaux caractérise la LLC.

L'immunophénotypage est indispensable pour poser le diagnostic de LLC (88).

##### c) Biopsie ganglionnaire

Elle est indiquée dans de rares cas.

##### d) Bilan sérique

Il comprend une électrophorèse des protéines sériques.

60 % des patients ont une hypogammaglobunémie, exposant aux infections (baisse de l'immunité humorale) (75).

Un dosage pondéral des Ig peut compléter le bilan.

### e) Bilan radiologique

Le scanner et les échographies précisent la présence éventuelle d'adénopathies profondes (4).

#### II.2.1.5 Evolution – complications

##### - Complications infectieuses

Elles représentent la première cause de mortalité. Elles sont liées au déficit immunitaire et à l'insuffisance médullaire liée à la chimiothérapie. Il s'agit d'infections de tout type, bactériennes, virales ou fongiques (75).

##### - Complications auto-immunes

Il s'agit d'une particularité de la leucémie lymphoïde chronique. La complication la plus fréquente est l'anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif (19).

- La survenue en leucémie aiguë est rare et il est difficile de dire s'il s'agit d'une réelle transformation, d'une seconde maladie ou d'une leucémie induite par les traitements antimitotiques. Cependant la survenue d'un lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter) est plus fréquente (3 à 10 % des cas). Ce syndrome se manifeste par une augmentation rapide du volume d'une ou plusieurs adénopathies, par une altération de l'état général, par de la fièvre et par une augmentation du taux des lactodéshydrogénases (LDH) (19).

- Le risque de cancer solide est accru également chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Les cancers les plus fréquents sont ceux de la peau, du sein et du colon (35, 75, 83).

#### II.2.1.6 Pronostic

La classification de Binet permet de déterminer le stade d'extension de la maladie, corrélé avec le pronostic (75).

- Stade A : bon pronostic. Moins de trois aires lymphoïdes atteintes (ganglions, foie, rate). Médiane de survie supérieure à 10 ans. 63 % des LLC.

- Stade B : pronostic intermédiaire. Atteinte d'au moins trois aires lymphoïdes. La médiane de survie est de 5 ans. 30 % des LLC.

- Stade C : mauvais pronostic. Anémie, Hb < 100g/L et/ou thrombopénie, plaquettes < 100.10<sup>9</sup>/L. La médiane de survie est de 2 ans. 7 % des LLC.

Les territoires lymphoïdes considérés sont les aires ganglionnaires cervicale, axillaire et inguinale, le foie et la rate.

### II.2.1.7 Traitement

La chimiothérapie : on utilise des molécules seules ou des associations de molécules. En monochimiothérapie, on utilise surtout le chloraminophène ou le fludarabine ; en polychimiothérapie, l'association la plus utilisée est le mini CHOP (adriamycine, doxorubicine, vincristine et prednisone) (40).

La radiothérapie est indiquée en cas de splénomégalie très volumineuse et douloureuse, de lésions osseuses douloureuses, d'adénopathies très volumineuses et/ou compressives.

L'irradiation corporelle totale fait souvent partie du conditionnement dans les intensifications thérapeutiques avant greffe de moelle hématopoïétique.

La corticothérapie : à forte dose, elle peut entraîner une réduction du volume des ganglions, de la rate (83).

#### Les traitements symptomatiques

- antibiothérapie précoce et adaptée, en cas d'infection bactérienne
- l'hémolyse auto-immune est traitée par une corticothérapie de plusieurs mois avec éventuellement une splénectomie en cas de rechute
- l'érythroblastopénie est traitée par corticoïdes ou immunodépresseurs.

#### Indications thérapeutiques

Les stades A ne sont pas traités. En l'absence de traitement curatif, il n'y a pas de bénéfice à obtenir rapidement une rémission hématologique ; une simple surveillance est nécessaire (19).

Les stades B et C doivent être traités (40).

## II.2.2 La macroglobunémie de Waldenström

Il s'agit d'une prolifération maligne de lympho-plasmocytes B, responsable de la sécrétion d'une Ig M monoclonale sérique (10).

### II.2.2.1 Epidémiologie

#### a) Distribution

Elle est rare chez les asiatiques alors qu'elle s'observe aussi bien chez les sujets noirs ou chez les sujets blancs.

Elle touche les individus vers 60 ans. Il existe des cas chez l'adulte jeune mais elle ne s'observe pas chez l'enfant.

Les hommes sont plus touchés (70 % des cas) (32).

#### b) Facteurs favorisants

Il semble exister une fréquence accrue dans certaines professions (cordonniers, mécaniciens).

Une prédisposition familiale, génétique ou en rapport avec l'environnement a été établie (32).

### II.2.2.2 Circonstances de découverte

La maladie est souvent latente. Elle peut être découverte généralement chez un homme de 50 à 65 ans dans trois types de situations :

- altération de l'état général avec syndrome anémique
- signes traduisant un syndrome d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, paresthésies, troubles visuels)
- découverte fortuite d'une élévation de la vitesse de sédimentation (en rapport avec l'Ig M monoclonale) (32, 75).

### II.2.2.3 Caractéristiques cliniques

L'examen clinique est normal ou révèle une hépatosplénomégalie et/ou des adénopathies périphériques de taille modérée et localisées le plus souvent à un seul territoire ganglionnaire (88).

#### II.2.2.4 Caractéristiques biologiques

L'hémogramme peut montrer des anomalies des trois lignées :

- une thrombopénie, d'origine centrale le plus souvent, s'observe dans 10 % des cas
- une hyperleucocytose est fréquente mais le taux de leucocytes dépasse rarement  $15\ 000/\text{mm}^3$
- une diminution de l'hémoglobine ; elle peut être aggravée par une hémodilution liée à l'hypervolémie.

L'électrophorèse des protéines sériques met en évidence une bande étroite homogène (« pic ») identifiée par immunoelectrophorèse comme une Ig M monoclonale (kappa ou lambda) (75).

Le myélogramme et la biopsie médullaire objectivent une infiltration lympho-plasmocytaire monoclonale en immuno-histochimie (75).

L'adénogramme permet de retrouver l'infiltration lympho-plasmocytaire.

#### II.2.2.5 Complications

Différentes complications peuvent marquer l'évolution de la maladie connue ou la révéler (32, 75).

##### a) Hémorragies et anomalies de l'hémostase

La maladie de Waldenström peut se compliquer de symptômes hémorragiques cutanés ou muqueux ; indépendamment de l'existence d'une thrombopénie, il peut y avoir des anomalies de l'hémostase primaire avec allongement du temps de saignement.

##### b) Syndrome d'hyperviscosité

Il se manifeste par des symptômes neuro-sensoriels ou des troubles neuro-psychiques.

##### c) Manifestations neurologiques

Elles peuvent témoigner d'un syndrome d'hyperviscosité ou d'une neuropathie périphérique avec troubles sensitifs distaux, ataxie et un tremblement.

d) Manifestations osseuses

Elles sont exceptionnelles.

e) Manifestations cutanées

Elles sont généralement liées à une cryoglobuline. Elles sont multiples : aspect ischémique des extrémités, lésions hémorragiques, purpura vasculaire. Elles sont liées aux manifestations décrites précédemment.

## II.2.2.6 Traitement

La chimiothérapie est le traitement principal si la maladie est symptomatique ou potentiellement dangereuse (75). La radiothérapie peut avoir un intérêt dans le cas d'une lésion tumorale localisée.

## II.2.3 Le myélome multiple ou maladie de Kahler

Il s'agit d'une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération anarchique de plasmocytes malins (35).

### II.2.3.1 Epidémiologie

a) Distribution

Les incidences les plus élevées sont observées chez les Noirs américains. L'incidence augmente rapidement avec l'âge. Le myélome se voit généralement après 40 ans, surtout entre 60 et 70 ans. Les hommes sont plus touchés que les femmes (31).

b) Etiologie

Le seul facteur de risque clairement identifié est l'exposition aux radiations ionisantes.

### II.2.3.2 Signes cliniques

- altération de l'état général (anorexie, amaigrissement et asthénie)
- douleurs osseuses inflammatoires, intenses, mal calmées, touchant surtout le squelette axial
- fractures pathologiques, fractures de côtes, tassements vertébraux
- troubles neurologiques (compression médullaire).

Il n'existe pas d'organomégalie habituellement (35, 75).

### II.2.3.3 Caractéristiques biologiques

La vitesse de sédimentation est souvent très élevée : elle n'est pas la conséquence d'un syndrome inflammatoire mais est due à l'existence d'un pic sérique monoclonal (88).

On observe une anémie normochrome, normocytaire ou macrocytaire, arégénérative.

Neutropénie et thrombopénie sont plus rares et de mauvais pronostic.

Il peut y avoir des thrombopathies.

Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques :

Ces examens sont fondamentaux pour orienter le diagnostic.

L'électrophorèse des protides sanguines montre souvent une augmentation de la protidémie ( $> 100$  g/L) et la présence d'un pic monoclonal (bande étroite homogène se situant le plus souvent dans la zone des gammaglobulines).

L'immunofixation permet de caractériser la classe et le type de l'Ig monoclonale.

En l'absence de pic monoclonal, il peut exister une hypogammaglobunémie ( $< 5$ g/L) (7).

Le dosage pondéral des Ig montre une augmentation de l'Ig monoclonale et un effondrement des autres classes d'Ig.

Par ailleurs sont souvent associées, une insuffisance rénale aiguë ou chronique, une hypercalcémie liée à l'ostéolyse, une amylose de type AL.

Le myélogramme est nécessaire pour établir le diagnostic ; il met en évidence une infiltration plasmocytaire de la moelle osseuse ( $>10$  %). Il montre également le caractère dystrophique des plasmocytes médullaires, c'est le critère le plus important.

La biopsie ostéo-médullaire met en évidence une infiltration plasmocytaire.

Analyse des urines :

Elle est systématique et comprend une protéinurie des 24 heures, une électrophorèse des urines et une immunoélectrophorèse des protéines urinaires. Dans 90 % des cas, elle met en évidence une protéinurie à chaînes légères dite protéinurie de Bence Jones (88).

#### II.2.3.4 Signes radiologiques

Les examens radiographiques permettent de détecter une déminéralisation diffuse notamment au niveau du rachis, des lésions ostéolytiques (géodes) et d'éventuelles fractures.

Les géodes, lacunes arrondies, à contours nets, à l'emporte-pièce, sans ostéocondensation périphérique, peuvent toucher tout le squelette mais prédominent là où l'hématopoïèse est la plus active : rachis, côtes, sternum, crâne et extrémités proximales des os longs.

Des tumeurs osseuses, soufflant l'os et érodant la corticale sont également visibles (75).

#### II.2.3.5 Complications

Elles sont nombreuses et peuvent être révélatrices de la maladie (75, 88) :

- syndrome anémique (dyspnée d'effort et asthénie)
- insuffisance rénale (contre-indication des injections d'iode)
- hypercalcémie, vomissements, polyuro-polydipsie
- complications osseuses et neurologiques
- complications infectieuses.

#### II.2.3.6 Facteurs pronostiques

La classification de Durie et Salmon permet de disposer d'une évaluation indirecte de la masse tumorale.

Cette classification distingue les myélomes de faible masse tumorale, de masse tumorale intermédiaire et de forte masse tumorale.

La différenciation est faite selon des critères tels que taux d'Hb, calcémie, taux d'Ig monoclonale, absence ou présence de lésions osseuses (40).

### II.2.3.7 Traitement

Selon l'importance de la masse tumorale, on pratique une monochimiothérapie ou une polychimiothérapie.

En cas de douleurs osseuses rebelles ou de compression médullaire, une radiothérapie locale est indiquée (75).

Les greffes de moelle allogénique sont rarement possibles puisque la maladie touche exceptionnellement les sujets de moins de 40 ans (75).

Les greffes de moelle autologue ont permis une amélioration de la survie (40).

### II.2.4 La maladie de Hodgkin

Il s'agit de la prolifération au sein du tissu ganglionnaire de cellules malignes d'origine lymphoïde : les cellules de Sternberg.

La classification d'Ann Arbor définit les stades de I à IV en fonction de l'extension de la maladie. Le stade I a le meilleur pronostic alors que le stade IV a le pire pronostic.

Le mode d'extension est :

- par contiguïté, par voie lymphatique de proche en proche
- par voie hématogène plus rarement.

#### Classification d'Ann Arbor (59)

Stade I	atteinte d'un seul groupe ganglionnaire
Stade II	atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
Stade III	atteinte ganglionnaire des deux cotés du diaphragme
Stade IV	atteinte ganglionnaire viscérale non contiguë (foie, moelle hématopoïétique, poumon, os).

## II.2.4.1 Epidémiologie

### a) Distribution

En 2000, la maladie de Hodgkin touchait environ 2,4 /100000 habitants. Elle est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme (33).

La maladie se développe selon deux pics d'incidence dans les pays développés :

- le premier apparaît entre 20 et 30 ans
- le second est décrit entre 70 et 80 ans.

Dans les pays en voie de développement, elle touche davantage une population plus jeune.

### b) Facteurs favorisants

Certains facteurs semblent impliqués dans la survenue de la maladie :

- le virus d'Epstein-Barr (EBV)
- les amygdalectomies précoces
- les maladies auto-immunes
- l'atteinte d'un membre de la fratrie
- le sexe
- l'existence d'un déficit immunitaire (33, 44).

## II.2.4.2 Caractéristiques cliniques

### II.2.4.2.1 *Les adénopathies*

De nombreux patients présentent peu ou pas de symptômes (35).

Dans 70 % des cas, c'est l'apparition d'une adénopathie superficielle isolée ou de polyadénopathies superficielles « en paquet », qui va révéler la maladie. Elles sont en général cervicales basses ou sus-claviculaires. Elles sont fermes, mobiles, indolores et supérieures à 2 cm.

Dans 10 % des cas lors d'un examen radiologique thoracique, on peut retrouver des adénopathies médiastinales isolées. Elles se situent dans le médiastin supérieur et antérieur et sont asymétriques (33).

La dissémination se fait le plus souvent par voie lymphatique de proche en proche.

#### II.2.4.2.2 Signes généraux

Dans 10 à 20 % des cas la maladie est révélée par des signes généraux tels que (33, 88) :

- fièvre isolée, inexplicée, prolongée (> 8 jours)
- sueurs nocturnes profuses
- asthénie
- amaigrissement supérieur à 10 % du poids du corps en moins de 6 mois
- prurit sans lésion dermatologique
- douleur ganglionnaire à l'ingestion d'alcool
- splénomégalie, hépatomégalie.

#### II.2.4.3 Signes biologiques

On recherche des signes inflammatoires (4) :

- accélération de la vitesse de sédimentation
- hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles
- hyperfibrinémie
- hyper alpha 2 globunémie.

L'hémogramme montre une hyperleucocytose, une anémie hypochrome et une augmentation des plaquettes.

La biopsie ganglionnaire est indispensable, elle confirme le diagnostic en retrouvant ces cellules spécifiques de la maladie de Hodgkin (4).

#### II.2.4.4 Classification histologique

La classification de Lukes-Rye (1966) distingue quatre types histologiques différents de la maladie de Hodgkin (33, 40):

Formes à prédominance lymphocytaire (type I, nodulaire ou diffus)	10-15 %
Formes scléronodulaires (type II)	40-70 %
Formes à cellularité mixte (type III)	20-40 %
Formes à déplétion lymphocytaire (type IV)	< 5%

## II.2.4.5 Traitement

### II.2.4.5.1 *La radiothérapie*

Il s'agit d'une arme thérapeutique essentielle dans les stades localisés de la maladie.

Pour être efficace, elle doit délivrer une dose de 40 grays (Gy) en quatre semaines sur les territoires atteints et de 30 Gy sur les territoires adjacents (4, 40).

Il existe deux territoires d'irradiation principaux : irradiation sus-diaphragmatique en mantelet avec respect des poumons et irradiation sous-diaphragmatique en Y inversé ou barre lombo-aortique avec inclusion ou non de la rate (40).

### II.2.4.5.2 *La chimiothérapie*

Elle utilise des associations médicamenteuses, par exemple l'ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) ou le MOPP (caryolysine, vincristine, procarbazine et prednisone) dans les formes réfractaires. En général, pour les stades I et II, on utilise une association chimio-radiothérapique ; pour les stades III et IV, le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie d'une durée de 6 à 8 mois avec éventuellement une irradiation des aires ganglionnaires résiduelles (4, 40, 88).

## **II.2.5 Les lymphomes malins non hodgkiniens**

### II.2.5.1 Définition

Il s'agit de tumeurs malignes développées à partir de cellules lymphoïdes malignes. Les lymphomes malins non hodgkiniens sont caractérisés par un groupe hétérogène de néoplasies lymphoïdes variables selon leurs aspects cliniques et histopathologiques au sein desquelles certaines entités anatomo-cliniques d'évolution particulière sont bien individualisées.

## II.2.5.2 Epidémiologie

### a) Incidence

La maladie touche préférentiellement les hommes (deux cas pour un). Les lymphomes font partie des cancers les plus fréquents de l'enfant et de l'adulte jeune (77).

Ils sont en très forte augmentation au niveau mondial :

- aux Etats-Unis le nombre de lymphomes a augmenté de 70 % entre 1970 et 2000 ; en Europe, l'augmentation est presque équivalente
- cette augmentation est plus importante chez les sujets de race blanche que chez les sujets de race noire
- le nombre de cas en milieu rural semble être supérieur au nombre de cas observés en ville.

### b) Facteur favorisants

→ Les virus : la participation de virus dans la genèse des certains lymphomes malins non hodgkiniens est clairement établie, cependant ceux-ci n'interviennent qu'en temps que cofacteurs (88).

Le virus d'Epstein-Barr est responsable du lymphome de Burkitt et des lymphomes des immunodéprimés (4).

Le virus HTLV-1 (human T lymphoma/leukemia virus) est responsable de certains lymphomes T de l'adulte.

Le VIH, puisqu'il provoque une forte immunodépression, favorise la survenue de ces néoplasies.

→ Les bactéries : *Helicobacter pylori* est responsable de la survenue de lymphomes du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses) au niveau de l'estomac.

→ Les états d'immunodépression : on note une forte augmentation des lymphomes malins non hodgkiniens dans les déficits immunitaires congénitaux (ataxie télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich) ou acquis (patients greffés, traitements immunosuppresseurs, patients VIH+) (4, 77).

→ Les maladies auto-immunes : syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé.

→ Les facteurs environnementaux : utilisation de pesticides, solvants, dérivés issus de la chimie du benzène.

### II.2.5.3 Classification

Le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien doit toujours être confirmé par un examen histologique (4).

Faible malignité : - lymphome à petits lymphocytes  
- lymphome folliculaire à prédominance de petites cellules clivées  
- lymphome folliculaire mixte à petites cellules clivées et à grandes cellules

Malignité intermédiaire : - lymphome folliculaire à prédominance de grandes cellules  
- lymphome diffus à petites cellules clivées  
- lymphome diffus mixte à petites et grandes cellules  
- lymphome diffus à grandes cellules

Haute malignité : - lymphome à grandes cellules immunoblastiques  
- lymphome lymphoblastique  
- lymphome à petites cellules non clivées

Autres : - lymphome composite  
- mycosis fongoïde (lymphome T).

### II.2.5.4 Circonstances de découverte

Les manifestations cliniques sont extrêmement variables car elles dépendent du type histologique. Le diagnostic de la maladie est donc posé parfois à l'occasion d'un examen systématique ou à l'occasion d'une altération de l'état général (fièvre, asthénie, anorexie) (10).

Les ganglions lymphatiques intraparotidiens peuvent être envahis au cours de l'évolution d'une tumeur du tissu lymphoïde. Les lymphomes malins auraient une incidence de 1,7 % parmi les tumeurs des glandes salivaires. 40 % des localisations tête et cou seraient dans les glandes salivaires. Les localisations au niveau des glandes salivaires sont surtout parotidiennes (60 %). D'autres localisations sont oro-pharyngées au niveau de l'anneau de Waldeyer (tissu lymphoïde de l'oropharynx, comprenant les amygdales linguales, palatines, pharyngées et les végétations adénoïdes) (63).

La symptomatologie est propre à la localisation du lymphome (4).

Adénopathies : elles sont de volume variable, parfois compressives ou inflammatoires. Elles peuvent siéger au niveau de n'importe quel territoire ganglionnaire.

Symptomatologie abdominale : douleurs abdominales sans spécificité, vomissements. Une splénomégalie est rare mais plus fréquente que dans la maladie de Hodgkin, de même qu'une hépatomégalie.

Symptomatologie thoracique : dyspnée liée à une compression, plus rarement détresse respiratoire.

Douleurs osseuses : elles sont localisées.

Les signes généraux :

Tous les signes observés dans la maladie de Hodgkin peuvent se voir dans les lymphomes non hodgkiniens (fièvre, sueurs profuses, amaigrissement, prurit) avec cependant une fréquence moindre (4, 88).

#### II.2.5.5 Examens diagnostiques

La biopsie ganglionnaire est l'examen clé en cas d'adénopathie périphérique facilement accessible.

L'hémogramme est souvent normal mais peut montrer parfois une anémie modérée normochrome, une leucopénie ou thrombopénie, par infiltration médullaire.

Le bilan inflammatoire peut être normal ou montrer une accélération de la vitesse de sédimentation.

La radiographie thoracique permet de mettre en évidence une atteinte médiastinale.

Biopsie médullaire et myélogramme sont systématiques à la recherche d'une infiltration lymphomateuse (4, 77).

#### II.2.5.6 Traitement

C'est en général une polychimiothérapie.

La radiothérapie permet de traiter en complément de la chimie des lésions limitées.

La greffe de moelle hématopoïétique permet d'éviter des rechutes.

## **II.2.6 Le lymphome de Burkitt**

### II.2.6.1 Définition

Ce lymphome a été décrit en 1958 par Burkitt (27). Il apparaît de façon endémique en Afrique et en Papouasie-Nouvelle-Guinée. En Afrique de l'Est et de l'Ouest, il ne s'observe jamais avant l'âge d'un an. Dans sa forme endémique, il est associé à l'EBV (Epstein-Barr Virus). Dans les zones non endémiques (Europe et Amérique du Nord) et chez les patients atteints du SIDA, le rôle de l'EBV semble en revanche mineur (71). Malgré cette différence, l'ensemble des lymphomes de Burkitt présente des caractéristiques communes (20).

