

PRISE EN CHARGE BUCCO-DENTAIRE DES ENFANTS
HOSPITALISES EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE.

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

*présentée
et soutenue publiquement par*

LEMASSON François

Né le 19 août 1985

Le 30 juin 2010 devant le jury ci-dessous

Président Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT
Assesseur Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Directeurs de thèse Mademoiselle le Docteur Elisabeth ROY
Madame le Docteur Caroline THOMAS

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

Table des matières

Liste des Abréviations :	10
1. Introduction	11
2. Cancers de l'enfant et traitements	12
2.1. Définition et limites	12
2.2. Epidémiologie	14
2.2.1. Incidences globales	14
2.2.2. Hémopathies malignes	15
2.2.3. Tumeurs solides	17
2.3. Etiologies	18
2.3.1. Les facteurs génétiques	18
2.3.2. Les facteurs environnementaux	21
2.3.2.1. Les radiations ionisantes	21
2.3.2.2. Les radiations non ionisantes	21
2.3.2.3. Les agents chimiques	22
2.3.2.4. Les agents infectieux	23
2.4. Principaux cancers	24
2.4.1. Les hémopathies malignes	24
2.4.1.1. Leucémies aiguës lymphoblastiques	24
2.4.1.1.1. Définition	24
2.4.1.1.2. Epidémiologie	24
2.4.1.1.3. Diagnostic	25
2.4.1.1.3.1. Diagnostic clinique	25
2.4.1.1.3.1.1. Signes d'insuffisance médullaire	25
2.4.1.1.3.1.2. Signes de prolifération tumorale	25
2.4.1.1.3.2. Diagnostic biologique	26
2.4.1.1.3.2.1. L'hémogramme	26
2.4.1.1.3.2.2. Le myélogramme	26
2.4.1.1.3.2.3. Les autres examens biologiques	27
2.4.1.1.3.3. Diagnostic radiologique	27
2.4.1.1.4. Pronostic	27
2.4.1.1.5. Thérapeutique	28
2.4.1.1.5.1. Première intention	28

2.4.1.1.5.2.	Rechute.....	30
2.4.1.1.5.3.	Soins palliatifs	30
2.4.1.1.6.	Suivi	31
2.4.1.2.	Leucémies aiguës myéloblastiques.....	31
2.4.1.2.1.	Définition	31
2.4.1.2.2.	Epidémiologie	33
2.4.1.2.3.	Diagnostic	33
2.4.1.2.3.1.	Diagnostic clinique.....	33
2.4.1.2.3.1.1.	Signes d'insuffisances médullaires	33
2.4.1.2.3.1.2.	Signes de prolifération tumorale	34
2.4.1.2.3.1.3.	Autres signes	34
2.4.1.2.3.2.	Diagnostic biologique	34
2.4.1.2.3.2.1.	L'hémogramme	34
2.4.1.2.3.2.2.	Le myélogramme	35
2.4.1.2.3.2.3.	Les autres examens biologiques.....	35
2.4.1.2.4.	Pronostic	35
2.4.1.2.5.	Thérapeutique	36
2.4.1.2.5.1.	Traitement de l'urgence	36
2.4.1.2.5.2.	Première intention	37
2.4.1.2.5.3.	Rechute.....	37
2.4.1.3.	Lymphomes non Hodgkiniens.....	38
2.4.1.3.1.	Définition	38
2.4.1.3.2.	Epidémiologie	38
2.4.1.3.3.	Diagnostic	39
2.4.1.3.3.1.	Diagnostic clinique.....	39
2.4.1.3.3.2.	Diagnostic biologique	39
2.4.1.3.3.3.	Diagnostic radiologique	40
2.4.1.3.4.	Pronostic	40
2.4.1.3.5.	Thérapeutique	41
2.4.1.3.5.1.	La chimiothérapie.....	41
2.4.1.3.5.2.	La chirurgie	41
2.4.1.3.5.3.	La radiothérapie.....	41
2.4.1.4.	Lymphome de Hodgkin	42
2.4.1.4.1.	Définition	42
2.4.1.4.2.	Epidémiologie	42