### II.2.6.2 Epidémiologie

Deux formes de lymphome de Burkitt s'opposent (40):

- la forme endémique qui se localise par ordre de fréquence au niveau de l'abdomen (80 %), des maxillaires, du nasopharynx, de l'orbite.
- la forme non endémique dont la tumeur initiale est abdominale dans 75 % des cas. L'atteinte maxillaire est rare.

L'EBV est retrouvé dans 80 % des formes endémiques alors qu'il n'est présent que dans 10 % des lymphomes non endémiques.

Incidence (20) : - forme endémique : 500 000 à 600 000 par an  
- forme non endémique 2 à 3 millions par an.

### II.2.6.3 Etiologie

Le virus d'Epstein-Barr est intimement lié à la maladie. Il joue un rôle majeur dans la forme endémique où il est présent dans 90 % des cas, mais probablement pas dans la forme sporadique des pays occidentaux ou dans la population infectée par le VIH où il n'est retrouvé que dans 30 % des cas (10, 20).

## II.2.6.4 Caractéristiques cliniques

### II.2.6.4.1 *Forme endémique*

Chez le jeune enfant, il est caractérisé par sa présentation mandibulaire alors qu'avec l'âge, les localisations abdominales sont plus fréquentes. Les localisations neuroméningées sont plus fréquentes que dans les formes sporadiques occidentales (77).

### II.2.6.4.2 *Forme sporadique*

Que le patient soit atteint ou non du VIH, les présentations cliniques de la maladie sont communes.

Les localisations principales sont digestives, médullaires et neuroméningées. Les localisations ganglionnaires périphériques ne sont observées que dans 10 à 20 % des cas (20).

Les localisations méningées sont fréquentes, 15 à 20 % des cas ; l'envahissement du système nerveux central est caractérisé classiquement par une hypoesthésie de la houppe du menton, en rapport avec l'infiltration tumorale du canal du nerf alvéolaire inférieur (20).

## II.2.6.5 Traitement

(20, 40)

### La chimiothérapie :

Le traitement repose sur des associations polychimiothérapiques intensives et de courte durée, à mettre en route en urgence. Les résultats des chimiothérapies sont excellents.

### La radiothérapie

Elle est limitée à quelques cas particuliers de complications aiguës ou à certaines localisations (médullaire, testiculaire).

## La greffe de moelle

En raison des bons résultats des chimiothérapies, la greffe de moelle n'est que peu réalisée.

## **II.3 Les syndromes myéloprolifératifs**

### **II.3.1 La leucémie myéloïde chronique**

Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif atteignant toutes les lignées hématopoïétiques et notamment la lignée granuleuse. La leucémie lymphoïde chronique est caractérisée par un marqueur chromosomique spécifique : le chromosome Philadelphie ou translocation (9 ; 22) (4, 54).

En l'absence de traitement, la leucémie myéloïde chronique (LMC) évolue en 3 à 5 ans (54) ; elle est alors inéluctablement mortelle par acutisation.

Elle évolue en trois phases :

- une phase chronique ou stable
- une phase accélérée: elle survient au bout de 3 ans et dure de 12 à 18 mois (55). Elle est caractérisée par l'apparition ou la majoration de signes cliniques tels que altération de l'état général, splénomégalie, fièvre, douleurs osseuses
- une crise blastique ou acutisation est responsable de 80 % des décès des leucémies myéloïdes chroniques ; elle résulte de la prolifération d'une cellule ayant perdu la capacité de mener à terme sa maturation, ce qui fait que ces cellules ne quittent pas le pool prolifératif. On passe du stade de leucémie chronique à leucémie aiguë (4).

#### II.3.1.1 Epidémiologie

##### a) Distribution

La LMC représente 7 à 15 % des leucémies de l'adulte. Elle touche essentiellement les sujets de sexe masculin. L'incidence augmente avec l'âge. La maladie peut survenir à n'importe quel âge, il existe cependant un pic de fréquence entre 30 et 60 ans (55).

## b) Facteurs favorisants

Aucun agent étiologique n'a vraiment été mis en évidence, cependant la leucémie myéloïde chronique survient parfois à la suite d'une exposition aux radiations ionisantes ou au benzène ou après certaines thérapies anticancéreuses (55, 88).

### II.3.1.2 Circonstances de découverte

La maladie peut se manifester par (4, 88) :

- une discrète altération de l'état général
- une splénomégalie
- une complication : crise de goutte, thrombose des corps caverneux notamment avec priapisme.

Elle est souvent découverte à l'occasion d'une NFS.

### II.3.1.3 Signes cliniques

Le signe essentiel de la maladie est la splénomégalie, plus ou moins volumineuse pouvant dépasser l'ombilic et aller jusque dans la fosse iliaque gauche.

D'autres signes plus rares peuvent être présents tels qu'une hépatomégalie modérée ou des douleurs osseuses à la pression.

On note l'absence de signes hémorragiques, d'adénopathies.

### II.3.1.4 Signes biologiques

C'est l'examen hématologique qui confirme le diagnostic.

L'hémogramme met en évidence une hyperleucocytose avec prédominance des polynucléaires neutrophiles, souvent supérieure à  $100\,000/\text{mm}^3$ , dont l'évolution est parfois cyclique.

On constate une véritable myélémie c'est-à-dire la présence de cellules médullaires dans le sang. La myélémie est forte quand la leucocytose est élevée avec très peu de cellules jeunes ou blastes (40). Elle comporte principalement les précurseurs les plus différenciés (myélocytes et métamyélocytes) alors que les éléments immatures sont rares (promyélocytes et myéloblastes).

Une anémie modérée normocytaire, normochrome est parfois observée au diagnostic.

La thrombopénie est rare au moment du diagnostic et signe une accélération de la maladie.

L'exploration de l'hémostase primaire montre des perturbations en rapport avec une thrombopathie acquise (souvent diminution du facteur V non expliquée).

Il existe une hypervitaminémie B<sub>12</sub> considérable de même qu'une hyperuricémie. Le taux de lactodéshydrogénase sérique est souvent très élevé ; les phosphatases alcalines leucocytaires sont souvent effondrées en phase chronique de la maladie (40, 55).

Le myélogramme montre une hyperplasie granuleuse.

La biopsie médullaire confirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif caractérisé par une hyperplasie myéloïde.

L'examen clé est le caryotype (prélèvement de 2 à 3 cm<sup>3</sup> de moelle dans un tube hépariné), il permet de confirmer le diagnostic. Il montre dans 95 % des cas, la présence d'une translocation (9 ; 22), il s'agit d'une anomalie cytogénétique acquise. Il est possible de trouver des anomalies additionnelles, associées au chromosome Philadelphie.

L'étude en biologie moléculaire peut se faire sur les cellules du sang. Dans moins de 5 % des cas, les chromosomes 9 et 22 paraissent normaux (54).

### II.3.1.5 Traitement

Le plus souvent il consiste en l'utilisation d'une monochimiothérapie, classiquement l'hydroxyurée (Hydréa®) ou l'interféron alpha.

Le traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase (imatinib-Glivec®) a transformé le pronostic (40, 54).

L'allogreffe de moelle hématopoïétique en cas d'échec des inhibiteurs de la tyrosine kinase permet d'espérer la guérison définitive de la maladie.

## II.3.2 La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive

Les polyglobulies sont définies par l'augmentation de la masse globulaire totale de l'organisme.

On distingue la polyglobulie primitive (la maladie de Vaquez) des polyglobulies secondaires. Pour la polyglobulie primitive, l'augmentation de la masse sanguine n'apparaît pas comme la conséquence d'une modification de facteurs

extrinsèques assurant la régulation des progéniteurs mais est liée à une anomalie des cellules hématopoïétiques elles-mêmes. Les polyglobulies secondaires, en revanche, sont la conséquence d'une hypoxie tissulaire ou d'une hyperérythroïtinémie (55).

C'est la maladie de Vaquez qui entre dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs ; nous ne nous intéresserons donc pas aux polyglobulies secondaires (insuffisance respiratoire chronique, cancer du rein).

### II.3.2.1 Epidémiologie

#### a) Distribution

Elle touche 1,3 hommes pour une femme. L'âge moyen au diagnostic est de 60 ans (55).

La fréquence de cette maladie est moindre dans la population noire, au moins aux Etats-Unis alors qu'elle touche plutôt la population juive d'origine européenne.

#### b) Facteurs favorisants

Peu de faits sont démontrés quant à l'influence de facteurs environnementaux.

Il a été souvent rapporté la coexistence d'une polyglobulie avec une leucémie lymphoïde chronique ou un myélome.

### II.3.2.2 Signes cliniques

Les signes fonctionnels sont en rapport avec l'inflation volémique et l'hyperviscosité : céphalées, vertiges, somnolence, dyspnée, troubles de la vue. Amaigrissement, bouffées congestives, et notamment prurit à l'eau (dans les minutes qui suivent le contact avec l'eau) font partie du tableau clinique habituel (88).

L'examen clinique révèle :

- a) une érythrose cutanée prédominant au visage, aux paumes des mains, et au niveau des muqueuses palatines souvent
- b) une splénomégalie modérée
- c) parfois une hypertension artérielle.

### II.3.2.3 Signes biologiques

L'hémogramme montre la polyglobulie. Le taux d'hémoglobine est supérieur à 160 g/L chez la femme et à 180 g/L chez l'homme (88). Les valeurs normales des hématies et de l'hématocrite sont aussi augmentées.

C'est l'élévation de l'hémoglobine ou de l'hématocrite qui est en général le premier élément biologique d'orientation.

Le volume érythrocytaire est augmenté : supérieur à 36 mL/kg chez l'homme et supérieur à 32 mL/kg chez la femme (75).

Dans plus de la moitié des cas, une hyperleucocytose modérée est retrouvée (de  $12.10^9$  à  $25.10^9/L$ ).

Une hyperplaquettose modérée (supérieure à  $400.10^9/L$ ) est fréquente.

Le myélogramme montre une moelle riche avec hyperplasie des trois lignées cellulaires mais prédominant sur la lignée rouge (88).

La biopsie médullaire montre une moelle très riche avec hyperplasie de toutes les lignées cellulaires et dystrophie mégacaryocytaire (4).

On note également une augmentation de la vitamine B<sub>12</sub> de même que l'histaminémie.

Le fer sérique est abaissé du fait de l'intense activité érythropoïétique.

La phosphatase alcaline leucocytaire et l'uricémie sont augmentées.

### II.3.2.4 Complications

#### Complications vasculaires

Les thromboses sont favorisées par les saignées et ne sont prévenues que par les anti-agrégants plaquettaires ce qui peut engendrer des complications hémorragiques; elles dépendent de l'hyperviscosité sanguine, de l'âge et de l'état vasculaire du patient.

#### Myélofibrose

Au bout d'une dizaine d'années, une fois la maladie de Vaquez traitée, on assiste à une altération de l'état général et à une splénomégalie. Le nombre de globules rouges est normal ou diminué, le nombre de globules blancs a tendance à augmenter avec une discrète myélémie. Cette phase de la maladie « dépassée » correspond à l'apparition d'une myélofibrose ou splénomégalie myéloïde.

Elle est accélérée par les saignées. Elle entraîne progressivement des signes d'insuffisance médullaire, nécessitant des transfusions globulaires (75).

## Acutisation

Elle est rare (15 % des cas) et est favorisée par le traitement par phosphore 32.

Il s'agit d'une pancytopénie progressive (4).

## Cancers

Ils sont favorisés par les traitements myélosuppresseurs au long cours. Les cancers les plus fréquents sont gastro-intestinaux et cutanés (75).

### II.3.2.5 Traitement

#### II.3.2.5.1 *Traitement symptomatique*

Il s'agit de diminuer rapidement le taux d'hématocrite en dessous de 50 % par des saignées. L'hématocrite est le principal facteur influençant la viscosité sanguine ; le flux sanguin cérébral atteint ses valeurs optimales entre 40 et 50 % d'hématocrite, ces chiffres sont donc les objectifs du traitement (18, 75).

#### II.3.2.5.2 *Traitement de fond*

### Les saignées

Les saignées réduisent la masse globulaire pour diminuer l'hyperviscosité sanguine. Des saignées de 500 mL deux fois par semaine permettent de ramener le volume sanguin à la normale en deux ou trois semaines (18).

Dans le cadre du traitement de fond, des saignées de 500 mL sont répétées pour réduire l'hématocrite à 50 %.

Elles ont des inconvénients comme l'augmentation du risque de thrombose et ne corrigent pas l'hyperplaquettose. En dehors du traitement d'urgence, les indications du recours exclusif aux saignées sont limitées

### Les traitements myélosuppresseurs

Ils ne sont pas sélectifs et entraînent une diminution des leucocytes et des plaquettes avant la diminution des globules rouges (75).

L'effet du phosphore 32 est retardé et ne se manifeste qu'après 5 à 10 semaines, il est donc recommandé pour un retour rapide de l'hématocrite à la normale de réaliser des saignées avant l'injection du phosphore 32.

Le busulfan (Misulban®) a une bonne efficacité mais le risque d'aplasie est important et la surveillance difficile (retiré du commerce).

L'hydroxyurée (Hydréa®) a une bonne activité sur l'hyperplaquetose. C'est un bon complément des saignées ou pour maintenir une rémission induite par le phosphore 32, cependant son efficacité est brève et le traitement doit être poursuivi au long cours (40).

En général, on utilise le phosphore 32 chez les patients de plus de 70 ans ; chez les sujets jeunes et sans facteur de risque, les saignées uniquement sont indiquées ou, en cas d'hyperplaquetose, l'utilisation d'hydroxyurée est indiquée.

### **III LES MANIFESTATIONS BUCCALES DES HEMOPATHIES MALIGNES**

Il faut différencier les signes buccaux :

- spécifiques résultant de l'envahissement du sang et des tissus par les cellules malignes
- des signes indirects, résultant de l'insuffisance médullaire.

#### **III.1 Les signes d'insuffisance médullaire**

##### **III.1.1 Manifestations buccales du syndrome anémique**

L'anémie entraîne une pâleur excessive des muqueuses. Les gencives et les muqueuses palatines perdent leur couleur rouge rosé. La décoloration des muqueuses suit assez fidèlement le degré de l'anémie (82).

Les manifestations buccales sont marquées par une atrophie muqueuse : glossite dépapillée, perlèche commissurale avec fissures des lèvres et rhagades périlabiales.

La langue est très souvent dépapillée ce qui lui donne un aspect vernissé, lisse et atrophique car l'épithélium est aminci. Elle paraît sèche puisque la salive n'est plus retenue en raison de l'absence des papilles.

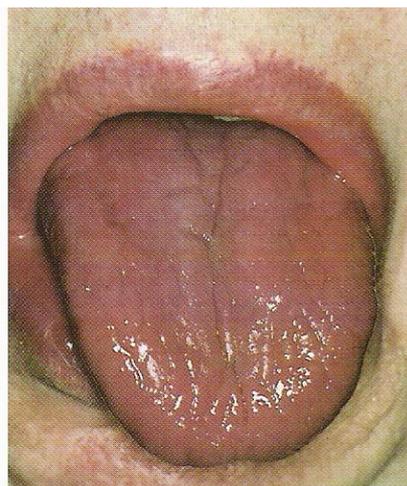


photo 1 : langue dépapillée

Les lèvres perdent leur volume ce qui entraîne une chéilite angulaire (perlèche commissurale) par amincissement et humidification de la commissure labiale (50, 82).

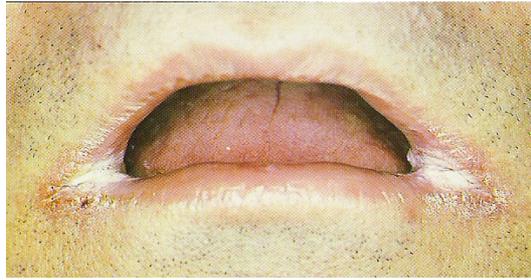


photo 2 : perlèche bilatérale

Une dysgueusie peut apparaître (57) ainsi qu'une dysphagie car la muqueuse oesophagienne peut être atrophiée.

### **III.1.2 Manifestations buccales du syndrome hémorragique**

Elles sont dues à la thrombopénie qui est d'origine médullaire.

La thrombopénie retentit sur l'hémostase selon son intensité :

- jusqu'à 80 000 plaquettes, le temps de saignement est pratiquement normal
- entre 80 000 et 50 000 plaquettes, le temps de saignement est allongé : on observe alors purpura buccal et gingivorragies occasionnelles
- en dessous de 50 000 plaquettes, le purpura buccal est évident et le risque hémorragique est majeur en cas d'extraction dentaire
- en dessous de 20 000 plaquettes, les hémorragies sont profuses et incontrôlables localement.

Ces valeurs sont nuancées car on peut observer des gingivorragies avec un taux de thrombocytes à  $100\,000/\text{mm}^3$ , facilitées par l'état inflammatoire de la muqueuse, alors que des thrombopénies profondes, inférieures à 50 000, peuvent ne pas avoir de traduction clinique et se révéler par une hémorragie sévère lors d'un détartrage ou d'une extraction par exemple (82).

La thrombopénie peut survenir également brutalement par coagulation intravasculaire disséminée, il se produit en effet une consommation des facteurs de coagulation.

Les épistaxis sont fréquentes.

On note aussi des gingivorragies spontanées avec parfois des ecchymoses associées au moindre traumatisme (25).

Les gingivorragies sont le plus souvent diffuses, et s'accompagnent d'un gonflement des languettes interdentaires qui sont violacées et luisantes. Le saignement est souvent spontané. Il est en général prolongé : il s'agit d'un suintement de sang issu de la gencive au niveau du collet des dents (21).



photo 3 : gencive hémorragique

Des hémorragies intarissables après extraction peuvent être le signe d'appel d'une hémopathie maligne.

Des taches purpuriques et des pétéchies peuvent être visibles ; ce sont des macules punctiformes de couleur rouge, rouge foncé ou violacé. Elles ne blanchissent pas à la pression et signent une extravasation extravasculaire des globules rouges.

On peut noter des pétéchies diffuses plus visibles au niveau du voile du palais.

Des bulles hémorragiques au niveau des joues, des lèvres et de la langue sont également visibles. Elles représentent un signe de gravité de la thrombopénie (82).



photo 4 : bulle hémorragique

### III.1.3 Manifestations buccales du syndrome neutropénique

La neutropénie profonde ( $< 500/\text{mm}^3$ ) s'accompagne de lésions ulcéro-nécrotiques et est responsable de la survenue d'infections (82).

#### III.1.3.1 Les ulcérations neutropéniques

Lorsque la neutropénie est sévère, inférieure à 500 globules blancs/ $\text{mm}^3$ , la neutropénie est responsable d'ulcérations « neutropéniques ». Ces ulcérations sont arrondies, nécrotiques, à fond sanieux ou sphacélique, elles sont extensives en surface et en profondeur, nécrosant éventuellement l'os sous-jacent ; elles sont douloureuses et entraînent dysphagie, hypersialorrhée et halitose (21, 50, 82). Les ulcérations neutropéniques sont caractérisées par l'absence d'un liseré périphérique inflammatoire.

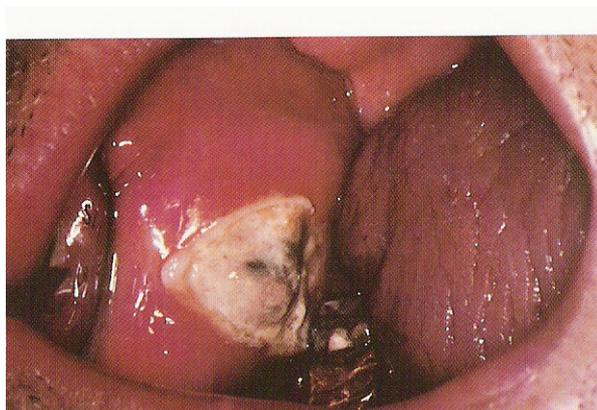


photo 5 : ulcération jugale neutropénique

Des ulcérations multiples sont révélatrices de l'agranulocytose. Elles sont de forme circulaire ou ovoïde, leurs limites sont difficilement décelables. L'aspect de surface est sanieux ou blanc sale.

Elles peuvent toucher toutes les muqueuses buccales : gencives, amygdales, palais, muqueuse alvéolaire et face dorsale de la langue principalement. Au niveau parodontal elles se présentent sous forme d'ulcérations des papilles et des zones interproximales. Elles forment de véritables cratères gingivaux et peuvent être très hémorragiques (66, 68). Les lésions sont très proches de celles observées pendant la gingivite ulcéro-nécrotique.

D'après la nouvelle classification des maladies parodontales établie par Armitage, les parodontites peuvent être des manifestations de maladies

systemiques ; on peut avoir des parodontites ulcero-nécrotiques ou agressives associées aux troubles hématologiques.

### III.1.3.2 Les infections

Les infections sont souvent les causes principales des décès.

#### a) Les infections virales

Des lésions d'origine infectieuse telles que la gingivostomatite herpétique peuvent être un signe évocateur de leucémies (72). Les lésions sont au départ un ensemble de petites vésicules touchant la gencive et le palais.



photo 6 : gingivostomatite herpétique

Les vésicules s'ulcèrent rapidement en perdant leur toit et donnent des lésions ressemblant à de petits aphtes, réparties sur toute la muqueuse buccale. La gencive est algique. On note la présence d'une gingivite généralisée qui atteint rapidement la gencive marginale.

Un zona peut apparaître ; il s'agit d'une résurgence du virus de la varicelle, dont la caractéristique est d'être toujours unilatéral. Les lésions cutanées sont caractérisées par une vésicule dont le contenu est clair puis trouble et parfois hémorragique. Les vésicules se rompent, laissant des ulcérations grisâtres pseudo-membraneuses (25).

#### b) Les infections bactériennes

Si la flore buccale est déséquilibrée, des foyers infectieux bucco-dentaires chroniques peuvent se réveiller et être responsables de cellulites par exemple.

La flore bactérienne bucco-pharyngée est par ailleurs un foyer septique potentiel chez les patients neutropéniques (61).

### c) Les infections fongiques

Le *Candida albicans* est pratiquement toujours l'agent étiologique d'une candidose buccale. D'autres espèces de levures sont occasionnellement pathogènes (*C.tropicalis*, *C.krusei*,...). Ce sont des champignons saprophytes qui vivent habituellement sur les muqueuses et dans l'intestin de l'Homme. L'infection candidosique résulte du passage au parasitisme pathologique de levures déjà présentes dans la cavité buccale et au niveau du tube digestif (43). Le *Candida* ne prolifère et ne devient pathogène que lorsque les conditions sont favorables à son développement. Il faut donc des perturbations de l'écosystème buccal et/ou de l'état général, des modifications pathologiques chez l'hôte pour permettre au saprophyte qu'il était, de devenir pathogène (37).

La candidose peut se présenter sous plusieurs formes cliniques (8, 37, 63, 82) :

#### a) Formes aiguës :

le muguet aigu qui est caractérisé au début par une phase érythémateuse accompagnée d'une sensation de brûlure ; puis apparaissent des efflorescences blanchâtres, adhérentes à la muqueuse et confluent en plaques (25, 61). Ces lésions végétantes n'infiltrent pas la muqueuse sous-jacente et peuvent se laisser détacher sans trace hémorragique. Les zones d'élection sont les joues et la langue mais les lésions peuvent s'étendre (25).

Les formes cliniques :

- forme érythémateuse caractérisée par l'absence d'efflorescences blanchâtres et des efflorescences minimales
- forme pseudomembraneuse caractérisée par des efflorescences sont très épaisses.

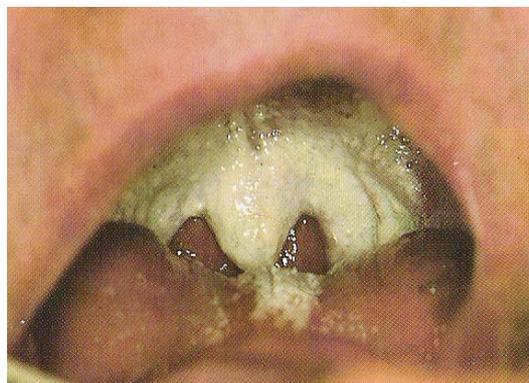


photo 7 : candidose aiguë, forme pseudomembraneuse

b) Formes chroniques :

- Candidoses chroniques diffuses

*le muguet chronique* : caractérisé par un érythème et par la présence d'enduit blanchâtre au niveau de la langue, du palais et de la muqueuse des joues. L'érythème est moins prononcé que pour le muguet aigu, par contre les efflorescences blanchâtres sont très adhérentes et ne peuvent être détachées par raclage. Les enduits ont une teinte blanc grisâtre et forment soit des petites granulations, soit des placards leucoplasiques plus ou moins étendus et irréguliers.

Les formes cliniques :

- forme érythémateuse : l'érythème est plus intense, l'enduit kératinisé est peu marqué
- forme exulcérée : minuscules érosions aphtoïdes (forme rare)
- forme sclérosante : l'atteinte muqueuse s'accompagne d'une infiltration inflammatoire (forme rare) (46).

- Candidoses chroniques en foyers

Elles sont plus fréquentes que les candidoses chroniques diffuses

- *la perlèche* : dans les cas intenses, la muqueuse du pli commissural a une teinte opaline ; sur le versant cutané, la peau est rouge et raboteuse. La lésion forme des fissures macérées recouvertes de croûtes jaunâtres. Dans les cas plus légers, la commissure se prolonge sur les côtés par une surface rouge et légèrement squameuse.

La perlèche est indolore sauf lorsqu'elle est fissurée (46).



photo 8 : perlèche

- *le foyer candidosique rétro-commissural* : il prolonge la perlèche sur la surface muqueuse de la joue. Il s'agit d'une lésion blanchâtre de forme triangulaire à sommet commissural prenant parfois un aspect verruqueux ou d'un placard érythémateux plus ou moins érosif accompagné de granulations blanchâtres (80).

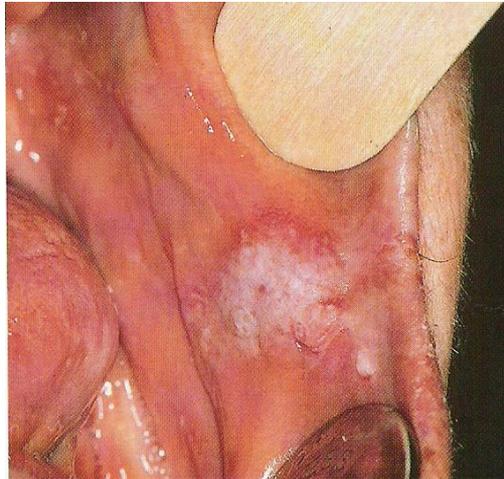


photo 9 : foyer rétro-commissural

- *la glossite losangique médiane* : caractérisée par la présence d'une zone décapillée située sur la ligne médiane, en avant du V lingual, sa forme est grossièrement losangique, allongée d'avant en arrière. En regard, une lésion palatine (plage érythémateuse parsemée d'un semis de petits points rouges correspondant aux ostia des canaux excréteurs des glandes salivaires accessoires) peut apparaître par contamination, on parle d'ouranite médiane candidosique (37).



photo 10 : glossite losangique médiane



photo 11 : ouranite médiane candidosique

## **III.2 Les signes de prolifération cellulaire**

### **III.2.1 Les adénopathies cervicales**

C'est le signe précoce le plus fréquent des hémopathies malignes. Il faut savoir qu'avant 30 ans, 80 % des adénopathies sont dues à des infections le plus souvent bénignes, alors qu'après 50 ans, seules 40 % des adénopathies sont d'origine infectieuse (44).

Les adénopathies des hémopathies malignes sont en général, mobiles, fermes ou élastiques, indolores et sans aspect inflammatoire. Les adénopathies sont dues à la prolifération tumorale elle-même et/ou à une hypertrophie lymphoïde réactionnelle.

Dans 75 % des leucémies aiguës lymphoblastiques, il existe des adénopathies diffuses, moins symétriques que les adénopathies des leucémies lymphoïdes chroniques, indolores, fermes et mobiles.

Dans les leucémies myéloïdes, les adénopathies sont rares.

Concernant les leucémies chroniques, les adénopathies cervico-faciales se voient surtout en cas de leucémie lymphoïde chronique ; elles sont fermes, élastiques, mobiles, bilatérales et symétriques et siègent au niveau cervical et sus-claviculaires.

En cas de macroglobunémie de Waldenström, dans 50 % des cas, des adénopathies cervicales sont observées chez l'homme de plus de 50 ans. Elles sont fermes, indolores, sans signe inflammatoire.

De multiples adénopathies cervicales sont rarement présentes chez les patients atteints de myélome multiple (26).

Chez les sujets atteints de lymphome hodgkinien, les adénopathies sont souvent cervicales basses et superficielles, unilatérales, plus ou moins fermes et indolores.

En cas de lymphome non hodgkinien, les adénopathies cervico-faciales constituent un signe précoce, elles sont élastiques, mobiles, multiples pouvant former une masse ganglionnaire plus importante que dans le lymphome hodgkinien. Le plus souvent, elles sont sus-claviculaires.

### **III.2.2 Infiltration des gencives**

L'envahissement gingival par les cellules leucémiques entraîne une gingivite hypertrophique, caractérisée par une tuméfaction très importante de la gencive marginale et notamment des papilles interdentaires. Cette tuméfaction est diffuse, vestibulaire et linguale pouvant recouvrir les dents (72, 82).

La présence de plaque augmente l'importance des lésions.

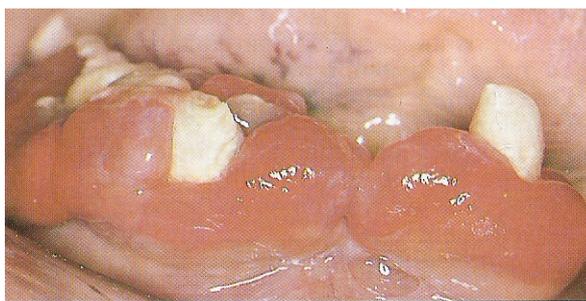


photo 12 : hyperplasie gingivale

Chez l'édenté, l'hyperplasie gingivale peut prendre un aspect tumoral ; elle peut être révélée par l'inadaptation de la prothèse.

Au début la muqueuse est rose pâle, ferme, non dépressible, indolore mais se recouvre rapidement d'ulcérations nécrotiques et hémorragiques superficielles ou profondes. Ces ulcérations sont dues au syndrome neutropénique associé à la leucémie.

Parfois la prolifération cellulaire est telle que la totalité du parodonte est envahie entraînant mobilités dentaires, douleurs violentes et diffuses par destruction de la lamina dura, de l'os alvéolaire et du ligament alvéolo-dentaire.

Des manifestations fonctionnelles sont associées : douleur, dysphagie, halitose, sialorrhée (21).

### **III.2.3 Infiltration des glandes salivaires**

La glande parotide qui est riche en tissu lymphoïde, est la glande salivaire la plus souvent infiltrée, en effet des localisations de lymphomes non hodgkiniens peuvent survenir partout où il y a du tissu lymphoïde (59).

### III.2.4 L'amylose

L'amylose buccale complique le myélome dans 10 % des cas et peut être associée avec une macroglobunémie de Waldenström, plus rarement avec une autre lymphopathie. Elle ne constitue pas un signe de malignité et peut être associée à des pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde. Cette infiltration de matière amyloïde touche la peau, les muscles et les muqueuses, notamment la langue. Elle entraîne une macroglossie (avec empreinte des dents) qui évolue par poussées ; la gêne fonctionnelle est importante (5).

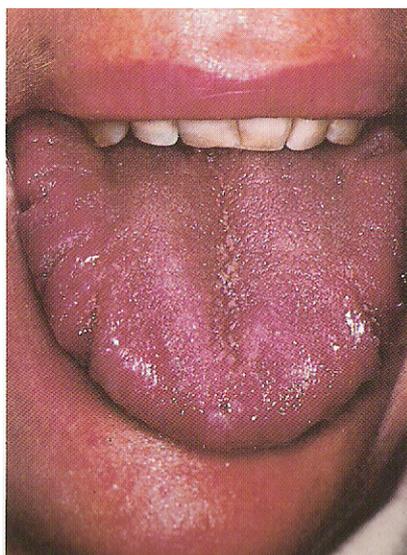


photo 13 : amylose linguale

La langue peut atteindre un volume énorme ; ses bords sont très infiltrés, sa face dorsale est parsemée de petits éléments papuleux de teinte blanche ou blanc rosé (82, 85). Des pétéchies, des ecchymoses, des ulcérations peuvent également apparaître. Des taches purpuriques, qui correspondent à des dépôts de substance amyloïde dans les vaisseaux sanguins, peuvent être visibles au niveau de la peau et des muqueuses (65).

La langue est soit d'une dureté ligneuse, soit molle (82).

On observe une macrochéilie au niveau de la lèvre inférieure surtout, parsemée d'éléments papulonodulaires et bulleux.

Les glandes sous-maxillaires, les ganglions sous-maxillaires et sous-mentaux peuvent également être infiltrés.

L'atteinte des glandes salivaires peut entraîner l'augmentation de volume d'une glande salivaire principale ou des glandes salivaires accessoires décelables sous forme de petits nodules labiaux (49).

La biopsie des glandes salivaires accessoires représente l'un des gestes les plus pratiqués (technique simple, innocuité presque absolue). La biopsie permettra de poser le diagnostic d'amylose en cas de suspicion de maladie amyloïde générale.

En cas de recherche négative, on peut suspecter un éventuel syndrome de Gougerot-Sjögren (49).

### **III.2.5 Odontalgies leucémiques**

L'infiltration de la pulpe dentaire par les cellules leucémiques malignes provoque des algies dentaires aiguës inexplicables, sans aucun signe radiologique ; à bien différencier des infections dentaires secondaires à la neutropénie (50).

### **III.2.6 Troubles neuroméningés**

L'infiltration méningée par des cellules leucémiques entraîne dans 80 % des cas une paralysie faciale ou une anesthésie labio-mentonnaire. Si une lésion ostéolytique se trouve au niveau de la branche horizontale de la mandibule, une lésion du nerf alvéolaire inférieur peut entraîner une anesthésie ou une hypoesthésie labio-mentonnaire (82).

## **III.3 Signes spécifiques**

Quelle que soit l'hémopathie maligne, il existe des manifestations buccales dues à l'insuffisance médullaire ou au syndrome de prolifération cellulaire, plus ou moins marquées selon les variations du bilan hématologique. Il est en revanche des signes plus spécifiques de certaines pathologies.

### **III.3.1 Les leucémies aiguës**

Les saignements gingivaux spontanés quand le nombre de plaquettes est inférieur à  $20\,000/\text{mm}^3$  se voient surtout au cours des leucémies aiguës (57).

Les patients atteints de leucémies aiguës (surtout leucémie aiguë myéloblastique) présentent dans 36 % des cas, des hypertrophies gingivales généralisées ; ce type d'affection est retrouvé dans 10 % des cas, chez les patients atteints de leucémies chroniques. La muqueuse buccale est atteinte surtout dans les leucémies aiguës, 80 % des patients présentent des manifestations buccales à un moment de l'évolution (47).

Les conséquences buccales liées à la pancytopénie et au syndrome de prolifération cellulaire sont très marquées :

- une pâleur prononcée de la muqueuse buccale
- des ulcérations, des candidoses buccales, des infections bactériennes et virales, des infections parodontales
- un saignement gingival spontané, des pétéchies et des ecchymoses de la muqueuse
- une hypertrophie gingivale pouvant atteindre des proportions importantes (souvent dans les LAM 4 ou 5) (35).



photo 14 : hypertrophie gingivale, taches purpuriques au niveau du palais



photo 15 : hypertrophie gingivale

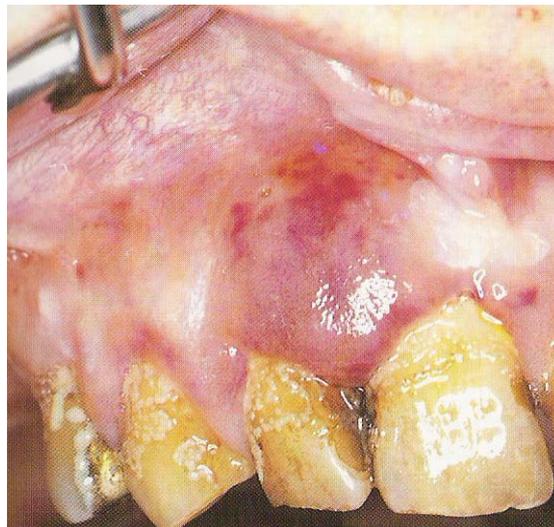


photo 16 : hypertrophie importante d'une papille interdentaire

Les leucémies aiguës, surtout celles de type lymphoblastique, peuvent débiter par des adénopathies cervicales isolées (25). Les ganglions sont indolores, fermes, mobiles.

Les leucémies entraînent rarement des manifestations osseuses chez l'adulte. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant, notamment dans les leucémies aiguës : il peut s'agir de tuméfactions osseuses des maxillaires (25).

### **III.3.2 Les leucémies chroniques**

Les manifestations buccales sont plus courantes dans les leucémies de forme aiguë que dans celles de forme chronique (65).

Cliniquement, la muqueuse buccale est pâle ; des pétéchies muqueuses, des ulcérations superficielles et un saignement anormalement prolongé après une extraction dentaire peuvent être observés (47, 65).

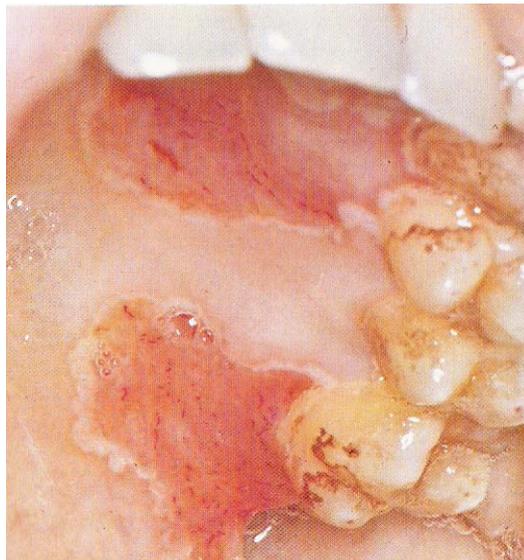


photo 17 : ulcérations superficielles

Il existe aussi des manifestations infectieuses liées à la neutropénie.

Une hypertrophie gingivale peut s'observer dans la leucémie lymphoïde, plus rarement dans la leucémie myéloïde (47).



photo 18 : hypertrophie gingivale

### III.3.3 La macroglobunémie de Waldenström

Les principales manifestations buccales de la macroglobunémie de Waldenström sont les hémorragies gingivales. On note aussi des hémorragies après extraction dentaire, des pétéchies, des ecchymoses de la muqueuse buccale.

Le syndrome hémorragique est en rapport avec les troubles d'adhésivité plaquettaire et la thrombopénie.

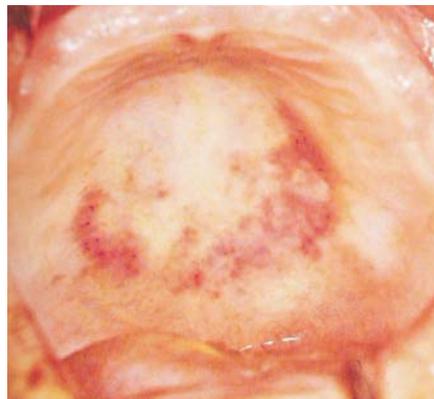


photo 19 : pétéchies et ecchymoses

Il existe également des infiltrations ou même des ulcérations hémorragiques, douloureuses et profondes, à l'emporte-pièce, au niveau du palais, des joues ou de la langue (63).

Une infiltration et une tuméfaction des glandes salivaires, des adénopathies cervicales et sous-maxillaires et des lésions osseuses radio-claires sont également associées à la maladie.

Dans 3% des cas, une amylose de type AL est associée à la maladie, elle se manifeste entre autres par une macroglossie (57).

### III.3.4 La maladie de Kahler

La maladie de Kahler est responsable de lésions osseuses lytiques touchant la mandibule ou d'autres régions (vertèbres, côtes, omoplate, crâne, bassin, clavicule). L'atteinte des maxillaires et en particulier de la mandibule est fréquente et peut être la manifestation initiale. Les lésions ostéolytiques peuvent être responsables parfois de fractures spontanées (47).

Les radiographies montrent de véritables lacunes osseuses. Au niveau parodontal on constate une alvéolyse localisée ou généralisée. La mandibule est plus fréquemment atteinte que le maxillaire supérieur (63, 69). La majorité des lésions osseuses détectées se situent dans la partie postérieure de la branche horizontale de la mandibule au-dessous des prémolaires et molaires ou voisinage de l'angle.

Au niveau des maxillaires, la radiographie peut montrer une lacune caractéristique à l'emporte-pièce sans ostéocondensation mais aussi des images d'ostéoporose généralisée.

Lorsque les maxillaires sont atteints, les autres structures osseuses sont généralement déjà envahies ; une localisation mandibulaire comme signe précoce permettant de poser le diagnostic est exceptionnelle.

Il existe des tumeurs entraînant des perturbations neurologiques périphériques comme le signe de Vincent caractérisé par une anesthésie ou une hypoesthésie labio-mentonnaire pour les tumeurs mandibulaires.

Les dents sont refoulées ou mobilisées, leurs racines étant résorbées.

L'amylose (il s'agit de l'infiltration des tissus par la substance amyloïde qui est une protéine) se rencontre dans 10 % des myélomes. Elle peut entraîner une infiltration généralisée des muscles de la langue aboutissant à une macroglossie. Dans d'autres cas, les dépôts de substance amyloïde aboutissent à la formation de nodules jaunes, discrets siégeant sur la langue, le palais, la muqueuse labiale ou buccale (57).



photo 20 : amylose labiale

La gencive et le palais peuvent être infiltrés ce qui entraîne l'apparition d'un nodule, sessile ou polypoïde.

### **III.3.5 La maladie de Hodgkin**

L'apparition d'adénopathies cervicales (uniques ou multiples, uni ou bilatérales et élastiques à la palpation) peut être la première manifestation de la maladie dans 50 % des cas. Les amygdales sont souvent hypertrophiées dans les stades initiaux (25, 47, 65).

Les manifestations buccales peuvent faire partie d'une maladie disséminée ou bien être l'unique localisation de la maladie, toutefois un lymphome de Hodgkin isolé dans la cavité buccale est rare (47).

En général, le lymphome buccal se présente sous l'aspect d'une masse indolore, mal délimitée, pouvant s'ulcérer à un stade ultérieur. La surface de l'ulcération est irrégulière, reposant sur une base inflammatoire et indurée, mais respectant la muqueuse adjacente. La région amygdalienne, le palais, la base de langue et le plancher buccal sont les localisations les plus fréquentes (47, 65).



photo 21 : tuméfactions tissus mous palatins

### **III.3.6 Les lymphomes malins non hodgkiniens**

L'hypertrophie gingivale est localisée (57).

La colonisation de glandes salivaires est fréquente dans les lymphomes malins non hodgkiniens.

Selon Pindborg sur un total de 1 467 lymphomes malins non hodgkiniens extraganglionnaires, 28 % siègent dans la région de la tête et du cou. Parmi ceux-ci, les localisations les plus fréquentes sont les amygdales, la parotide et la cavité buccale. Dans la cavité buccale, le palais est le plus touché. Dans la région tête

et cou, les ganglions cervicaux et l'anneau de Waldeyer sont habituellement les sites d'origine (57, 65).