2.4.1.4.3.	Diagnostic	42
2.4.1.4.3.1.	Diagnostic clinique.....	42
2.4.1.4.3.2.	Diagnostic biologique	43
2.4.1.4.3.3.	Diagnostic radiologique	43
2.4.1.4.4.	Pronostic	43
2.4.1.4.5.	Thérapeutique	44
2.4.1.4.6.	Suivi	44
2.4.2.	Les tumeurs solides	45
2.4.2.1.	Tumeurs cérébrales.....	45
2.4.2.1.1.	Classification.....	45
2.4.2.1.2.	Epidémiologie	47
2.4.2.1.3.	Diagnostic	47
2.4.2.1.3.1.	Diagnostic clinique.....	47
2.4.2.1.3.2.	Diagnostic radiologique	48
2.4.2.1.4.	Pronostic	48
2.4.2.1.5.	Thérapeutique	48
2.4.2.1.5.1.	La chirurgie	48
2.4.2.1.5.2.	La radiothérapie.....	49
2.4.2.1.5.3.	La chimiothérapie.....	49
2.4.2.1.6.	Suivi	49
2.4.2.2.	Neuroblastome.....	50
2.4.2.2.1.	Définition	50
2.4.2.2.2.	Epidémiologie	50
2.4.2.2.3.	Diagnostic	50
2.4.2.2.3.1.	Diagnostic clinique.....	50
2.4.2.2.3.2.	Diagnostic biologique	51
2.4.2.2.3.3.	Diagnostic radiologique	51
2.4.2.2.4.	Pronostic	52
2.4.2.2.5.	Thérapeutique	53
2.4.2.2.6.	Suivi	54
2.4.2.3.	Néphroblastome (Tumeur de Wilm's).....	55
2.4.2.3.1.	Epidémiologie	55
2.4.2.3.2.	Diagnostic	56
2.4.2.3.2.1.	Diagnostic clinique.....	56
2.4.2.3.2.2.	Diagnostic biologique	56

2.4.2.3.2.3.	Diagnostic radiologique	56
2.4.2.3.3.	Pronostic	57
2.4.2.3.4.	Thérapeutique	57
2.4.2.3.5.	Suivi	58
2.4.2.4.	Rhabdomyosarcome	59
2.4.2.5.	Rétinoblastome	60
2.4.2.6.	Ostéosarcome.....	61
2.4.2.7.	Sarcome d'Ewing	62
2.5.	Principes de traitements	64
2.5.1.	La chirurgie	64
2.5.1.1.	Indications	64
2.5.1.2.	Contre-indications	64
2.5.1.3.	Principes de traitement	65
2.5.1.4.	Complications	65
2.5.2.	La radiothérapie	66
2.5.2.1.	Indications	66
2.5.2.2.	Contre-indications	67
2.5.2.3.	Principes de traitement	67
2.5.2.4.	Complications	68
2.5.3.	La chimiothérapie	70
2.5.3.1.	Indications	70
2.5.3.2.	Contre-indications	70
2.5.3.3.	Principes de traitement	71
2.5.3.4.	Résultats.....	71
2.5.3.5.	Complications.....	72
2.5.4.	La greffe de cellules souches hématopoïétiques	72
2.5.4.1.	Indications	73
2.5.4.2.	Contre-indication	73
2.5.4.3.	Principe de traitement	73
2.5.4.4.	Résultats.....	74
2.5.4.5.	Complications	74
3.	Revue des principales complications bucco-dentaires rencontrées lors de l'hospitalisation en oncologie pédiatrique et principes de traitement	75
3.1.	Généralités sur la cavité buccale.....	77
3.1.1.	La muqueuse buccale saine.....	77