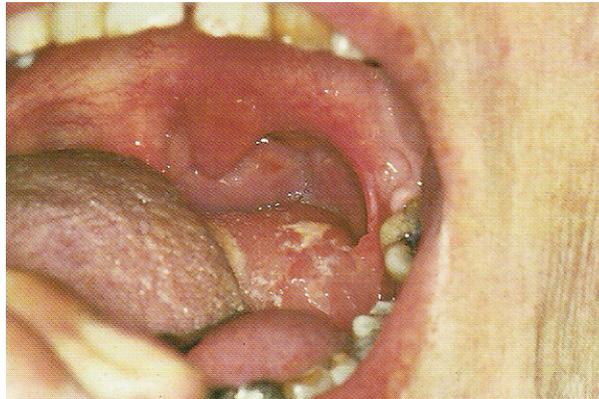


photo 22 : lymphome de l'amygdale étendu à la base linguale

Une localisation primitive intra-osseuse est rare (5 % de tous les lymphomes extra-ganglionnaires). Les lésions osseuses résultent d'un envahissement de proche en proche à partir d'un lymphome muqueux.

Si la lésion osseuse est primitive, douleur et tuméfaction sont fréquentes. Si le lymphome siège au niveau de la branche horizontale de la mandibule, des paresthésies labio-mentonnières existent (69).

Radiologiquement, on peut observer une ostéolyse mal délimitée. En bordure de la tumeur, on peut voir une ostéocondensation ; la lamina dura peut être détruite ainsi que les racines dentaires.

Des localisations peuvent survenir partout où il y a du tissu lymphoïde. Des cas de lymphomes non hodgkiniens au niveau du palais ont été décrits ; il s'agit de lésions ressemblant à des tuméfactions molles de croissance lente, indolores, bleuâtres (59).

### **III.3.7 Le lymphome de Burkitt**

Chez les patients atteints du lymphome de Burkitt, on peut constater une tuméfaction palatine souvent unilatérale. Cette lésion est évolutive ; elle atteint fréquemment le sinus maxillaire et la région orbitaire.

Ce sont les maxillaires qui sont les plus touchés ; l'évolution est rapide, occasionnant destruction osseuse et chute des dents (47).

La symptomatologie clinique évolue très rapidement.

Le lymphome de Burkitt africain est caractérisé par une atteinte maxillo-faciale retrouvée dans 50 à 77 % des cas (20).

### III.3.7.1 Signes de début

Les premiers signes sont caractérisés par une tuméfaction peu douloureuse de la face, des douleurs dentaires avec mobilité et déplacement.

La tuméfaction devient rapidement volumineuse et gênante. Elle se situe plutôt au niveau des molaires (16).

L'évolution peut se faire vers le voile du palais, le plancher de la bouche. Une lésion de la tumeur peut s'accompagner d'hémorragies (20).

### III.3.7.2 Atteinte maxillaire

A la période d'état, l'évolution se fait sous forme de tuméfactions mamelonnées adhérentes à l'os et recouvertes d'une peau lisse, tendue, luisante, parcourue d'un réseau veineux superficiel visible.

L'atteinte du maxillaire peut rapidement s'étendre aux autres structures osseuses, notamment l'orbite (69).

A la palpation, la tumeur est ferme, élastique adhérente à l'os. Elle ne s'ulcère pas spontanément mais une avulsion intempestive peut précipiter l'évolution : la tumeur devient énorme, elle envahit la cavité buccale.

Les dents sur arcade et les germes des dents définitives sont souvent expulsés.

La muqueuse qui recouvre la tuméfaction est d'aspect ulcéro-hémorragique.

L'envahissement de la cavité buccale provoque une gêne à l'alimentation et à la parole.

Hypersialorrhée et halitose accompagnent ces manifestations.

### III.3.7.3 Localisation mandibulaire

L'atteinte se situe au voisinage des molaires. Elle respecte au début le bord basilaire qui est cependant atteint rapidement au cours de l'évolution, de même que la sangle mylo-hyoïdienne et parfois la région sous maxillaire.

Les localisations neuroméningées sont fréquentes, 15 % des cas (20).

Un signe de Vincent (hypoesthésie ou anesthésie labio-mentonnière) traduit l'envahissement du canal du nerf alvéolaire inférieur ; il s'agit d'un signe presque pathognomonique.

### III.3.7.4 Signes radiologiques

La phase de début siège dans la majorité des cas au niveau prémolaire et molaire supérieures sous la forme de petits foyers intra-osseux radioclairs autour des dents (74).

On observe une effacement de la lamina dura, suite à un envahissement par les cellules néoplasiques. Un élargissement desmodontal et des mobilités dentaires s'ensuivent. Des géodes apparaissent et confluent en plages ostéolytiques. Les dents sont refoulées hors de l'alvéole et finalement sont expulsées spontanément (16).

### III.3.8 La maladie de Vaquez

Chez un patient atteint de la maladie de Vaquez, la muqueuse buccale est rouge violacée, oedématiée. Parfois la maladie de Vaquez se manifeste au niveau de la muqueuse par des pétéchies, des ulcérations et de fréquentes gingivorragies parfois d'apparition spontanées. Ces manifestations sont la traduction des complications de la maladie dues à des troubles de l'hémostase.

Les varicosités qui se trouvent normalement au niveau de la face ventrale de la langue sont exagérées (16, 57).

Les téguments de la face ont parfois une coloration rouge qui prédomine au niveau des lèvres, du menton, des joues, des oreilles et du cou.

# **IV LE TRAITEMENT DES HEMOPATHIES MALIGNES**

## **IV.1 Principes généraux des traitements**

L'arsenal thérapeutique des hémopathies malignes repose sur la chimiothérapie, la radiothérapie, la greffe de moelle hématopoïétique.

### **IV.1.1 La chimiothérapie**

#### **IV.1.1.1 Définition**

Les chimiothérapies sont des associations de « drogues » cytotoxiques dont le rôle est de détruire ou d'empêcher la multiplication ou le métabolisme des cellules néoplasiques (14).

#### **IV.1.1.2 Principe**

Dans la stratégie thérapeutique de la maladie cancéreuse, la chimiothérapie peut occuper des places très variables en fonction du type de néoplasie et du stade de celle-ci (74). Du fait de la sensibilité des néoplasies hématologiques vis-à-vis de la chimiothérapie, celle-ci demeure la principale arme thérapeutique alors que dans le traitement initial d'une tumeur solide, par exemple, elle peut jouer un rôle adjuvant permettant d'éradiquer d'éventuelles cellules métastatiques.

Les substances chimiothérapeutiques s'opposent à la prolifération cellulaire ; elles détruisent les cellules tumorales à fort potentiel mitotique mais agissent également sur les cellules saines à grand pouvoir de renouvellement : les cellules de la muqueuse orale et de la moelle hématopoïétique, d'où les effets observés.

Les effets secondaires sont fonction de la maladie, de la nature des drogues et des doses administrées.

### IV.1.1.3 Classification des principaux médicaments anti-cancéreux

La classification est établie en fonction du mode d'action de ces substances (14, 74) :

#### a) Les agents alkylants

Ils dénaturent l'ADN, interfèrent avec la réplication de l'ADN et la transcription de l'ARN.

#### b) Les analogues structuraux

Ils inhibent la synthèse de l'ADN, freinent la division cellulaire. Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique ; il est responsable d'effets tardifs tels que ulcérations des muqueuses, ostéoporose et douleurs osseuses. Autre exemple : le 5 fluoro-uracile est un analogue des bases pyrimidiques.

#### c) Les poisons du fuseau

Ils bloquent la mitose en affectant la formation du fuseau. La vincristine par exemple est responsable d'effets immédiats tels que des douleurs dans les mâchoires ; l'hypotension orthostatique peut faire partie du cortège des effets tardifs.

#### d) Les antibiotiques anti-tumoraux

Ils sont obtenus à partir de *streptomyces* et agissent au niveau de l'ADN. Exemples : l'actinomycine D, l'adriamycine, la bléomycine.

## IV.1.2 La radiothérapie

La radiothérapie a plusieurs indications. Elle est utilisée pour :

- préparer les patients à la greffe de moelle hématopoïétique. Utilisée dans le cadre d'intensifications thérapeutiques, il s'agit de l'irradiation corporelle totale, qui, associée à la chimiothérapie permet de préparer le receveur à une greffe de moelle.
- diminuer les douleurs osseuses et le volume des tumeurs compressives.
- irradier les aires ganglionnaires en particulier lors de la maladie de Hodgkin ou dans le cas d'un lymphome non hodgkinien pour éradiquer des foyers néoplasiques limités à certains territoires ganglionnaires (75).

### IV.1.2.1 Principe

Le but de l'irradiation est de détruire les cellules cancéreuses ; les cellules irradiées perdent la capacité de se reproduire. Leur mort est provoquée par des lésions du matériel génétique.

La radiosensibilité est liée à l'oxygénation des cellules ; en général dans la majorité des tumeurs, il existe deux compartiments cellulaires : la périphérie de la tumeur est bien oxygénée donc radiosensible, le centre est nécrotique et hypoxique donc radiorésistant. Au fur et à mesure des séances d'irradiation la couronne périphérique radiosensible est éliminée, laissant place à une couche plus interne initialement mal oxygénée mais se réoxygénant progressivement devenant alors radiosensible. Ce phénomène se poursuit jusqu'à atteindre le centre de la tumeur (40).

### IV.1.2.2 La radiothérapie par champs localisés

#### IV.1.2.2.1 *Doses recommandées*

Pour l'irradiation localisée, les doses curatives recommandées sont de 40 grays, fractionnées à raison de 10 grays par semaine pour des raisons de tolérance (40, 75).

A visée antalgique, sur une lésion osseuse particulièrement douloureuse, l'irradiation se fait à une dose de 6 à 8 grays, en une ou trois séances (40).

#### IV.1.2.2.2 *Champs d'irradiation*

La définition du volume à irradier se fait selon un principe de l'irradiation dite élargie c'est-à-dire incluant d'une part les aires ganglionnaires atteintes, d'autre par les aires ganglionnaires qui leur sont adjacentes (3, 39, 74).

L'irradiation se fait : - dans le champ sus-diaphragmatique dessinant un mantelet et comprenant les aires ganglionnaires cervicales, sus et sous-claviculaires, axillaires, médiastinales et hilaires. Ce champ sera adapté aux localisations de chaque patient, au niveau de l'anneau de Waldeyer dans le cas des lymphomes malins non hodgkiniens

- dans le champ sous-diaphragmatique qui est classiquement en Y inversé.

#### IV.1.2.2.3 *L'irradiation corporelle totale*

L'irradiation corporelle totale a trois buts :

- destruction des cellules leucémiques conjointement avec la chimiothérapie
- augmentation de l'immunosuppression pour prévenir le rejet de la moelle allogénique
- destruction de la moelle du receveur pour permettre aux cellules médullaires du donneur de repeupler la moelle du receveur.

L'irradiation corporelle totale consiste à irradier toute la surface corporelle en un nombre limité de séances, pour une dose totale de 10 à 12 grays (34, 56).

Cette technique d'irradiation est principalement utilisée avant une greffe de moelle hématopoïétique et associée à une chimiothérapie aplasante.

L'irradiation corporelle totale majore les complications et les effets secondaires de la chimiothérapie.

La dose reçue n'entraîne pas de risque d'ostéoradionécrose (56) contrairement à l'irradiation cervico-faciale.

### **IV.1.3 Les greffes de moelle hématopoïétique**

Elles permettent l'apport de cellules souches hématopoïétiques afin de rétablir en totalité l'érythropoïèse, la granulopoïèse et la thrombopoïèse. Dans la plupart des cas, il s'agit de détruire au préalable des cellules souches du système hématopoïétique présentes dans la moelle osseuse du patient, cette étape est réalisée par une irradiation corporelle totale et par une chimiothérapie combinée très agressive (34).

Il existe deux types de greffe :

- la greffe autologue : un prélèvement de moelle hématopoïétique est effectué chez un patient en rémission complète. La moelle est épurée de toute cellule tumorale résiduelle et est ensuite réinjectée.
- la greffe allogénique : il s'agit d'une greffe de cellules hématopoïétiques issues d'un donneur compatible. Le but de l'allogreffe est de guérir certaines hémopathies malignes.

Elle implique chez le receveur, la réalisation d'un conditionnement, qui consiste en l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie corporelle totale. Ce conditionnement a pour but de détruire les cellules malignes et le système immunitaire du receveur pour éviter le rejet de greffe (28, 40, 45).

## **V MANIFESTATIONS BUCCALES LIEES A LA THERAPEUTIQUE**

Les protocoles thérapeutiques des patients atteints d'hémopathie maligne sont élaborés par les médecins spécialistes, cependant le chirurgien-dentiste peut être confronté aux divers effets liés à ces traitements.

### **V.1 Complications buccales des chimiothérapies**

Les effets secondaires des agents chimiothérapeutiques peuvent être liés directement à l'altération de la muqueuse buccale résultant de l'effet cytotoxique de l'agent mitotique, ou indirectement, via la pancytopenie due à l'action des agents cytotoxiques sur les cellules de la moelle hématopoïétique (76).

Selon Sonis et Kunz (1988), 40 à 50 % des patients devant subir une chimiothérapie seront atteints de complications buccales durant le traitement (34, 78).

#### **V.1.1 Complications directes**

##### **V.1.1.1 La mucite**

C'est une stomatite iatrogène due à la chimiothérapie.

Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse provoquée par l'effet cytotoxique des médicaments utilisés. L'effet de ces médicaments est non spécifique mais ils entraînent des lésions au niveau des tissus dont les cellules ont une activité mitotique importante et un renouvellement rapide ; c'est le cas de l'épithélium buccal qui est donc particulièrement touché par cette toxicité (14).

La régénération de l'épithélium de la muqueuse est ralentie, ce qui entraîne un amincissement de l'épithélium en raison de la desquamation des couches cellulaires de surface. De plus selon Guggenheimer et coll. (1977) des structures de la trame intercellulaire de soutien, comme les desmosomes, qui assurent la résistance mécanique de l'épithélium sont détruits. Ainsi, de banales contraintes mécaniques physiologiques s'exerçant sur la muqueuse comme la mastication par exemple, suffisent à léser la muqueuse (34, 41).

Les signes et symptômes de la mucite vont de l'atteinte superficielle jusqu'à l'ulcération. La mucite érythémateuse débute en général dans les huit à dix jours suivant l'initiation de la thérapie : les signes d'une mucite bénigne sont

un érythème et des placards blancs ou jaunes. Les patients peuvent se plaindre d'une gêne modérée.

Les formes intermédiaires se présentent comme des plages légèrement érythémateuses et des érosions, avec une croûte blanche, nécrotique. Les patients se plaignent de douleurs ; mastication et déglutition sont difficiles.

Les formes sévères apparaissent comme de profondes ulcérations avec un halo érythémateux et un centre nécrotique. Les lésions peuvent fusionner en de larges zones. Des plaques d'épithélium peuvent se détacher pendant la mastication et laisser une surface nue, douloureuse, risquant de s'infecter secondairement. Ceci peut conduire à une modification du traitement, voire une hospitalisation (56).



photo 23 : mucite

La mucite touche les régions les moins kératinisées de la muqueuse buccale. Les premiers signes de mucite apparaissent donc au niveau du plancher buccal, de la face inférieure de la langue, du palais mou et de la face interne des joues.

La mucite peut également apparaître de manière indirecte suite à l'aplasie médullaire induite par les agents chimiothérapeutiques. Ces lésions apparaissent généralement 10 à 15 jours après l'administration des drogues cytotoxiques et correspondent à l'apparition de la neutropénie. En général, la mucite disparaît avec la remontée des granulocytes qu'elle annonce (56).

L'atrophie de l'épithélium buccal, se traduisant par un amincissement, peut être très importante.

On peut voir apparaître, au niveau du versant muqueux de la lèvre inférieure une ulcération superficielle, arrondie à fond jaunâtre, cernée d'un liseré rouge, parfois hémorragique et extrêmement douloureuse ; elle reflète la toxicité générale du traitement ; lorsqu'une telle lésion survient cela signifie que l'on a atteint la dose thérapeutique maximale. Ces lésions sont indépendantes de

l'aplasie et sont le reflet direct de l'arrêt de la réparation du film muqueux (arrêt mitotique). Elles sont très importantes à reconnaître car elles précèdent de peu les autres manifestations toxiques des chimiothérapies et notamment les hémorragies digestives (58, 82).

Des substances telles que le 5-fluoro-uracile, le méthotrexate, l'adriamycine, la bléomycine ou l'actinomycine D, sont particulièrement stomatotoxiques (38, 42). Ce sont surtout les associations entre les drogues qui sont dangereuses.

Des facteurs tels qu'une mauvaise hygiène buccale, des dents en malposition, des restaurations débordantes, la présence de plaque dentaire... c'est-à-dire tous les facteurs responsables de la septicité buccale, favorisent l'apparition des mucites.

De même que la dose et la durée du traitement, la sensibilité individuelle du patient semblent être en corrélation avec l'apparition des mucites, leur gravité et leurs complications (infections bactériennes, virales ou fongiques). La sévérité de la mucite varie non seulement avec les doses d'agents chimiothérapeutiques administrés mais aussi avec la susceptibilité personnelle du patient à tolérer ces drogues (56).

#### V.1.1.2 La douleur

La mucite provoque des douleurs vives ressenties comme des brûlures par le patient. Elle entraîne une gêne importante à la déglutition et au niveau de la mastication ce qui favorise les phénomènes de dénutrition. Ces douleurs peuvent être également à l'origine d'un trouble de communication par gêne lors de l'élocution. Des morphiniques sont très souvent nécessaires.

#### V.1.1.3 L'hyposialie et la xérostomie

Les diverses substances chimiothérapeutiques bloquent le renouvellement cellulaire des glandes salivaires ce qui perturbe leur fonctionnement. Les sécrétions salivaires sont amoindries, le pH buccal est diminué (61). Les effets à long terme sur les glandes salivaires sont moins importants que les effets provoqués par la radiothérapie de la tête et du cou (56). L'hyposialie a des conséquences sur la muqueuse buccale qui devient très rouge et vernissée : on parle de xérostomie.

L'hyposialie favorise le développement d'infections fongiques telles que les candidoses essentiellement, avec passage de *Candida albicans* au parasitisme pathologique. La sécheresse buccale avec diminution des défenses salivaires et modifications de l'équilibre de la flore buccale est une cause locale favorisant le développement de candidose (80).

On distingue plusieurs formes de candidoses :

→ *forme aiguë* :

**le muguet aigu**: la phase de début (2-3 jours) est caractérisée par une stomatite érythémateuse diffuse accompagnée par une sensation de sécheresse buccale, de douleur à type de cuisson, d'un goût métallique et d'une gêne à la mastication. La langue est plus ou moins dépapillée. L'érythème touche la face dorsale de la langue, la voûte du palais et la face interne des joues. A la phase d'état, des efflorescences blanchâtres se détachant facilement apparaissent. Les signes fonctionnels sont moins intenses.

→ *forme chronique* :

- diffuse : **muguet chronique**. Le passage à la chronicité est caractérisé par une stomatite intéressant la langue, le palais et les joues. Les signes fonctionnels sont discrets : sensation de cuisson, picotement, sécheresse buccale. L'érythème est peu prononcé et l'enduit blanchâtre très adhérent.

La langue peut être dépapillée latéralement et le long du sillon médian. Des lésions kératosiques peuvent apparaître au niveau de la voûte palatine.

- en foyers : # **la perlèche**, forme localisée aux commissures labiales (chéilite angulaire) ; on observe une rougeur érosive, fissurante.

# **la glossite losangique médiane**, caractérisée par la présence d'une zone dépapillée située sur la ligne médiane, en avant du V lingual. En regard, des lésions palatines peuvent apparaître par contamination, on parle d'ouranite (43, 46, 81).

L'assèchement buccal, ajouté à la prise d'antibiotiques antimotilité, est responsable de la langue villositaire noire, caractérisée par une hypertrophie des papilles filiformes auxquelles l'oxydation donne une teinte noire. Ce n'est pas vraiment une candidose, la présence de *Candida albicans* est fortuite, en fait il prolifère sur les papilles filiformes, il s'agit d'un état favorable de la langue où de nombreux germes saprophytes peuvent être retrouvés (63).

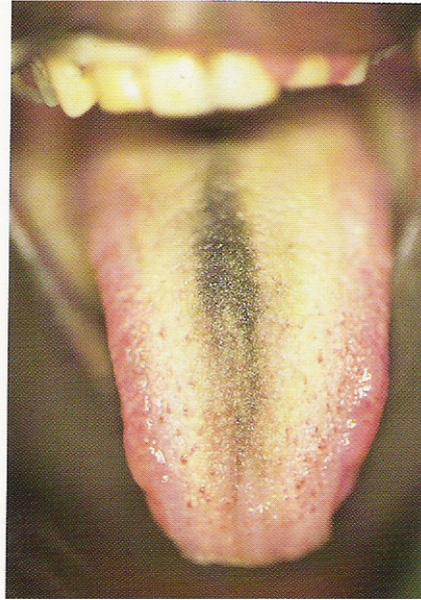


photo 24 : langue noire villeuse

L'absence de balayage salivaire est donc responsable de la multiplication de germes buccaux qui deviennent pathogènes d'où l'apparition de candidoses. La salive est extrêmement importante pour le maintien de la santé buccale mais aussi d'un point de vue fonctionnel : pour la déglutition, la digestion, la phonation.

La diminution du flux salivaire et du pH salivaire va provoquer une sécheresse buccale, une diminution du nettoyage physiologique des dents et la prolifération d'une plaque dentaire importante. Au niveau des surfaces dentaires, la plaque bactérienne progresse car l'auto-nettoyage par la salive a disparu. La salive n'assure plus son rôle de protection des dents et des gencives. Ceci favorise la survenue de caries. De plus, l'hyposialie est à l'origine du déséquilibre de la flore buccale et engendre des modifications bactériologiques avec augmentation notamment de la concentration de *Streptocoques mutans*. Toutes ces modifications (diminution du pH, modification de la flore buccale, augmentation rapide de la plaque dentaire, modifications enzymatiques et immunologiques) contribuent à l'apparition de caries caractérisées par leur rapidité d'évolution et leur extension (cavités carieuses vestibulaire évoluant vers les faces proximales, en forme d'aile de papillon avec de la dentine molle et noirâtre) (14).

L'absence de balayage salivaire et la diminution des protéines bactéricides provoquées par l'hyposialie favorisent l'accumulation de plaque bactérienne et le développement de la maladie parodontale.

L'accumulation de la plaque bactérienne participe à l'élaboration du tartre qui retient des bactéries pathogènes qui s'infiltrent au niveau du sillon gingivo-dentaire et déclenchent une gingivite marginale. La progression des bactéries dans les tissus sous-jacents va entraîner l'apparition de lésions osseuses, la destruction des fibres desmodontales et la perte de l'attache épithéliale. Tous ces éléments font qu'une simple gingivite se transformera rapidement en parodontite qui aura pour conséquence des mobilités dentaires voire la chute des dents (63, 80).

#### V.1.1.4 Effets neurologiques

Les agents neurotoxiques majeurs sont les poisons du fuseau (vincristine). Les dégâts, habituellement transitoires et réversibles, sont fonction des doses utilisées et de la durée du traitement.

On observe des paresthésies, une faiblesse des muscles péri-oraux, des douleurs simulant des problèmes dentaires ou parodontaux (pulpite des molaires mandibulaires, sensibilités dentinaires) voire un trismus.

Le diagnostic est difficile car les symptômes fluctuent selon les différents stades de la chimiothérapie.

### V.1.2 Complications indirectes

#### V.1.2.1 Les complications infectieuses

La chimiothérapie agit sur les cellules souches de la moelle osseuse, en empêchant la maturation des granulocytes et des lymphocytes, provoquant ainsi une immunodépression.

En cancérologie, la moitié des accidents mortels sont dus à des infections chez le malade immunodéprimé (56).

Chez les patients sous chimiothérapie, les infections sont les complications les plus importantes et les plus menaçantes pour la vie du patient. Elles peuvent être fongiques, virales ou bactériennes.

##### V.1.2.1.1 *Les infections fongiques*

Les candidoses buccales sont des infections opportunistes, dues à la prolifération de *Candida albicans*, saprophytes buccaux qui deviennent pathogènes dans un organisme immunodéprimé. De plus les modifications quantitatives (diminution du flux salivaire entraînant une augmentation de

l'adhésion de *Candida* à la muqueuse) et qualitative de la salive (diminution du pH et des Ig A sécrétoires) favorisent le développement des candidoses (61, 63).

Les manifestations cliniques dues au *Candida albicans* peuvent se présenter sous la forme de muguet aigu. Il débute par une phase érythémateuse avec sécheresse buccale et s'accompagne toujours d'une sensation de brûlure et d'un goût métallique. Quelques jours après (un à deux jours), apparaissent des lésions végétantes blanchâtres qui n'infiltrent pas la muqueuse sous-jacente et qui peuvent se laisser détacher sans trace hémorragique. L'extension peut se faire vers le palais, les joues et le pharynx.

Le muguet peut persister tant que les défenses immunitaires sont réduites et devenir plus ou moins chronique. Il se présente sous forme d'un érythème modéré, recouvert d'un enduit blanchâtre granuleux ou en petits placards plus adhérent que dans la forme aiguë.

Dans la forme chronique, on peut voir aussi des perlèches bilatérales angulaires caractérisées par la présence de fissures érythémateuses recouvertes éventuellement de croûtes jaunâtres.

Une glossite losangique médiane avec une ouranite en miroir sont également observables.

Au niveau de la langue, l'hyperkératinisation des papilles filiformes fait apparaître une langue villose noire.

#### V.1.2.1.2 *Les infections virales*

Elles sont dues à une activité anormale des virus non entravés par les défenses immunitaires. Elles se manifestent au niveau de la cavité buccale sous forme d'herpès ou de zona essentiellement (43, 61).

##### L'herpès

Après une primo-infection, l'herpès simplex virus reste quiescent dans les ganglions rachidiens mais peut se manifester en cas de fièvre, stress, immunodépression...

Les lésions herpétiques se présentent sous forme de vésicules intra et/ou extra-orales, qui ont tendance ensuite à s'ulcérer ou à former des croûtes selon la localisation.

## Le zona

C'est une résurgence du virus de la varicelle dont la caractéristique est d'être toujours unilatéral.

Le début est douloureux. Sur un fond érythémateux, apparaissent des vésicules groupées en bouquets mais séparées par des intervalles de peau saine. Par la suite les vésicules se rompent, laissant des ulcérations grisâtres pseudo-membraneuses.

Herpès et zona sont très souvent atypiques chez l'immunodéprimé ; ils doivent être recherchés et souvent traités empiriquement.

### V.1.2.1.3 *Les infections bactériennes*

La flore orale subit des modifications de son équilibre lors d'un traitement par chimiothérapie ce qui entraîne l'augmentation du risque de maladie infectieuse.

Les germes bactériens sont très nombreux, les principaux agents responsables des infections sont :

- les bacilles Gram - : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*
- les cocci Gram + : staphylocoques *aureus* et *epidermidis*, les streptocoques *fecalis* et pyogènes.

L'agressivité bactérienne est fonction de la quantité des bactéries ; la flore buccale est normalement régulée par des mécanismes de défense contre les bactéries, l'harmonie intrinsèque de la flore elle-même, le balayage salivaire et par l'hygiène bucco-dentaire. En cas de chimiothérapie, l'équilibre de ces facteurs est compromis ce qui augmente le risque de développer une maladie infectieuse (14).

L'immunodépression favorise la propagation et le développement de foyers bactériens qui sont d'origine endodontique ou parodontale.

Un déséquilibre bactérien préexistant augmente encore le risque infectieux.

Quand une infection préexistante est ajoutée à l'immunodépression et à l'altération de l'état général, le risque de complications infectieuses est fortement majoré (56).

Les différentes infections bactériennes peuvent être classées ainsi :

- les cellulites : l'origine de ces cellulites peut provenir de toutes les infections dentaires. Du fait de la diminution de ses défenses immunitaires, le patient traité

par chimiothérapie est très vulnérable, ainsi un foyer infectieux dentaire ou péri-dentaire se propage facilement

- les abcès : uniques ou multiples, ils évoluent vers la fistulisation
- les ostéites : d'origine endodontique, elles peuvent être localisées ou diffuses
- les thrombophlébites cranio-faciales : c'est l'inflammation d'une veine qui entraîne la formation d'un caillot. Les veines sont oedémateuses et douloureuses
- les parodontites : le risque de développer une parodontite est important puisque les tissus parodontaux normalement protégés par les granulocytes sont très vulnérables en raison de l'immunodépression (22).

D'une part, les défenses sont diminuées, le parodonte est donc affaibli, d'autre part la flore buccale est déséquilibrée et devient particulièrement pathogène. Le balayage salivaire est déficient à cause des modifications salivaires. De nombreuses conditions, très défavorables pour les tissus parodontaux, liées non seulement au traitement par chimiothérapie mais aussi à la maladie elle-même, s'ajoutent entraînant le développement de parodontites.

#### V.1.2.2 Complications liées à la thrombopénie

L'hémostase primaire est un processus physiologique destiné à colmater une brèche vasculaire grâce à la formation d'un thrombus fait de plaquettes agrégées entre elles et enserrées d'un réseau de fibrine (11).

La thrombopénie entraîne une susceptibilité accrue aux saignements.

Les manifestations buccales sont diverses : pétéchies, purpura, gingivorragies, bulles hémorragiques...

A partir d'un taux de plaquettes inférieur à  $50\,000/\text{mm}^3$ , le risque d'hémorragies spontanées dans la cavité buccale s'accroît considérablement (34).

Le risque hémorragique est très important lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à  $20\,000/\text{mm}^3$ . Une transfusion de plaquettes est indiquée dans ce cas (14, 42).

#### V.1.2.3 Complications liées à l'anémie

On note souvent une pâleur cutanéomuqueuse, une dépapillation de la langue.

## **V.2 Les complications de l'irradiation au niveau cervico-facial**

L'irradiation des tissus provoque des lésions cellulaires et des troubles de vascularisation tissulaire. La radiothérapie est responsable au niveau des tissus irradiés d'hypoxie, d'hypocellularité et d'hypovascularisation. Les tissus à renouvellement cellulaire rapide sont particulièrement radio-sensibles, c'est le cas des épithélia buccaux. Ces lésions sont généralement de courte durée et réversibles mais peuvent parfois laisser des séquelles (14).

En cas d'hémopathie maligne, on a recours à l'irradiation corporelle totale dans le cadre d'un « conditionnement » pré-greffe, l'irradiation par champs localisés est indiquée au niveau d'un site hyperalgique, en cas d'organomégalie ou pour détruire des cellules malignes peu accessibles à la chimiothérapie du fait de la barrière hémato-méningée (irradiation de l'encéphale).

C'est dans le cas d'irradiation au niveau des aires ganglionnaires cervicales ou pour éradiquer des atteintes au niveau cervico-facial que des complications bucco-dentaires peuvent éventuellement apparaître.

La durée du traitement et la dose totale délivrée par séances sont des éléments essentiels dans l'apparition de complications (40).

### **V.2.1 Sur la peau**

Quelques heures après des doses supérieures à 5 Gy, un érythème apparaît, analogue à un coup de soleil, dû à une vasodilatation et à l'œdème. Les réactions cutanées liées à la mortalité cellulaire s'observent à partir de 10 Gy environ (39, 40).

Il existe quatre stades d'intensité croissante selon la dose administrée :

- après 10 Gy, épidermite sèche : discrète, rosée puis franche et enfin pigmentée. Elle s'accompagne d'un prurit lié à une sécheresse cutanée et d'une fine desquamation.
- après 15 Gy, épidermite exsudative : apparition de phlyctènes et mise à nu du derme douloureuse. C'est comme une brûlure de deuxième degré.
- après 20 Gy, ulcération cutanée résultant de l'arrêt de la production cellulaire.

## **V.2.2 Sur les muqueuses : la radiomucite**

La radiomucite est la conséquence de l'arrêt des mitoses des cellules de la couche basale de la muqueuse.

La symptomatologie de la radiomucite dépend de son siège (certains sites anatomiques se nécrosent plus facilement : muqueuse du sillon glosso-amygdalien, du pilier antérieur du voile du palais et du rebord interne de la mandibule) et son intensité varie avec la dose et l'étendue de l'irradiation (14).

Elle survient en général vers le quinzième jour après le début de la radiothérapie, avec apparition d'abord d'un énanthème suivi d'ulcérations très douloureuses (56).

Les manifestations sont doses-dépendantes. Il s'agit d'un énanthème ; on observe une desquamation de l'épithélium ainsi qu'une congestion vasculaire, puis des plaques blanches peuvent apparaître sur les muqueuses. Au fur et à mesure du déroulement du traitement, la mucite peut être plus sévère avec l'apparition d'ulcérations douloureuses (65).

Ces lésions entraînent des douleurs mais aussi une gêne à la mastication et à la déglutition, pouvant engendrer des difficultés nutritionnelles.

Cette complication, aggravée par l'hyposialie dépend de plusieurs facteurs :

- dose et fractionnement de la radiothérapie
- état bucco-dentaire initial
- le fait de continuer à fumer pendant le traitement
- sensibilité individuelle de la muqueuse du patient.

La mucite commence à disparaître après la fin de la radiothérapie (56).

On peut définir différents degrés de radiomucite :

- degré 0 : absence de radiomucite
- degré 1 : énanthème, sensation d'être « à vif »
- degré 2 : énanthème, ulcération ; alimentation solide possible
- degré 3 : énanthème ; alimentation liquide seulement
- degré 4 : énanthème, ulcération ; aucune prise d'alimentation per os n'est possible.

## **V.2.3 Sur les tissus osseux : l'ostéoradionécrose**

L'ostéoradionécrose est la complication majeure de l'irradiation des maxillaires. Elle survient lorsque que les doses de rayonnement délivrées sont supérieures à 50 Gy ce qui est rare en cas d'hémopathie maligne. En effet l'irradiation des os maxillaires n'est pas indiquée et les doses d'irradiation que

soit pour l'irradiation corporelle totale ou pour la radiothérapie curative localisée sont trop faibles pour engendrer un risque d'ostéoradionécrose (56).

L'ostéoradionécrose survient surtout dans les deux premières années suivant une irradiation cervico-faciale, cependant elle peut survenir plus tardivement selon la dose d'irradiation reçue (14).

Il s'agit d'une lésion ostéolytique infectieuse de la mandibule le plus souvent ; le maxillaire, véritable « éponge vasculaire », étant épargné contrairement à la mandibule qui a une vascularisation de type terminal.

Elle est décelable par un examen radiologique.

L'os est fragilisé et sensible à l'infection.

Elle survient sur un os irradié s'il y a une plaie quelle que soit l'étiologie (plaie traumatique, extraction). On observe une ulcération fibromuqueuse nécrotique, au fond atone, indolore, sans saignement, laissant voir un os gris. Progressivement des douleurs apparaissent et s'intensifient, la plaie s'agrandit et l'os s'effrite.

La muqueuse autour de la plaie devient rouge, inflammatoire et douloureuse.

Fièvre et trismus y sont souvent associés.

Radiologiquement, on peut observer des plages d'ostéolyse aux contours imprécis.

### Etiologies (30)

#### *Facteurs fondamentaux :*

- La dose totale : au-dessus de 60 Gy, la probabilité de développer une ostéoradionécrose augmente considérablement, sachant que des patients ne développent pas d'ostéoradionécrose à plus de 65 Gy, que d'autres en développent à 30 Gy.
- Le fractionnement : plus les séances de radiothérapie sont fractionnées, plus le risque de développer une ostéoradionécrose augmente.
- La taille du champ d'irradiation ; attention s'il englobe des structures essentielles à la santé dentaire comme les glandes salivaires.

#### *Facteurs prédisposants :*

- La localisation de la tumeur envahissant l'os ou non.
- Le terrain : la tabagisme, une mauvaise hygiène bucco-dentaire
- Les facteurs locaux : la mandibule est 24 fois plus souvent atteinte que le maxillaire du fait de sa vascularisation terminale ; la présence de dents, porte d'entrée des infections dentaires et parodontales.

*Facteurs déclenchants :* il s'agit de tout traumatisme ou plaie susceptibles de rompre l'intégrité osseuse ou muqueuse.

## V.2.4 Sur les glandes salivaires

Une radiothérapie par irradiation corporelle totale peut entraîner des complications buccales particulières ; de même dans le cas d'irradiation par champs localisés, selon les organes inclus dans les champs d'irradiation, des conséquences buccales peuvent être ressenties (exposition de la parotide) (13, 14).

L'exposition des glandes salivaires aux rayons ionisants a comme conséquence une augmentation de la viscosité de la salive et une réduction du flux salivaire (34).

Jusqu'à 50 Gy, l'hyposialie demeure transitoire (un dosage inférieur à 35 Gy permettra une récupération totale dans les six premiers mois après la radiothérapie et un dosage compris entre 35 et 50 Gy permettra une récupération partielle au bout de plusieurs années). A partir de 60 Gy, les glandes salivaires sont pratiquement détruites, on peut considérer que l'hyposialie ou asialie deviennent définitives.

La salive devient visqueuse, épaisse, adhérente, le pH diminue.

Ces diverses modifications ont des conséquences multiples :

- la xérostomie favorise l'apparition de caries dentaires
- prolifération bactérienne (*Streptocoques mutans*) par réduction des immunoglobulines A salivaires favorisant la plaque dentaire
- apparition ou aggravation de mycoses du fait de l'acidité
- diminution du goût
- difficulté de s'alimenter ; la mastication devra être souvent entrecoupée de prise de liquide
- difficulté à la déglutition, élocution difficile en raison du manque de lubrification de la cavité buccale.

## V.2.5 Sur les tissus dentaires

La diminution du débit salivaire ainsi que sa modification qualitative sont responsables du développement des caries dentaires. L'abaissement du pH, la modification de la flore buccale et l'augmentation de la plaque dentaire créent un milieu cariogène (81).

Les caries débutent environ dans les trois mois qui suivent l'irradiation, on note une véritable explosion de ces caries.

Les lésions sont caractérisées soit par une destruction de l'émail et de la dentine coronaire à partir du bord incisif ou des faces occlusales, soit par une localisation au collet formant un anneau et s'élargissant en « aile de papillon »

ou encore par une dyscoloration brune envahissant la surface vestibulaire de toutes les dents (14).

### **V.2.6 Sur les tissus parodontaux**

Le parodonte est plus vulnérable aux infections, en raison de la diminution de la vascularisation, de la diminution des activités de remodelage et d'une augmentation de l'accumulation de plaque due aux modifications quantitatives et qualitatives de la salive.

On peut voir des exacerbations aiguës de parodontites chroniques (13).

### **V.2.7 Sur le goût**

Le patient perd le goût au cours de l'irradiation. Dysgueusie voire agueusie sont observables et liées à la destruction directe des bourgeons du goût et/ou des fibres nerveuses qui y sont reliées. La dysgueusie apparaît dans la semaine qui suit l'irradiation et s'accroît durant les semaines suivantes de traitement. En général, le goût réapparaît environ deux mois après la fin de l'irradiation (13, 14).

## **V.3 Conséquences liées à la greffe de moelle hématopoïétique**

Au cours de la phase après la transplantation, le patient peut être atteint de la « maladie du greffon contre l'hôte » (ou graft versus host disease GVHD). Il s'agit d'une réaction immunologique complexe rencontrée lors d'une greffe de cellules immunocompétentes d'un individu à un hôte immunodéprimé exprimant des antigènes de transplantation différents du greffon (52, 65).

La réaction peut être immédiate, aiguë ou retardée et chronique (59).

La forme chronique peut faire suite à la forme aiguë ou apparaître de novo quelques mois après l'allogreffe de moelle.

Les symptômes cliniques se manifestent au niveau de la muqueuse buccale et des glandes salivaires et également au niveau digestif, hépatique, cutané.

Des symptômes surviennent chez près de 50 % des patients ayant subi une allogreffe de moelle osseuse (34).

Les modifications histologiques caractérisant la GVHD résultent de deux processus : - une réponse lymphoïde  
- une réaction agressive des lymphocytes entraînant des lésions épithéliales destructrices. Les muqueuses buccales font partie des zones cibles des ces lésions destructrices (65).

Les manifestations buccales peuvent être le premier signe d'une GVHD. Les lésions buccales peuvent se manifester sous la forme de desquamations relativement étendues des muqueuses, qui peuvent avoir comme conséquences la formation d'ulcérations.

L'épithélium buccal présente des foyers de nécrose thrombotique.



photo 25 : réaction du greffon contre l'hôte

La forme chronique apparaît en général à partir du 3<sup>ème</sup> mois ; on peut observer une atrophie généralisée et des modifications lichénoïdes des muqueuses, fréquentes au niveau de la langue, des gencives, de la face interne des joues. Ces modifications se présentent sous forme d'un réseau leucokératosique en feuilles de fougères, de nappes blanchâtres des muqueuses jugales et linguales, et de stries ou d'érosions douloureuses au niveau des lèvres.

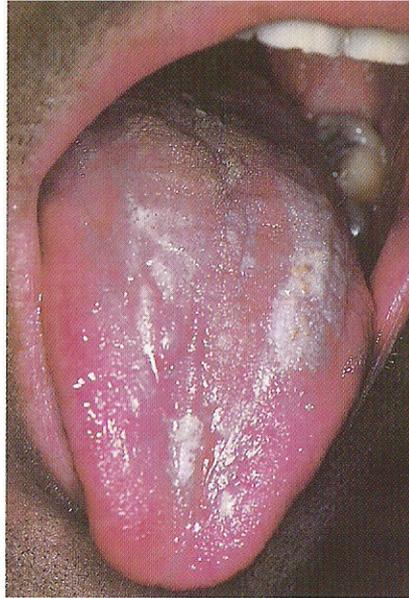


photo 26 : GVHD  
lichen plan de la langue



photo 27 : lichen en réseau

L'épithélium des glandes salivaires peut être touché par la « maladie du greffon contre l'hôte », ce qui entraîne un syndrome sec (Gougerot-Sjögren) (28, 34).

La glande parotide étant la glande salivaire la plus riche en lymphocytes, est atteinte plus précocement et plus intensément. A l'examen histologique, on observe un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire. Les acini sont atrophiés, l'épithélium des canaux efférents prolifère. La biopsie des glandes salivaires se fait par prélèvement au niveau de la face interne de la lèvre inférieure ; sous anesthésie locale, on recueille quatre à cinq glandes salivaires accessoires par incision muqueuse, fermée ensuite par deux points de suture.

Les glandes salivaires mineures sont altérées, les acini et les canaux excréteurs sont détruits. L'infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires accessoires est un indicateur de la sévérité de la GVHD chronique (28).

Ce conflit immunitaire entre greffon et greffé s'accompagne d'algies, de xérostomie et de plaques érythémateuses au niveau de la muqueuse buccale. La sévérité de l'atteinte muqueuse reflète la sévérité de l'atteinte systémique. L'expression de la GVHD serait également déclenchée par des processus inflammatoires chroniques. De plus, un état bucco-dentaire défavorable serait un facteur causal possible et aussi un facteur de persistance de l'affection d'où encore une fois l'importance d'un état bucco-dentaire le plus parfait possible (34).

Afin d'éviter la survenue des réactions de type GVHD, qui pourraient compromettre le succès au long cours d'une greffe de moelle osseuse, les patients reçoivent un traitement prophylactique composé en général de ciclosporine A (immunosuppresseur qui provoque une hyperplasie gingivale) et de méthotrexate qui a tendance à exacerber les altérations déjà existantes de la muqueuse (34).

#### **V.4 Conséquences d'un traitement par ciclosporine A**

La ciclosporine a est un agent fortement immunosuppresseur utilisé au long cours pour prévenir les rejet de greffes. Elle peut être responsable d'une hyperplasie gingivale qui apparaît trois à quatre mois après le début du traitement avec une intensité dépendant de la dose (85). Elle atteint préférentiellement les papilles interdentaires du secteur dentaire antérieur à la mandibule comme au maxillaire, qui sont de couleur rose pâle, de consistance ferme, indolores (8, 80). La gencive autour des molaires peut également être atteinte (65).



photo 28 : hypertrophie gingivale



photo 29 : hypertrophie gingivale

## **V.5 Lésions liées à la corticothérapie**

La corticothérapie à long terme peut entraîner une rétention hydrosodée liée à une activation de la pompe sodium/potassium, ceci engendre des oedèmes. Ainsi des bouffissures du visage et des lésions oedémateuses siègent au niveau des bords de la langue et de la face interne des joues, qui peuvent entraîner un aspect crénelé de la langue avec l’empreinte de chaque dent sur la langue et sur la muqueuse jugale (82).