3.1.1.1.	La muqueuse linguale	77
3.1.1.2.	La muqueuse alvéolaire	78
3.1.1.3.	La muqueuse palatine	79
3.1.1.4.	La muqueuse gingivale	79
3.1.2.	La flore buccale commensale.....	79
3.1.3.	L'anatomie et la physiologie salivaire	81
3.1.3.1.	Anatomie	81
3.1.3.2.	Histologie.....	82
3.1.3.3.	Physiologie	84
3.2.	Principales complications bucco-dentaires et leurs traitements	85
3.2.1.	Mucite	85
3.2.1.1.	Définition de la mucite	85
3.2.1.2.	Epidémiologie.....	85
3.2.1.3.	Etiologie.....	85
3.2.1.4.	Physiopathologie	87
3.2.1.5.	Diagnostic	89
3.2.1.6.	Classifications.....	89
3.2.1.7.	Diagnostic différentiel	94
3.2.1.8.	Conséquences	94
3.2.1.8.1.	Algiques	94
3.2.1.8.2.	Alimentaires	94
3.2.1.8.3.	Phonatoires.....	95
3.2.1.8.4.	Infections secondaires	95
3.2.1.9.	Prise en charge de la mucite	96
3.2.1.9.1.	Prise en charge préventive	96
3.2.1.9.1.1.	L'hygiène bucco-dentaire.....	96
3.2.1.9.1.2.	L'éviction de foyers infectieux.....	97
3.2.1.9.2.	Prise en charge curative	97
3.2.1.9.2.1.	Soins de bouche.....	97
3.2.1.9.2.2.	Prise en charge de la douleur.....	98
3.2.1.9.2.2.1.	Médicamenteuse.....	98
3.2.1.9.2.2.1.1.	Prescription antalgique.....	98
3.2.1.9.2.2.1.2.	Anesthésiques locaux	99
3.2.1.9.2.2.2.	Non médicamenteuse	99
3.2.1.9.2.3.	Précautions alimentaires.....	100

3.2.1.9.2.4.	Traitement des surinfections	100
3.2.1.9.3.	Nouvelles perspectives.....	101
3.2.1.9.3.1.	RGTA	101
3.2.1.9.3.2.	Laser basse énergie.....	101
3.2.1.9.3.3.	Recombinant human interleukine 11.....	102
3.2.1.9.3.4.	Transforming Growth Factor β	103
3.2.1.9.3.5.	GM-CSF	104
3.2.1.9.3.6.	Zinc Sulfate	105
3.2.1.9.3.7.	Protégrines PG-1 et Isegran HCl (IB-367)	105
3.2.2.	Infection	106
3.2.2.1.	Définition.....	106
3.2.2.2.	Epidémiologie.....	106
3.2.2.3.	Conséquences	106
3.2.2.4.	Infection fongique.....	107
3.2.2.4.1.	Etiologies	107
3.2.2.4.2.	Diagnostic	107
3.2.2.4.3.	Diagnostic différentiel	109
3.2.2.4.4.	Traitement	109
3.2.2.5.	Infection bactérienne	110
3.2.2.5.1.	Etiologies	110
3.2.2.5.2.	Diagnostic	110
3.2.2.5.3.	Diagnostic différentiel	110
3.2.2.5.4.	Traitement	111
3.2.2.6.	Infection virale.....	111
3.2.2.6.1.	Etiologies	111
3.2.2.6.2.	Physiopathologie et diagnostic	111
3.2.2.6.3.	Diagnostic différentiel	113
3.2.2.6.4.	Traitement	114
3.2.3.	Hémorragie buccale	114
3.2.3.1.	Epidémiologie.....	115
3.2.3.2.	Etiologies	116
3.2.3.2.1.	La maladie.....	116
3.2.3.2.2.	Les chimiothérapies	116
3.2.3.3.	Physiopathologie et diagnostic	116
3.2.3.4.	Diagnostic différentiel	117

3.2.3.5.	Traitement de l'hémorragie buccale	118
3.2.4.	Perturbation de la fonction salivaire	118
3.2.4.1.	Etiologies	118
3.2.4.2.	Physiopathologie	119
3.2.4.3.	Symptomatologie	119
3.2.4.4.	Conséquences	120
3.2.4.4.1.	Les caries dentaires	120
3.2.4.4.2.	Les atteintes parodontales	121
3.2.4.4.3.	Les candidoses buccales.....	121
3.2.4.4.4.	Autres conséquences	121
3.2.5.	Prise en charge de la xérostomie.....	121
3.2.5.1.	Stimulation salivaire	122
3.2.5.2.	Substitution salivaire	122
4.	Conduite à tenir odontologique et rôle du chirurgien dentiste dans le service d'oncologie pédiatrique.....	124
4.1.	Soins bucco-dentaires avant le début de la thérapie anticancéreuse.....	125
4.1.1.	Prévention	126
4.1.2.	Soins.....	126
4.1.2.1.	Préalable : connaître le statut hématologique de l'enfant.....	126
4.1.2.2.	Protocole de soins	128
4.1.2.2.1.	Soins parodontaux.....	128
4.1.2.2.2.	Soins conservateurs et endodontiques	129
4.1.2.2.3.	Chirurgie buccale	129
4.2.	Soins bucco-dentaires pendant la thérapie anticancéreuse	131
4.2.1.	Soins dentaires durant une chimiothérapie hypoplasiante	132
4.2.2.	Soins dentaires durant une chimiothérapie aplasante	133
4.3.	Soins bucco-dentaires lors d'une greffe de moelle osseuse	134
4.4.	Soins bucco-dentaires après la thérapie anticancéreuse.....	134
5.	Conclusion.....	136
	Références Bibliographiques	138
	Illustrations	150
	Annexes	152