Au niveau du canal de Sténon, l’œdème lui donne un aspect mamelonné, il peut être mordu ce qui peut faire croire à une lésion nécrotique (21).

Les corticoïdes entraînent une diminution de l’adhérence et du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, le pouvoir de phagocytose des macrophages est également altéré. L’activité anti-inflammatoire est donc associée à une activité immunodépressive ; de ce fait le patient est exposé à un risque d’infections bactériennes, virales ou fongiques notamment buccales.

## **VI CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES EN ODONTO-STOMATOLOGIE**

Le chirurgien-dentiste, dans son exercice quotidien, peut être confronté à diverses situations :

- le chirurgien-dentiste peut jouer un rôle dans le diagnostic d'une hémopathie maligne quand il est confronté à des lésions buccales suspectes. Il devra alors adresser le patient à son médecin traitant ou à un stomatologue.
- il peut procéder à la mise en état pré-thérapeutique de la cavité buccale d'un patient chez qui une hémopathie maligne a été diagnostiquée.
- le praticien doit également avertir l'hématologue des éventuelles lésions en rapport avec le traitement passé ou actuel.

### **VI.1 Rôle du chirurgien-dentiste dans le dépistage de la maladie.**

Il a une position privilégiée dans le diagnostic d'une hémopathie maligne qui se manifeste au niveau buccal car il doit connaître la normalité de la muqueuse buccale et des structures cervico-maxillo-faciales.

Un examen rapide des muqueuses buccales et des aires ganglionnaires lors de séances de soins dentaires, permet de déceler d'éventuelles lésions suspectes, dont il faut avertir le patient, sans toutefois l'alarmer (14).

Le chirurgien-dentiste doit savoir reconnaître d'éventuels signes évocateurs (hyperplasie gingivale, gingivite ulcéro-nécrotique, gingivorragies, pétéchies, ulcérations de la muqueuse, mobilité dentaire ou toute autre manifestation suspecte sans cause évidente), rester vigilant et adresser le patient à un médecin afin de réaliser des examens sanguins permettant d'orienter le diagnostic, de conclure à une éventuelle hémopathie maligne.

## **VI.2 Rôle du chirurgien-dentiste dans la prévention et le traitement des complications liées à la chimiothérapie**

### **VI.2.1 Les soins bucco-dentaires avant la chimiothérapie**

Ils visent d'une part à éliminer tout foyer infectieux bucco-dentaire d'origine odontologique (endodontique ou parodontal) qui risquerait d'être à l'origine de complications aiguës pendant la phase d'aplasie, d'autre part à supprimer les niches de rétention des germes pathogènes (34).

Les soins préventifs ont pour but de minimiser les risques d'infection qui pourraient survenir suite à la baisse des défenses immunitaires.

Avant la chimiothérapie, il est indispensable que le patient ait une bonne hygiène bucco-dentaire et le meilleur état bucco-dentaire possible. Ceci est d'autant plus indispensable que la chimiothérapie prévue est intensive et aplasante par exemple avant greffe de moelle hématopoïétique.

#### **VI.2.1.1 Prise de contact avec l'oncologue**

Il est primordial que l'odontologiste prenne contact avec l'oncologue afin de connaître :

- la nature exacte de l'hémopathie
- le traitement prévu
- le type d'agents cytotoxiques utilisés, les doses administrées, la planification des cures et le degré de l'immunosuppression pour évaluer le risque de complications buccales.

A cette occasion, le chirurgien-dentiste peut éventuellement informer l'oncologue de l'état bucco-dentaire du patient et des soins nécessaires.

La mise en état bucco-dentaire doit comporter (34, 56) :

- **un interrogatoire** : le chirurgien-dentiste doit questionner le patient sur ses habitudes alimentaires, son hygiène de vie, son hygiène bucco-dentaire.
- **un examen clinique intra-oral** : toute la cavité buccale doit être méticuleusement observée : examen des tissus mous, des arcades dentaires, sondage parodontal.

- **un examen clinique extra-oral** : la face, la tête et le cou doivent être inspectés à la recherche par exemple d'herpès, d'adénopathie.
- **un bilan radiologique** : comportant clichés rétro-alvéolaires et orthopantomogramme à la recherche de lésion périapicale, reprise de carie sous une restauration coronaire, poche parodontale, racine résiduelle...

### VI.2.1.2 Enseignement à l'hygiène

L'apprentissage et le maintien d'une hygiène bucco-dentaire optimale avant, pendant, après la chimiothérapie constitue la base de la prophylaxie des complications buccales.

Le praticien doit enseigner une technique de brossage adaptée et efficace pour réduire toute inflammation gingivale (42).

L'hygiène bucco-dentaire doit être extrêmement rigoureuse, la chimiothérapie pouvant entraîner une hyposialie, la plaque dentaire s'accumule au niveau de tissus dont la résistance est moindre.

On donnera au patient les recommandations suivantes :

- Brossage après chaque repas avec une brosse à dents souple et un dentifrice riche en fluor.

Il est impératif de vérifier la méthode de brossage du patient et de lui montrer les déficiences de sa technique de brossage.

Pour le brossage, le patient divise la bouche en trois secteurs sur chaque arcade : secteur molaires-prémolaires, un secteur allant de canine à canine.

Le brossage se fait secteur par secteur en vestibulaire et en lingual.

Pour les secteurs postérieurs, la brosse est placée horizontalement et orientée à 45° (les poils de la brosse à dents sont placés vers le haut pour l'arcade supérieure et vers le bas pour l'arcade inférieure).

Le patient exerce une pression sur la brosse à dents et lui transmet un mouvement de vibration en maintenant la pression.

Pour les secteurs canine à canine, la brosse à dents est placée verticalement et recouvre la gencive et la dent. En vestibulaire, une pression est exercée et un petit mouvement circulaire est effectué sur chaque dent. Toutes les dents de canine à canine sont brossées ainsi. Le même geste est effectué en lingual.

Concernant le brossage des faces triturantes, le nettoyage est automatique et souvent bien effectué depuis l'enfance (22).

- Le patient doit veiller aussi au brossage de la langue. En effet, la langue abrite une flore bactérienne importante, le brossage permet donc d'éliminer cette flore bactérienne qui peut servir de point de départ de la colonisation de différents sites de la cavité buccale (79).

- Le brossage pourra être complété par l'utilisation de brossettes interdentaires en cas de diastème et de fil dentaire en faisant attention à ne pas léser les papilles interdentaires.
- Des bains de bouche pluri-quotidiens, sans alcool (Paroex® par exemple) ou de solutions bicarbonatées sont utilisés, destinés à effectuer la lubrification des muqueuses, maintenir un pH proche de la neutralité et diminuer l'activité bactérienne (76).

### VI.2.1.3 Parodontologie

Le parodonte superficiel revêt une importance considérable en tant que porte d'entrée potentielle d'infections, notamment chez un sujet immunodéprimé (34).

Des exacerbations aiguës d'une parodontite chronique sont possibles, de plus les affections inflammatoires du parodonte marginal sont exacerbées en raison de l'hyperplasie gingivale causée par l'hémopathie.

En raison de l'importance de l'obtention d'une situation exempte d'inflammation des structures parodontales marginales pour la prévention de complications buccales au cours de la chimiothérapie ou dans le cas d'une greffe de moelle, il est indispensable d'éliminer tous les dépôts supra-gingivaux et sous-gingivaux. Un détartrage minutieux doit être entrepris, complété par un surfaçage éventuellement au niveau des poches parodontales. Un polissage des dents rigoureux doit accompagner le détartrage.

Un assainissement suffisant des lésions parodontales, soit par l'avulsion des dents concernées, soit par un traitement conservateur est essentiel.

Ne pas confondre les fausses poches parodontales existant en cas d'hyperplasie gingivale, qui sont des poches sans perte d'attache, avec les poches parodontales en rapport avec une maladie parodontale (perte osseuse).

En cas de fausses poches, le surfaçage radiculaire n'est pas indiqué.

### VI.2.1.4 Soins conservateurs

La réalisation de soins conservateurs avant chimiothérapie ne pose aucun problème particulier. C'est au contraire l'absence de soins qui risque de poser des problèmes par la suite. En effet, la chimiothérapie entraîne une sécheresse buccale responsable de modifications de la flore et du pH, ce qui favorise le développement des lésions carieuses.

Il est donc indispensable que le patient commence sa chimiothérapie avec un état dentaire correct afin d'éviter une dégradation ultérieure de sa denture à l'origine éventuellement de complications infectieuses.

Il convient de restaurer toutes les dents cariées sans atteinte pulpaire. Pour réduire les risques de rétention de plaque, on remplace les restaurations défectueuses débordantes (56).

#### VI.2.1.5 Elimination de foyers infectieux

Les défenses du patient vont être altérées pendant la chimiothérapie. Il faut donc éviter que la bouche ne devienne une porte d'entrée de l'infection et supprimer les foyers infectieux latents ou patents.

Les dents nécrosées et/ou présentant des lésions apicales sont des foyers potentiels d'infections. Ces dents doivent donc être traitées avant le début du traitement.

Concernant les dents traitées endodontiquement, cliniquement asymptomatiques, mais présentant un foyer infectieux visible radiologiquement, il est possible de reprendre le traitement endodontique et de les obturer de façon provisoire (hydroxyde de calcium). Si le foyer infectieux apical est trop volumineux, une extraction s'impose.

L'obturation définitive se fera après la normalisation des paramètres hématologiques (34, 56).

#### VI.2.1.6 Chirurgie

Les dents de sagesse présentant un risque de péricoronarite doivent être avulsées, de même que les dents compromises au niveau parodontal et/ou endodontique.

Il est nécessaire de terminer les extractions trois semaines avant la chimiothérapie afin d'assurer un délai de cicatrisation suffisant (34).

Selon Peterson, (1992) le taux limite de polynucléaires neutrophiles est de  $1\ 700/\text{mm}^3$  et de thrombocytes est de  $50\ 000/\text{mm}^3$  pour entreprendre des soins chirurgicaux sans couverture antibiotique systématique et sans administration de concentrés plaquettaires (34, 62).

#### VI.2.1.7 Elimination des facteurs irritatifs et/ou à l'origine de rétention de plaque

On effectue une correction des prothèses blessantes.

On vérifie les prothèses fixées et on dépose celles qui sont inadaptées.

On supprime les appareillages orthodontiques qui perturbent l'hygiène et blessent les muqueuses (56).

Il est donc nécessaire, avant toute chimiothérapie aplasante de traiter et d'éliminer dans la mesure du possible tout facteur dentaire ou parodontal susceptible de majorer les complications liées à la chimiothérapie. Bien sûr ceci se fait en étroite collaboration avec l'hématologue ou l'oncologue en fonction de l'état hématologique du patient.

## **VI.2.2 Les soins bucco-dentaires pendant la chimiothérapie**

Au cours de la chimiothérapie, des complications de type mucite, hémorragie, douleur, infection peuvent survenir. L'attitude thérapeutique dépend de deux risques majeurs : le risque hémorragique et le risque infectieux.

### **VI.2.2.1 La mucite**

Ces lésions inflammatoires sont douloureuses, souvent surinfectées et perturbent l'hygiène et l'alimentation.

L'utilisation de bains de bouche et le maintien d'une hygiène stricte préservent le milieu buccal et l'intégrité tissulaire.

Les bains de bouche contenant de l'alcool sont à proscrire en raison de leur caractère irritatif. On utilise des bains de bouche bicarbonatés ou sans alcool à base de chlorhexidine type Paroex® ou de la polyvidone iodée (Bétadine®) en bain de bouche.

Les patients doivent utiliser ces rinçages fréquemment pour nettoyer et lubrifier les tissus buccaux et diminuer les douleurs (56).

La prophylaxie des surinfections candidosiques est assurée par des bains de bouche alcalins associés à la prise d'amphotéricine B par voie buccale (73).

La dissémination des candidoses par déglutition peut être dramatique d'où l'intérêt de bains de bouche préventifs.

Exemple de bain de bouche :

- carbonate monosodique 1,4 pour mille      100 mL
- amphotéricine B suspension buvable      40 mL
- bain de bouche « du commerce »      75 mL
- xylocaïne à 5 % en cas de forte dysphagie      24 mL.

Pour ce type de préparation, il faut éviter les composants irritants (on préfère les bains de bouche sans alcool).

Autre exemple :

- carbonate monosodique 1,4 %      250 mL
- nystatine suspension buvable      1 à 3 flacons
- collargol 1 %                      1 cuillère à soupe.

Ce bain de bouche doit être conservé à l'abri de la lumière et a une durée courte avant péremption (une semaine) (56).

En cas de douleur vive, un gel anesthésique (xylocaïne) peut être utilisé (73).

Des antalgiques de niveau I, II ou morphiniques sont souvent nécessaires.

La consommation d'aliments acides, épicés ou trop durs est à éviter. La consommation d'alcool et de tabac doit être stoppée.

Les lésions dues à la mucite sont à surveiller en raison du risque de surinfection qu'elles représentent (56).

Pour les lésions dues au méthotrexate, en préventif, des comprimés d'acide folinique (Lederfoline®) 5 mg suffisent en général, sont prescrits durant la chimiothérapie (86). En curatif, une solution d'acide folinique (Lederfoline®) à raison d'une ampoule de 5 mg dans chaque bain de bouche, apporte une légère amélioration (58). Selon Roche, l'application topique d'acide folinique (1,5 mg dans 15 mL d'eau), trois fois par jour peut être bénéfique (73).

### VI.2.2.2 Hygiène bucco-dentaire

Les ulcérations buccales et les infections se développent moins dans une bouche saine que dans une bouche où l'hygiène bucco-dentaire est médiocre.

L'hygiène bucco-dentaire doit être maintenue à un niveau maximal.

Le contrôle de plaque se fait avec une brosse à dents ultra-souple (par exemple Inava 7/100) trempée dans le bain de bouche, changée toutes les semaines (56).

Cependant en cas de douleurs, de gingivorragies trop importantes, l'élimination de la plaque dentaire peut se faire à l'aide de petites éponges imbibées de chlorhexidine ou de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée) pour limiter le traumatisme des gencives.

### VI.2.2.3 Les prothèses dentaires

Les prothèses amovibles en résine sont des réservoirs à *Candida*, elles doivent donc être parfaitement désinfectées (42).

L'intrados et l'extrados de la prothèse sont brossés après chaque repas.

La prothèse est trempée quotidiennement dans une solution de chlorhexidine ou d'hexétidine pendant 15 minutes (15).

Les prothèses adjointes doivent être scrupuleusement vérifiées avant la cure de chimiothérapie. Cependant, même la meilleure des prothèses ne doit pas être portée trop longtemps durant la phase d'aplasie. En effet, la structure tissulaire est affaiblie, la prothèse devient irritante, risquant d'occasionner infections et hémorragies. Son port doit être limité au maximum et elle doit être scrupuleusement entretenue. Si la prothèse est blessante, il est impératif de la retoucher (56).

#### VI.2.2.4 Les gingivorragies

La prévention est la technique la plus efficace pour éviter les complications hémorragiques liées à l'inflammation. Ainsi une bonne hygiène buccale et l'élimination des traumatismes diminuent les risques en cas de thrombopénie.

Si le taux de plaquettes est inférieur à  $20\ 000/\text{mm}^3$ , des saignements spontanés peuvent se produire. Ils cessent le plus souvent par une compression à l'aide d'une compresse humide maintenue en compression avec ou sans eau oxygénée. Il est possible également de faire des bains de bouche d'acide tranexamique Exacyl® (ampoules de 10 mL).

Le risque hémorragique post-opératoire est important ; pour l'éviter, il faut éviter les actes en dessous d'un taux de plaquettes inférieur à  $80\ 000/\text{mm}^3$  (si acte en cabinet de ville).

On peut utiliser de la cellulose oxygénée régénérée (Surgicel®) ; il s'agit d'une gaze résorbable hémostatique. Il est conseillé d'appliquer des quantités minimales de Surgicel® sur les sites hémorragiques et de le maintenir fermement en place jusqu'à l'hémostase. Cependant, il faut éviter de l'appliquer au contact d'un tissu osseux insuffisamment irrigué car l'acidité du produit provoque un ralentissement de la formation du cal. La gaze forme au contact du sang une masse gélatineuse foncée contribuant en quelques minutes à l'arrêt du saignement. La résorption de la gaze est en général complète en 7 à 14 jours (1, 86).

#### VI.2.2.5 Les infections

##### VI.2.2.5.1 *Les infections bactériennes*

Elles sont les plus fréquentes, 90 % chez le malade cancéreux (56).

La prévention des infections muqueuses repose sur le maintien d'une flore buccale équilibrée et sur la minimisation des traumatismes.

La suppression de la plaque dentaire et du tartre ainsi que tous les moyens mis en œuvre pour obtenir une excellente hygiène bucco-dentaire ont pour but de diminuer la probabilité de développer une infection.

Dès qu'une infection muqueuse ou parodontale se développe, il faut instaurer un traitement antibiotique. Si l'infection nécessite un débridement local, il faut déterminer le nombre de leucocytes et de plaquettes. Un traitement peut débuter si :

- globules blancs  $> 1\ 700/\text{mm}^3$
- plaquettes  $> 80\ 000/\text{mm}^3$

Sinon, une antibiothérapie à large spectre doit être instituée jusqu'au retour de valeurs sanguines satisfaisantes avec si besoin utilisation de facteurs de croissance des granulocytes et/ou transfusion de concentrés plaquettaires en fonction du délai par rapport à la chimiothérapie aplasante (34, 56).

Les patients atteints d'hémopathie maligne sont des sujets à risque infectieux : on parle de risque A. Il s'agit d'un risque d'infection identifié localement et/ou de surinfection générale (septicémie). Ce risque concerne entre autres les sujets immunodéprimés (2).

Antibiothérapie curative systémique : une antibiothérapie est recommandée dans les pathologies suivantes : abcès périapical, nécrose pulpaire, les traumatismes alvéolo-dentaires compliqués, la péri coronarite, l'abcès parodontal, les cellulites, les ostéites, les stomatites bactériennes et les infections bactériennes des glandes salivaires.

L'intérêt d'une antibiothérapie n'est pas reconnu dans les pathologies suivantes : les pulpites, la gingivite chronique, les gingivites associées à la prise de médicaments ou à des maladies systémiques (2).

Choix des antibiotiques :

*Infections de sévérité moyenne (2) :*

En première intention sont recommandés les pénicillines A (amoxicilline, Clamoxyl® par exemple), les 5- nitro-imidazolés seuls (métronidazole, Flagyl® par exemple) ou associés aux macrolides (spiramycine et métronidazole, Birodogyl® par exemple).

En cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines, les macrolides (azithromycine, Zithromax® par exemple), les streptogramines (pristinamycine, Pyostacine®) et les lincosamides (clindamycine, Dalacine®, par exemple) sont indiqués.

L'association amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin®) est recommandée en deuxième intention.

L'utilisation des céphalosporines n'est pas recommandée.

### *Infections sévères (2) :*

En milieu spécialisé, les mêmes familles d'antibiotiques sont prescrites par voie parentérale avec des adaptations de posologie selon les foyers et l'état fonctionnel.

### Antibioprophylaxie

Le risque infectieux est présent au cours de tous les actes invasifs (avec risque de saignement). Une antibioprophylaxie est recommandée en cas d'actes à risque tels que les soins endodontiques et les actes chirurgicaux.

L'intérêt d'une antibioprophylaxie n'est pas reconnu au cours des anesthésies locales et des soins parodontaux non chirurgicaux (2).

#### VI.2.2.5.2 *Les infections fongiques*

Le traitement et la prévention des candidoses buccales sont essentiels car leur potentiel de dissémination rend le risque de septicémie très sérieux (56).

Le patient est immunodéprimé d'une part à cause de sa maladie, d'autre part à cause du traitement. La flore buccale est déséquilibrée.

Les candidoses sont des mycoses provoquées par des levures du genre *Candida*, champignons saprophytes qui colonisent les muqueuses de l'Homme (63).

L'infection est opportuniste et ne provient pas d'une contamination mais résulte du passage au parasitisme pathologique de levures saprophytes déjà présentes dans la cavité buccale et dans le tube digestif. L'infection est fonction des interactions complexes qui existent entre la pathogénicité de la levure et les mécanismes de défense de l'organisme.

### Traitement préventif

Il s'agit de supprimer les facteurs favorisants.

Il est possible d'agir sur des facteurs locaux favorisants (rétablissement d'une hygiène bucco-dentaire correcte, brossage des prothèses dentaires, compensation d'une xérostomie), faute de pouvoir intervenir facilement sur les facteurs généraux favorisants (outre l'immunodépression acquise, une hyperglycémie, une corticothérapie, une antibiothérapie...) (46).

### Traitement curatif

En cas de candidose aiguë, le traitement topique local pendant une à deux semaines, souvent associé à un traitement général de courte durée est

généralement suffisant, et il suffit de le reprendre lors des récurrences (qui sont quasi-inévitables) (37).

En cas de candidose chronique, il est nécessaire d'utiliser un traitement général prolongé (deux à trois semaines) avec éventuellement une posologie plus élevée, d'identifier avec précision l'espèce de *Candida* en cause et de demander un antifongogramme. L'amphotéricine B est la référence pour le traitement des mycoses graves, la majorité des champignons pathogènes y est sensible. La plupart des champignons sont sensibles au kétoconazole. Concernant le fluconazole, de rares souches de *Candida albicans* sont résistantes. Néanmoins, en cas d'utilisation prolongée, la sélection de mutants est favorisée. Il existe une résistance naturelle de *Candida krusei*. Le miconazole est actif en particulier sur les *Candida* (86).

La durée du traitement est fonction du pronostic de réversibilité/irréversibilité de l'immunodépression. L'association d'un traitement local à un traitement général de fond est indispensable (12).

La réinfestation à partir de l'œsophage peut être favorisée par un reflux gastro-œsophagien même asymptomatique, ce qui nécessite un traitement général (forme galénique systémique et non topique).

#### - *Traitement topique local*

L'efficacité d'un traitement topique passe par un temps de contact suffisant : il est conseillé de le faire après les repas, après le brossage des dents et rinçage de la bouche. Il s'agit de conserver une solution dans la bouche le plus longtemps possible, au moins trois minutes (suspensions buvables de nystatine (Mycostatine®) ou d'amphotéricine B (Fungizone®)) puis de l'avaler, ce qui agit sur le *Candida* au niveau de la cavité buccale et de l'oropharynx puis au niveau du tube digestif. La durée du traitement est de trois semaines (12). Des antiseptiques tels que la chlorhexidine sont efficaces sur les *Candida* mais sont irritants et colorent la muqueuse et les dents en utilisation prolongée. On utilise donc le plus souvent, sous forme de suspension, soit la nystatine, soit l'amphotéricine B ou les mêmes produits sous forme de pommade (trois à quatre applications par jour) sur les commissures labiales. On peut utiliser aussi du miconazole (Daktarin®) en gel buccal (12, 46).

Des préparations sont habituellement réalisées pour le traitement local des candidoses : association d'un antifongique (Fungizone®, un flacon), d'un antiseptique (Eludril®, un flacon), d'une solution alcalinisante (Bicarbonate de sodium® à 14 pour mille) avec durée de péremption d'une semaine (56, 80).

L'antifongique est utilisable dans un but curatif mais aussi préventif quand une infection est à craindre (63).

La durée du traitement varie selon l'évolution clinique et les résultats des contrôles mycologiques.

### - Traitement général

Le traitement par voie générale est choisi en deuxième intention, en cas d'inefficacité du traitement local, de récurrences ou de faible observance (mauvais goût).

On peut utiliser le kétoconazole (Nizoral®, comprimé 200 mg /j, à prendre au milieu des repas ou suspension buvable, une cuillère à café par jour). Mais ce médicament a une toxicité hépatique, rénale et hématologique. Penser aux interactions médicamenteuses.

Le fluconazole (Triflucan® 50, une à deux gélules par jour pendant quinze jours minimum ou Triflucan® 200, une à deux gélules par jour si risque de dissémination) par contre est très bien toléré (12).

Le miconazole (Daktarin®, comprimé 125 mg, six à huit fois par jour pendant quinze jours au moins) peut être utilisé de même que le kétoconazole dans la prophylaxie des candidoses oropharyngées chez l'immunodéprimé.

#### VI.2.2.5.3 Les infections virales

Elles sont caractérisées par leur fréquence et leur gravité lors des immuno-dépressements.

Elles sont de type herpétique ou à cytomégalovirus et sont très fréquentes (56). Les lésions sont très douloureuses et peuvent être surinfectées par le *Candida*.

Antiviraux locaux :

L'utilisation topique d'aciclovir (Zovirax® crème dermique 2 g) sur les lésions six à sept fois par jour donne de bons résultats (86).

Traitement général :

La principale indication des antiviraux généraux est la prévention des récurrences notamment chez l'immunodéprimé (37).

L'utilisation d'aciclovir (Zovirax®) est le principal agent antiherpétique car il empêche la multiplication virale de façon sélective sans entraîner d'effets secondaires importants. Au cours des aplasies médullaires et des greffes de moelle, le Zovirax® est habituellement prescrit en comprimé de 200 mg à raison de quatre comprimés par jour pendant 6 à 9 mois en prévention de la survenue de réactivations herpétiques. Le valaciclovir (Zelitrex®) peut aussi être utilisé.

Le foscarnet (Foscavir®) et le ganciclovir (Cymévan®), utilisés en intraveineux ne sont indiqués que dans les formes graves résistant à l'aciclovir (37). Il faut prendre garde aux toxicités rénales et hépatiques qui peuvent s'ajouter aux toxicités propres des chimiothérapies.

### VI.2.2.6 Les problèmes dentaires

Les soins dentaires, faute de temps et de motivation du patient, ne peuvent pas toujours être réalisés avant la chimiothérapie. En général, il n'est pas indiqué de réaliser les soins exposant à un risque hémorragique ou infectieux au cabinet dentaire lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à  $80\ 000/\text{mm}^3$  et de leucocytes inférieur à  $1\ 700/\text{mm}^3$ .

Des soins a minima et temporaires peuvent être envisagés : nettoyage d'une lésion carieuse, si atteinte pulpaire, mise en place d'un pansement calmant...

Si une extraction dentaire est absolument nécessaire, se mettre en relation avec le chimiothérapeute ou l'hématologue.

Une numération formule sanguine est indispensable.

Les valeurs minimales requises sont :

Globules blancs :  $1\ 700/\text{mm}^3$

Plaquettes :  $80\ 000/\text{mm}^3$

L'avulsion en cours de chimiothérapie est un acte exceptionnel et doit se faire en milieu hospitalier sous couvert de transfusions plaquettaires.

La réalisation de sutures permet une fermeture primaire de la plaie. Il est possible d'utiliser des agents hémostatiques locaux résorbables (Surgicel® ou Gingistat® par exemple) (1).

### VI.2.2.7 Le risque d'infection focale

L'infection focale peut être définie comme le processus infectieux à l'origine d'infection secondaire à distance. Suite à une introduction spontanée accidentelle ou iatrogène des bactéries dans la circulation sanguine, les germes peuvent se fixer à un corps étranger à l'organisme. La bactériémie est la cause de ce processus (70).

Les foyers infectieux dentaires peuvent être à l'origine de manifestations à distance, loin du foyer initial avec lequel ils ne présentent aucun lien évident de contiguïté.

Certaines pathologies néoplasiques sont prises en charge par une chimiothérapie intraveineuse (diffusion des médicaments plus rapide par le flux sanguin, médicaments dont la toxicité directe diminue quand le produit est dilué dans le sang...). Pour ce mode de traitement, il existe des systèmes avec chambre implantable qui permettent l'injection en veine profonde dans de bonnes

conditions de sécurité et de commodité pour le personnel soignant et plus de confort pour le malade (23).

Une prophylaxie anti-infectieuse lors de tout acte sanglant doit être envisagée chez les patients porteurs de chambre implantables pour éviter le risque de contamination bactérienne par essaimage. La recherche et l'éradication de foyers infectieux sont primordiales avant pose de chambre pour éviter tout risque d'infection à ce niveau (29). Si une infection se greffe sur une chambre implantable, il est très difficile de l'éradiquer. Il est parfois nécessaire de la retirer pour obtenir la guérison de l'infection outre l'antibiothérapie ciblée.

La mise en état bucco-dentaire, si elle est possible, avant chimiothérapie est primordiale dans la mesure où durant la période d'aplasie médullaire (au cas où le traitement de l'hémopathie le nécessite), les soins qui seraient éventuellement à faire posent beaucoup plus de problèmes.

Le malade en traitement par chimiothérapie est un patient à risque très élevé, chez lequel l'odontologiste joue un rôle prophylactique très important en ayant supprimé préalablement toute source d'infection.

Durant la phase d'aplasie profonde, l'état hématologique rend tout soin dentaire dangereux et impossible car susceptible de provoquer une hémorragie et/ou une bactériémie. Il est donc impératif de temporiser jusqu'à la remontée du taux des éléments figurés du sang.

### **VI.2.3 Après la chimiothérapie**

Lorsque les valeurs sanguines sont devenues normales ; le praticien en profite pour traiter d'éventuelles complications infectieuses survenues durant la cure de chimiothérapie et pour terminer les soins qui n'auraient pu l'être.

Une réévaluation bucco-dentaire post-chimiothérapique doit être entreprise, notamment chez les patients qui n'ont pu maintenir un niveau d'hygiène suffisant.

Les soins qui n'avaient pu être réalisés avant ou pendant la chimiothérapie en raison du statut immunitaire du patient sont réalisés.

Il est essentiel de prendre en compte les valeurs sanguines avant d'entreprendre tout acte, les patients greffés et ceux atteints de maladie de Hodgkin conservent en effet une certaine immunodépression pendant plusieurs mois (15).

Le patient devra être revu régulièrement en consultation pour contrôle, détartrage et remotivation à l'hygiène.

## Traitement de l'hyposialie

Des mesures préventives et symptomatiques, fondées sur des traitements locaux, sont utiles.

L'hygiène dentaire doit être rigoureuse.

Le patient doit stimuler mécaniquement la sécrétion salivaire pendant les repas en augmentant la mastication ; en dehors des repas, le patient peut mâcher des chewing-gums sans sucre, sucer des bonbons acidulés (37, 81).

Il est important également d'hydrater l'organisme (boire au moins 1,5 L d'eau par jour). Pour l'hydratation locale, le malade doit avoir vers lui constamment un brumisateur d'eau minérale à utiliser de façon pluri-quotidienne sans modération. La sécheresse buccale constitue le lit des candidoses.

Pour augmenter le pH buccal, éviter toute alimentation acide, faire des bains de bouche bicarbonatés.

Des substituts salivaires peuvent être utilisés (Artisial® sous forme de spray, BioXtra® sous forme de gel). Le spray est utilisé sous forme d'une double pulvérisation avant et après chaque repas, ainsi que le matin au lever et le soir au coucher. Le gel peut être appliqué au moins trois fois par jour (37, 80).

## **VI.3 Conduite à tenir face à un traitement par radiothérapie**

La radiothérapie tient une place importante dans le traitement des hémopathies malignes et notamment des lymphomes malins.

Une des préoccupations du chirurgien-dentiste est la prévention de l'ostéoradionécrose qui est une ostéite secondaire à une irradiation cervico-faciale ; elle survient uniquement en territoire osseux irradié et est déclenchée par un traumatisme local : extraction, blessure gingivale, plaie muqueuse.

Concernant le traitement des hémopathies malignes, la survenue d'ostéoradionécrose n'est pas à craindre car les os maxillaires ne sont pas irradiés directement. Les adénopathies cervicales sont traitées par la chimiothérapie. En cas d'adénopathie volumineuse gênante, la chirurgie d'exérèse est indiquée.

C'est surtout la préservation d'un capital dentaire fonctionnel qui anime la conduite à tenir odontologique.

### **VI.3.1 Avant la radiothérapie**

Cette étape est effectuée en étroite collaboration entre le chirurgien-dentiste et le radiothérapeute.

#### **VI.3.1.1 Examen bucco-dentaire**

Le chirurgien-dentiste doit effectuer un examen bucco-dentaire complet. L'examen clinique permet d'apprécier : - l'état de la denture  
- l'état parodontal.

L'examen radiologique : on réalise systématiquement un radiographie panoramique qui complète l'examen clinique en renseignant sur la présence de dents incluses, de racines résiduelles, de foyers infectieux apicaux et sur la qualité des traitements radiculaires.

Des radiographies rétro-alvéolaires permettent d'affiner l'examen radiologique.

Seules les dents jugées saines ou traitées au préalable seront conservées. Les dents délabrées, présentant des foyers infectieux apicaux ou parodontaux, les dents qui constituent une source de traumatisme pour les muqueuses linguales ou labio-jugales en regard, les dents en désinclusion doivent être extraites préalablement.

L'avulsion des dents incluses est discutable en fonction de la profondeur d'inclusion, du délai de cicatrisation et de l'urgence à commencer une radiothérapie. En général, les dents asymptomatiques et profondément incluses sont laissées en place.

#### **VI.3.1.2 Champs d'irradiation**

La prise de contact avec le radiothérapeute permet de savoir précisément quels sont le champ et les doses d'irradiation, ce qui permet de juger le risque de survenue de complications dentaires et osseuses.

Dans le champ d'irradiation, ne sont conservées en prophylaxie que les dents en parfait état. A distance de l'irradiation, en curatif, des traitements endodontiques spécifiques (obturation avec un monocône scellé sans dépassement apical) sous couvert d'antibioprofylaxie sont parfois préférables à des avulsions.

Hors des champs d'irradiation une attitude plus conservatrice peut être envisagée car une avulsion n'entraîne pas d'ostéoradionécrose dans les territoires non irradiés.

A partir de 50 Gy, le risque de développer une ostéoradionécrose augmente (56).

Il est indispensable de bien informer le patient des risques liés à la radiothérapie et d'évaluer son degré de coopération pour avoir une excellente hygiène bucco-dentaire.

### VI.3.1.3 Les avulsions

Les avulsions doivent être réalisées le plus tôt possible en limitant le traumatisme opératoire.

Les techniques d'anesthésies sont classiques (injection lente, un mL par minute, fractionner l'injection pour surveiller les signes d'un éventuel effet délétère). Il faut proscrire les anesthésies intra-septales (risque de nécrose osseuse secondaire). Les vasoconstricteurs peuvent être utilisés sauf contre-indication générale. Les vasoconstricteurs ne sont pas indispensables mais présentent des avantages : augmentation de la durée et de la profondeur de l'anesthésie. Il est conseillé d'effectuer une désinfection du site d'injection et de procéder à une analgésie de surface (Topex® par exemple) et d'utiliser de l'articaine avec de l'adrénaline (36).

L'os alvéolaire est régularisé à la pince gouge et à la fraise à os irriguée, il faut éviter toute épine osseuse irritative. Il faut juger de la qualité du saignement osseux pour la cicatrisation (14).

Des sutures hermétiques si possible sont effectuées, les lambeaux ne sont pas forcés.

Le délai de cicatrisation varie selon les suites opératoires et les réponses tissulaires du patient.

Le délai minimal entre la fin des extractions et le début de la radiothérapie est de 15 jours. Il faut être intransigeant vis-à-vis de ce délai.

### VI.3.2 Pendant l'irradiation

Durant cette période le rôle du chirurgien-dentiste consiste à soulager le patient et à le motiver pour conserver une hygiène bucco-dentaire correcte.

Pour lutter contre la douleur, il faut prescrire au patient des badigeonnages à la xylocaïne visqueuse et des bains de bouche non agressifs (sans alcool) très fréquents.

Les antalgiques sont également très efficaces.

Les infections seront traitées par des antibiotiques ou des antifongiques selon leur nature.

Les prothèses adjointes doivent être portées avec parcimonie possible car elles risquent de provoquer des lésions muqueuses et des surinfections.

### **VI.3.3 Après radiothérapie**

#### **VI.3.3.1 Surveillance bucco-dentaire**

Le patient doit maintenir une hygiène bucco-dentaire rigoureuse.

Le praticien encourage le patient, une fois l'irradiation terminée, à poursuivre son traitement fluoré.

2

#### **VI.3.3.2 Le déficit salivaire**

Les modifications quantitative et qualitative de la salive après irradiation varient selon les doses d'irradiation : plus elles sont importantes, plus le patient risque d'avoir des troubles importants. De plus des facteurs individuels tels que l'âge, la prise de médicaments, etc... influent sur l'importance de l'hyposialie.

Une amélioration est ressentie en général dans les huit à douze mois suivant l'irradiation, cependant la salive reste différente de la salive normale.

L'hyposialie et les difficultés fonctionnelles qu'elle entraîne (élocution, déglutition) sont difficiles à vivre par les patients (81).

Il n'existe pas vraiment de moyens efficaces pour humidifier la bouche, les substituts salivaires ou les sialogogues donnent des résultats variables.

Dans les hyposialies postradiques, les traitements sialogogues sont décevants (lorsque le parenchyme glandulaire est détruit). La prescription de médicaments peut cependant être tentée par exemple l'anétholtrithione : Sulfarlem S 25® (comprimé 25 mg, un comprimé, trois fois par jour, avant les principaux repas), le pilocarpus Jaborandi (Teinture mère de Jaborandi®, 30 gouttes, trois fois par jour) (37, 80).

#### **VI.3.3.3 La fluoroprophylaxie**

Des modifications qualitatives et quantitatives de la salive, réversibles toutefois, sont à l'origine de caries post-radiques. La radiothérapie par irradiation corporelle totale provoque une réduction considérable du flux salivaire, de plus de la moitié. Cette salive est visqueuse, filante et adhère plus

aux tissus dentaires. Après irradiation corporelle totale, on peut s'attendre à une restitution presque complète de la fonction des glandes salivaires. Toutefois le délai nécessaire à la récupération des structures et des fonctions et des structures sécrétoires des glandes salivaires peut dans certains cas dépasser cinq ans (34). Au cours de ce laps de temps, une destruction carieuse étendue peut avoir lieu puisque la cavité buccale a pu être colonisée par une flore bactérienne cariogène. Il est difficile d'agir sur la sécrétion salivaire elle-même c'est pourquoi on agit sur les dents. Le but est de renforcer l'émail grâce au fluor ; l'hydroxyapatite est transformée en fluoro-apatite qui est beaucoup plus résistante à l'attaque carieuse. Cette transformation est réversible, c'est pourquoi un traitement quotidien est nécessaire (34, 39).

Le fluor sous forme de gel très concentré (Fluogel®) est placé dans une gouttière de fluoration, confectionnée sur mesure et thermoformée, au rythme d'une application journalière de cinq minutes, ce qui sature la dent en fluor (56).

#### VI.3.3.4 Le goût

La dysgueusie est le plus souvent temporaire. Elle débute une semaine après le début de la radiothérapie pour des doses entre 20 et 40 Gy et disparaît en général dans les deux mois qui suivent le traitement. Elle est liée à la xérostomie (14).

#### VI.3.3.5 Les soins conservateurs

Les soins conservateurs sont réalisés de la même façon que chez un patient sain.

Il n'y a aucune contre-indication particulière, il s'agit de faire des obturations convenables, bien ajustées au niveau cervical de la dent, assurant un bon point de contact et polies.

Le matériau de choix est le ciment verre ionomère car il relargue du fluor permettant une reminéralisation. Il est autopolymérisable, il possède donc une adhésion vraie ce qui est aussi un avantage. De plus, comme les caries en aile de papillon sont juxta voire sous-gingivales, le ciment verre ionomère est préférable aux composites.

### VI.3.3.6 Avulsions

En dehors des champs d'irradiation, il n'y a aucun risque à pratiquer des extractions.

Dans les champs d'irradiation, et surtout si la dose est supérieure à 50 Gy, le potentiel de réparation et la vascularisation osseuses sont diminués, ceci constitue un risque majeur d'ostéoradionécrose.

# CONCLUSION

Nous avons donc vu qu'il existe de nombreuses manifestations buccales liées aux différents types d'hémopathies malignes mais aussi aux traitements que ce soit la chimiothérapie, la radiothérapie ou encore les greffes de moelle hématopoïétique.

Les manifestations buccales sont dues au syndrome de prolifération cellulaire en rapport avec la maladie et au syndrome d'insuffisance médullaire qui est lié non seulement à l'hémopathie maligne mais aussi à l'immunodépression due à la maladie et à son traitement. Les défenses immunitaires du patient sont par conséquent fortement amoindries à cause de la pathologie et du traitement.

Les traitements préventifs et curatifs des lésions buccales n'ont pas d'efficacité indiscutable, néanmoins une prise en charge thérapeutique préventive (mise en état de la cavité buccale, brossage, bains de bouche...) permet de diminuer l'intensité et la durée des lésions et d'éviter des infections locales et générales à partir de foyers infectieux bucco-dentaires.

Les affections hématologiques s'accompagnent de signes buccaux, qui ne sont pas forcément précurseurs. Mais en cas de lésion suspecte le chirurgien-dentiste ne doit pas hésiter à adresser le patient ; plus le dépistage est précoce, plus le traitement peut être institué rapidement. Un bon pronostic dépend d'un dépistage précoce et d'une prise en charge thérapeutique rapide.

La communication entre les différents acteurs de santé prenant en charge le patient est primordiale. On voit par exemple qu'en cas d'ulcération de la lèvre inférieure, le traitement par chimiothérapie doit être revu puisque ce type de lésion annonce des complications digestives.

Le chirurgien-dentiste intervient afin d'éviter des accidents infectieux d'origine dentaire durant les cures aplasiantes et afin de réduire les conséquences bucco-dentaires des traitements.

La prise en charge de la cavité buccale, que ce soit les dents ou les tissus muqueux, est fondamentale. Les thérapeutiques engendrent des complications néfastes qui peuvent aller jusqu'à la perte des dents, c'est pourquoi ces malades devraient être suivis sur le plan odonto-stomatologique de façon rigoureuse afin d'éviter ces complications. On sait le rôle important des dents au niveau de la vie relationnelle, le contact avec l'entourage joue avec le moral ; les dents permettent de s'alimenter correctement, or l'alimentation est importante au cours et au décours de ces maladies.

Les gouttières de fluoration sont souvent utilisées en cas d'irradiation au niveau de la cavité buccale. On cherche à éviter ainsi tout risque de délabrement dentaire qui pourrait mener à une extraction ; or en territoire irradié, à partir de 50 Gy, toute plaie de la muqueuse constitue un risque d'ostéoradionécrose. En

cas d'hémopathie maligne, l'ostéoradionécrose n'est pas à craindre cependant le développement de caries liées à l'hyposialie secondaire à la chimiothérapie est un risque non négligeable, il serait donc utile d'instaurer la fluoroprophyllaxie en cas de chimiothérapie ce qui n'est pas fait actuellement. Il serait intéressant d'évaluer l'impact d'une fluoroprophyllaxie en cas de chimiothérapie pour éviter les conséquences dentaires de l'hyposialie secondaire à ce traitement.

REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. ABELLI A et MENARD P.**  
Traitement préventif et curatif des hémorragies opératoires.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22090G10, 1998, **13**.
- 2. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.**  
Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie.  
Recommandations.  
Méd Buccale Chir Buccale 2003;**9**(1):49-55.
- 3. AMIEL JL et ROUESSE J.**  
Cancérologie. 2<sup>ème</sup> ed.  
Paris : Masson, 1984.
- 4. AUCLERC G et KHAYAT D.**  
Révision accélérée en hématologie. 2<sup>ème</sup> ed.  
Paris : Maloine, 1990.
- 5. AURIOL M et LE CHARPENTIER Y.**  
Pathologie non tumorale des glandes salivaires.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22057B10, 2001, **9**.
- 6. BADUER F.**  
Aspects cliniques des leucémies aiguës.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13018E10, 2002, **8**.
- 7. BASTIE J.N.**  
Hématologie - Conférence Hippocrate.  
Paris : Servier, 1999.
- 8. BEN SLAMA L.**  
Panorama des principales affections de la muqueuse buccale.  
Paris : Aventis, 2003.
- 9. BERCY et TENENBAUM.**  
Parodontologie du diagnostic à la pratique.  
Paris : De Boeck Université, 1996.
- 10. BERNARD J, LEVY JP et VARET B.**  
Abrégés Hématologie. 7<sup>ème</sup> ed.  
Paris : Flammarion, 1990.

- 11. BEZEAUD A.**  
Physiologie de la coagulation.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13019A20, 2001, 7.
- 12. BONNEFOY C, DEBOISE A et CUSSON C.**  
Les candidoses oro-pharyngées : conduite à tenir.  
Actual Odontostomatol (Paris), 1997;200:679-700.
- 13. BORNSTEIN M, FILIPPI A et BOSER D.**  
Radiothérapie de la région cervico-faciale: conséquences intra-orales précoces et tardives.  
Inf Dent 2001;**83**(34): 2715-2732 .
- 14. BOROWSKI B.**  
Les soins bucco-dentaires du malade cancéreux.  
Paris : Masson, 1986.
- 15. BOROWSKI B.**  
Soins dentaires et chimiothérapies aplasiantes : conseils pratiques.  
Chir Dent Fr 2002;**72**(1065):103-105.
- 16. BOUZIANE A, BENRACHADI L, ENNIBI OK et coll.**  
Maladies hématologiques : manifestations parodontales et prise en charge.  
Rev Odontostomatol 2002;**31**:299-320.
- 17. BRETON-GORIUS J, REYES F, ROCHANT H et coll.**  
L'hématologie de Bernard Dreyfus.  
Paris : Flammarion, 1992.
- 18. BRIERE J, PEYNAUD-DEBAYLE E, GUILMIN F et KILADJIAN JJ.**  
Polyglobulies primitives.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13006L10, 1998, 17.
- 19. BROUET JC.**  
Leucémies lymphoïdes chroniques.  
Rev Prat 2001;**51**(20):2231-2234.
- 20. CANTALOUBE D, BELLAVOIR A, RIVES JM et PASTUREL A.**  
Lymphome de Burkitt africain.  
Encycl méd Chir (Paris), Stomatologie, 22050T10, 1990, 24.

**21. CHAPUT A.**

Les manifestations buccales des maladies de la série blanche.  
Rev Fr Odontostomatol 1963;3:324-333.

**22. CHARON J, JOACHIM F et SANDELE P.**

Parodontie clinique moderne, de la littérature à la réalité.  
Paris : CdP, 1995.

**23. CHAUVERGNE J et HOERNI B.**

Chimiothérapie anticancéreuse.  
Paris : Masson, 1998.

**24. CORNEBISE C, BUSSEL B, COUTURIER D et coll.**

Pathologie médicale et odontologie.  
Paris : Masson, 1985.

**25. DECHAUME M, GRELLET M, LAUDENBACH P et PAYEN J.**

Précis de stomatologie. 5<sup>ème</sup> ed.  
Paris : Masson, 1980.

**26. DE LABROUHE C, FAVRE E et BERTRAND JC.**

Adénopathies cervicofaciales.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22037P10, 2000, **10**.

**27. DELAMARE J, DELAMARE F, GELIS-MALVILLE E et coll.**

Dictionnaire des termes de médecine. 24<sup>ème</sup> ed.  
Paris : Maloine, 1997.

**28. DHEDIN N et VERNANT JP.**

Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies malignes et les aplasies médullaires : réalisation et complications.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13061A10, 2002, **17**.

**29. DONAZZAN M.**

Foyers infectieux dentaires et complications  
Encycl Méd Chir (Paris), Médecine Akos, 71105, 1998, **8**.

**30. EON B, CLAVIER J, LIMBOUR P et DE MELLO G.**

L'étiopathogénie de l'ORN mandibulaire : mise au point.  
Med Buccale Chir Buccale 2001;7(2):69-78.

- 31. FACON T, YAKOUB-AGHA I et LELEU X.**  
Myélome multiple.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13014E10, 2003, **15**.
- 32. FERMAND JP.**  
Macroglobunémie de Waldenström.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13013E10, 1992, **15**.
- 33. FERME C et REMAN O.**  
Lymphome de Hodgkin de l'adulte.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13016A05, 2004, **11**.
- 34. FOLWACZNY M et HICKEL R.**  
Aspects de la prise en charge médico-dentaire des patients immunosupprimés.  
Inf Dent 2002;**84**(39):3006-3027.
- 35. GARBAN F, ZELEK L et SOTTO JJ.**  
Guide pratique des hémopathies malignes.  
Paris : Masson, 2001.
- 36. GAUDY JF et ARRETO CD.**  
Manuel d'analgésie en odonto-stomatologie.  
Paris : Masson, 1999.
- 37. GAUZERAN D.**  
Les candidoses buccales.  
Quotidien Médecin 2001;6983:1-8.
- 38. GIRARD P, TUBIANA M et AMIEL JL.**  
Cancérologie.  
In: GIRARD P, PENNE G, MISSIKA P, eds. Médecine et chirurgie dentaire, problèmes médicaux en pratique quotidienne.  
Paris : CdP, 1988.
- 39. GERY B, BRUNE D et BARELLIER P.**  
Radiothérapie des cancers de la cavité buccale.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22065D10, 1999, **11**.
- 40. GORIN NC, PHILIP T et SYMANN M.**  
Manuel pratique d'hémato-cancérologie et de chimiothérapie.  
Paris : Frison-Roche, 1996.

- 41. GUGGENHEIMER J, VERBIN R, APPEL BN et SCHMUT J.**  
Clinicopathological effects of cancer chemotherapy agents on human buccal mucosa.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977;**44**:58-63.
- 42. GUICHARD M et PLANCHAND PO.**  
Conduite à tenir chez le patient sous chimiothérapie anti-cancéreuse.  
Cah ADF 1999;**2**(4):10-17.
- 43. GUILBERT F.**  
La pathologie buccale.  
Impact Méd 1998;**413**:1-22.
- 44. HARRISON TR, ISSELBACHER KJ, BRAUNWALD E et coll.**  
Médecine interne. 13<sup>ème</sup> ed. Tome 1.  
Paris : 1995:290-323.
- 45. HERVE P, PLOUVIER E, TIBERGHIE P et CAHN JY.**  
Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en hématologie.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13060A10, 1998, **8**.
- 46. KUFFER R et BADILLET G.**  
Mycoses buccofaciales.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22045M10, 1995, **30**.
- 47. LASKARIS G.**  
Atlas des maladies buccales.  
Paris : Flammarion, 1989.
- 48. LE BRETON G.**  
Traité de sémiologie et clinique odonto-stomatologique.  
Paris : CdP, 1997.
- 49. LE CHARPENTIER Y et AURIOL M.**  
Histologie bucco-dentaire et maxillo-faciale.  
Paris : Masson, 1997.
- 50. LESCLOUS P, LEHERPEUR M et MAMAN L.**  
Hématologie et odontologie.  
Chir Dent Fr 1992;**62**(614):15-20.

- 51. LIU RS, LIU HC, BU JQ, D SN.**  
Burkitt's lymphoma presenting with jaw lesions.  
J Periodontol 2000;**71**: 646-649.
- 52. Mc KENNA S.**  
Leukemia.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;**89**:137-139.
- 53. MADRID C, COURTOIS B et VIRONNEAU M.**  
Emploi des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie. Recommandations.  
Méd Buc Chir Buc 2003;**9**(2):65-94.
- 54. MAHON FX et REIFFERS J.**  
Leucémie myéloïde chronique.  
Rev Prat 1996;**46**(18):2231-2234.
- 55. MAHON FX, REIFFERS J et CHAHINE H.**  
Leucémie myéloïde chronique.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13011B10, 1999, **12**.
- 56. MAIRE F.**  
Standards, Options et Recommandations pour une bonne pratique  
odontologique en cancérologie.  
Bull Cancer 1999;**86**:4-62.
- 57. MALCOLM A LYNCH, VERNON J BRIGHTMAN, MARTIN S  
GREENBERG**  
Burket's Oral medicine Diagnosis and treatment. 9<sup>th</sup> ed.  
Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- 58. MARIE JP, BOUTER A et FISCHER JM.**  
Lésions bucco-dentaires et hémopathies malignes.  
Actual Odontostomatol (Paris) 1984;146:217-229.
- 59. MARTY M, GIRARD P et BOIRON M.**  
Hématologie.  
In : GIRARD P, PENNE G, MISSIKA P, eds. Médecine et chirurgie dentaire,  
problèmes médicaux en pratique quotidienne.  
Paris : CdP, 1988:211-296.

**60. MAXWELL M WINTROBE.**

Hématologie clinique.  
Padoue: Piccin, 1990.

**61. PECONTAL N et PECONTAL JM.**

Chimiothérapie et complications buccales.  
Chir Dent Fr 1992;62(628): 85-89.

**62. PETERSON DE et D'AMBROSIO JA.**

Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of non surgical cancer therapies.  
Dent Clin North Am 1992;36(4):945-966.

**63. PIETTE E.**

Pathologie cutanéomuqueuse.  
In : PIETTE E, REYCHLER H, eds. Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale.  
Paris : De Boeck Université, 1991.

**64. PIGNEUX A et MARIT G.**

Leucémie aiguë myéloblastique.  
Rev Prat 2002;52(3):327-331.

**65. PINDBORG JJ.**

Atlas des maladies de la muqueuse buccale.  
Paris : Masson, 1994.

**66. PORTER SR.**

Gingival and periodontal aspects of diseases of the blood and blood-forming organs and malignancy.  
Periodontol 2000 1998;18:102-110.

**67. RAUT A, HURYN JM, HWANG FR et ZLOTOLOW IM.**

Sequelae and complications related to dental extractions in patients with hematologic malignancies and the impact on medical outcome.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 200;92:49-55.

**68. RAUT A, HURYN J, POLLACK A, ZLOTOLOW I.**

Unusual gingival presentation of post-transplantation lymphoproliferative disorder : A case of report and review of the literature.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;90:436-441.

**69. REYCHLER H.**

Pathologie des maxillaires.

In : PIETTE E, REYCHLER H, eds. Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale.

Paris : De Boeck Université, 1991.

**70. REYCHLER H et CHAUSSE JM.**

Pathologie des dents.

In : PIETTE E, REYCHLER H, eds. Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale.

Paris : De Boeck Université, 1991.

**71. RIBRAG V et BOSQ J.**

Lymphomes de Burkitt.

Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13016A50, 2002, **9**.

**72. RIOU R.**

Sémiologie buccale et péri-buccale.

Paris : Maloine, 1981.

**73. ROCHE Y.**

Chirurgie dentaire et patients à risque.

Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996.

**74. ROUESSE J et TURPIN F.**

Abrégés Oncologie. 2<sup>ème</sup> ed.

Paris : Masson, 1994.

**75. SEBAHOUN G.**

Hématologie

Marseille : Medsi/McGraw-Hill, 1990.

**76. SMATT V.**

Le cancéreux et sa prise en charge bucco-dentaire;

Chir Dent Fr 1987;57(400):43-47.

**77. SOLAL-CELIGNY Ph, BROUSSE N, REYES E et coll.**

Lymphomes non hodgkinens.

Paris : Frison-Roche, 1991.

**78. SONIS S et KUNZ A.**

Impact of provided dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and neck malignancies.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1988;**65**:19-22.

**79. SVOBODA JM et DUFOUR T.**

Prophylaxie des parodontopathies et hygiène bucco-dentaire.  
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23447E10, 2004, **7**.

**80. SZPIRGLAS H et BEN SLAMA L.**

Pathologie de la muqueuse buccale.  
Paris : Elsevier, 1999.

**81. SZPIRGLAS H, GUEDJ A, AURIOL M et LE CHARPENTIER Y.**

Pathologie des glandes salivaires.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22057A10, 2001, **13**.

**82. SZPIRGLAS H et LACOSTE JP.**

Manifestations buccales des hémopathies.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22050A10, 1994, **8**.

**83. TRAVADE P, TOURNILHAC O et DIGHIERO G.**

Leucémie lymphoïde chronique.  
Encycl Méd Chir (Paris), Hématologie, 13013B20, 2000, **12**.

**84. THEML H.**

Atlas de poche d'hématologie.  
Paris : Flammarion, 2000.

**85. VAILLANT L et GOGA D.**

Dermatologie buccale.  
Paris : Doin, 1997.

**86. VIDAL.**

Le dictionnaire.  
Paris : Vidal, 2003.

**87. VILMER E et DHEDIN N.**

Leucémie aiguë lymphoblastique.  
Rev Prat 2002;**52**(2):213-217.

**88. ZITTOUN R, SAMAMA M et MARIE JP.**

Manuel d'hématologie.

Paris : Doin, 1993.

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Photo 1 : langue dépapillée	53
Photo 2 : perlèche commissurale bilatérale	54
Photo 3 : gingivorragies	55
Photo 4 : bulle hémorragique de langue	55
Photo 5 : ulcération jugale neutropénique	56
Photo 6 : gingivostomatite herpétique	57
Photo 7 : candidose aiguë pseudomembraneuse	58
Photo 8 : perlèche	59
Photo 9 : foyer candidosique rétro-commissural	60
Photo 10 : glossite losangique médiane	60
Photo 11 : ouranite médiane candidosique	60
Photo 12 : hyperplasie gingivale	62
Photo 13 : amylose linguale	63
Photo 14 : hypertrophie gingivale, taches purpuriques au palais	65
Photo 15 : hypertrophie gingivale	65
Photo 16 : hypertrophie importante d'une papille interdentaire	65
Photo 17 : ulcérations superficielles	66
Photo 18 : hypertrophie gingivale	67
Photo 19 : pétéchies et ecchymoses	67
Photo 20 : amylose labiale	69
Photo 21 : tuméfaction des tissus mous palatins	69
Photo 22 : lymphome de l'amygdale étendu à la base de langue	70
Photo 23 : mucite	78
Photo 24 : langue villeuse	81
Photo 25 : réaction du greffon contre l'hôte	91
Photo 26 : lichen plan	92
Photo 27 : lichen en réseau	92
Photo 28 : hypertrophie gingivale	93
Photo 29 : hypertrophie gingivale	93

Origine des photos 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 20, 22, 24, 26, 27, 28, 29 : Pathologie de la muqueuse buccale de Szpirglas H et Ben Slama L, Elsevier, 1999.

Origine des photos 2, 3, 12, 18 : Traité de sémiologie clinique et odontostomatologique Le Breton G, CdP, 1997.

Origine des photos 15, 16, 17, 19, 21, 23, 25 : Atlas des maladies de la muqueuse buccale Pindborg JJ, Masson, 1994.

Madame,

Afin d'illustrer votre thèse concernant :  
"Hémopathies malignes de l'adulte et cavité buccale",  
les Editions CdP vous autorisent la reproduction des photos, appelées  
ci-dessous, issues du "traité de sémiologie orale et clinique  
odonto-stomatologique" de Monsieur Georges Le Breton - Editions CdP 1997.

Pour tout renseignement complémentaire, n'hésitez pas à me contacter.

Bien Cordialement

Martine Lubert  
Secrétariat Infoncentre dentaire  
01 41 29 76 84

> Objet : urgent demande d'autorisation

>

>

>

>

>

> Madame, Monsieur

>

>

> Je suis étudiante en chirurgie dentaire. Je fais une thèse dont le sujet

> est hémopathies malignes de l'adulte et cavité buccale.

> J'aimerais utiliser pour illustrer ma thèse des photos issues de Traité

> de sémiologie orale et clinique odonto-stomatologique de G.LE BRETON

>

> page 365 photos 15.55, 15.56, 15.57, 15.58

> page 385 photos 15.125

> page 393 photo 15.156

> page 394 photo 15.158

> page 405 photo 15.194

> page 407 photos 15.198, 15.199

>

> Pouvez vous me donner une autorisation dans les plus brefs délais pour

> reproduire ces documents.

>

>

> En vous remerciant de l'attention que vous prêterez à ma demande

>

>

> M.SCUCOCH 16 rue des Carmes 44000 Nantes

>

>

>

Madame,

Suite à votre mail du 4 mars dernier, ci-joint copie de notre mail du 23 février 2005.

Vous en souhaitant bonne réception,

Avec nos salutations distinguées,

Nataly Broche

-----Message d'origine-----

**De :** Nataly Bouttier [mailto:nataly.bouttier@medimedia.fr]

**Envoyé :** mercredi 23 février 2005 14:16

**À :** 'Mascuoch@aol.com'

**Objet :** RE: (sans sujet)

Chère Madame,

Suite à votre mail, nous vous autorisons à reproduire à titre gracieux les photos indiquées ci-dessous dans votre thèse.

Merci de bien vouloir indiquer les mentions d'usage : *Atlas des maladies de la muqueuse buccale* de J. J. Pindborg, Masson, 1994.

Avec nos salutations distinguées,

Nataly BROCHE

pour Mahin BAILLY, directrice éditoriale du département Livres

**De :** Mascuoch@aol.com [mailto:Mascuoch@aol.com]

**Envoyé :** mardi 22 février 2005 22:55

**À :** n.bouttier@masson.fr

**Objet :** (sans sujet)

Madame,

je suis étudiante, je fais une thèse de chirurgie dentaire dont le sujet est Hémopathies malignes de l'adulte et cavité buccale. Pour illustrer ma thèse je souhaiterais avoir une autorisation d'y intégrer les photos suivantes issues de Atlas des maladies de la muqueuse buccale JJ PINDBORG: page 67

lymphome non hodgkinien du palais

page 107 maladie de Hodgkin

page 113, 115 leucémie chronique, leucémie aiguë

page 321 maladie du greffon contre l'hôte

page 323 radiomucite.

page 111 macroglobunémie

page 117 leucémie monocyttaire

En vous remerciant par avance de l'attention que vous porterez à ma demande, veuillez agréer, madame, mes salutations distinguées.

Mathilde Scuoch [mascuoch@aol.com](mailto:mascuoch@aol.com)

Sujet :

RE: urgent: demande d'autorisation

Date :

Ven, 29 Avr 2005 9:17 Heure de Paris

De :

"Lambert, Evelyne (ELS)" <e.lambert@elsevier.fr>

A :

"Mascuoch@aol.com" <Mascuoch@aol.com>

Cc :

"Vercken, Sylvie (ELS)" <s.vercken@elsevier.fr>

Envoyé via Internet (afficher l'en-tête)

Bonjour,

Nous vous accordons par cet e-mail l'autorisation d'utiliser les figures du livre "Pathologie de la muqueuse buccale" de H. Szpirglas et Ben Slama L. mentionnées ci-dessous pour votre thèse sur les "Hémopathies malignes de l'adulte et cavité buccale".

Nous vous remercions de bien vouloir mentionner la référence d'origine.

Cordiales salutations

Pour S. Vercken

Directrice éditoriale Département Livres

Evelyne Lambert

Assistante Département Livres

Elsevier SAS

23, rue Linois

75724 Paris cedex 15

Tél : 01 71 72 46 22

Fax : 01 71 72 46 68

e-mail : e.lambert@elsevier.fr

-----Message d'origine-----

De : Mascuoch@aol.com [mailto:Mascuoch@aol.com]

Envoyé : jeudi 28 avril 2005 17:05

À : e.lambert@elsevier.fr

Objet : urgent: demande d'autorisation

Madame,

Je fais une thèse dont le sujet est "Hémopathies malignes de l'adulte et cavité buccale".

Je voudrais intégrer des photos du livre Pathologie de la muqueuse buccale de Szpirglas H et Ben Slama L.

Pouvez vous me donner l'autorisation au plus vite.

page 32 photo 22

page 35 photo 39

page 85 photo 7

page 117 photo 44

page 119 photo 55

page 123 photo 80

page 175 photo 1

page 176 photo 7

page 178 photo 23

page 179 photos 27 et 34

page 196 photos 2 et 5

page 200 photo 32

page 206 photo 67

page 233 photos 5 et 6

page 234 photo 11

page 155 photo 72

page 226 photo 19

page 281 photo 30

page 236 photo 19

page 180 photo 35

Veillez agréer Madame mes salutations distinguées

En vous remerciant, Mathilde Scuoch

**SCUOCH (Mathilde).**- Hémopathies malignes de l'adulte et cavité buccale.-  
134 f. ill.  
30 cm.-(Thèse : Chir dent.: Nantes ; 2005). N° 43.16.05.10.

Les hémopathies malignes sont à l'origine de nombreuses manifestations buccales dues aussi bien à la prolifération des cellules malignes qu'au syndrome d'insuffisance médullaire. Le chirurgien-dentiste doit être vigilant par rapport à toute manifestation suspecte au niveau de la cavité buccale sans cause évidente qui peut éventuellement être le signe d'appel d'une hémopathie maligne.

Le traitement repose sur la chimiothérapie, la radiothérapie et la greffe de moelle hématopoïétique. Les effets secondaires de ces thérapeutiques, au niveau de la cavité buccale, ne sont pas négligeables. Ces lésions sont fréquentes, douloureuses, et nécessitent parfois une modification du traitement. Cependant, un traitement bucco-dentaire préventif permet de limiter leur intensité et leur durée.

Le praticien joue donc un rôle important dans la prise en charge bucco-dentaire du patient et doit adapter sa thérapeutique selon l'état hématologique du patient.

Rubrique de classement : Pathologie

Mots clés : Hémopathie / Muqueuse buccale / Thérapeutique  
Chimiothérapie /Grefe moelle osseuse  
Radiothérapie

MeSH: Hematologic disease / Mouth mucosa  
Therapy / Drug therapy  
Bone marrow transplantation  
Radithotherapy

Jury :

Président : Monsieur le Professeur A.DANIEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur B.GIUMELLI  
Monsieur le Docteur M.HAMIDOU

Directeurs : Monsieur le Docteur L.P.CLERGEAU  
Monsieur le Docteur M.GUYOT

Adresse de l'auteur :

16 rue des Carmes 44000 Nantes