Liste des Abréviations :

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ICD-O : International Classification of Diseases for Oncology
RNHE : Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant
RNTSE : Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant
INVS : Institut de Veille Sanitaire
SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquis
EBV : Epstein Barr Virus
LAL : Leucémies Aiguës Lymphoblastiques
HLA : Human Leukocyte Antigen
LAM : Leucémies Aiguës Myéloblastiques
LNH : Lymphomes Non Hodgkiniens
NFS : Numération Formule Sanguine
LDH : LacticoDésHydrogénase
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
LH : Lymphome de Hodgkin
HRS : Hodgkin/Reed Sternberg
SNC : Système Nerveux Central
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide
SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
RMS : RhabdoMyoSarcome
IMC : Indice de Masse Corporelle
GHVD : Graft Versus Host Disease
RGTA : ReGeneraTing Agents
Rh IL 11 : Recombinant human InterLeukine 11
TGF β3 : Transforming Growth Factor β3
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée
ICMI : Irradiation Conformationnelle par Modulation d'Intensité

1.Introduction

En France, un enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. S'il est vrai que les traitements actuels ont prouvé leur grande efficacité dans l'augmentation du taux de guérison, passant en trente ans de 25% à 80 %, ils n'en demeurent pas moins très lourds pour l'enfant. L'enfant est par définition un être en construction et l'épreuve du cancer est un obstacle à son bon développement. Chaque intervenant dans le service d'oncologie pédiatrique (oncologue, chirurgien, radiothérapeute, infirmière, aide soignante, chirurgien dentiste, psychologue, orthophoniste, instituteur...) est un acteur de la réussite du traitement. La cancérologie pédiatrique doit être vue sous un aspect pluridisciplinaire, ce qui implique donc, pour chacun, la parfaite connaissance de la physiopathologie des cancers de l'enfant, des conséquences du cancer et de ses traitements dans la vie et la santé globale de l'enfant.

Le chirurgien dentiste joue un rôle important dans cette équipe. Il peut dans certains cas être le premier à diagnostiquer un cancer chez l'enfant. Par ailleurs, sa présence au sein du service d'oncologie pédiatrique est indispensable : il permet une meilleure mise en place de la thérapie anticancéreuse en assainissant l'état bucco-dentaire de l'enfant et en enseignant l'hygiène orale. Tout au long du traitement, son rôle est de prévenir et traiter les affections de la cavité buccale, qu'elles soient d'origine thérapeutique ou non. Chaque soin et décision thérapeutique doit être entrepris en concertation avec l'ensemble de l'équipe soignante.

Après un rappel sur les principaux cancers affectant l'enfant et leurs modalités thérapeutiques, nous allons détailler les principales complications bucco-dentaires survenant durant l'hospitalisation de l'enfant. Enfin dans une dernière partie nous allons aborder les différents aspects de la prise en charge de ces affections et le rôle du chirurgien dentiste dans le service d'oncologie pédiatrique.

2.Cancers de l'enfant et traitements

2.1. Définition et limites

L'oncologie pédiatrique est la discipline médicale qui prend en charge le traitement du cancer chez l'enfant. Même si l'enfance se limite médicalement à l'âge de 15 ans et 3 mois, l'adolescent et le jeune adulte sont parfois pris en charge dans les services d'oncologie pédiatrique. Chez l'enfant, les cancers sont répartis en deux grandes catégories : les hémopathies malignes et les tumeurs solides. Cette répartition est ensuite étayée pour permettre une classification exhaustive des cancers de l'enfant. Afin d'homogénéiser et d'optimiser l'étude des cancers de l'enfant au niveau mondial, l'OMS utilise la classification internationale des tumeurs ICD-O (International Classification of Diseases for Oncology) modifiée en 2000 (tableau n°1).

I - Leucémies	Ia Ib Ic Id Ie	Leucémies lymphoïdes Leucémies myéloïdes Leucémies myéloïdes chroniques Autres types de leucémies Leucémies sans autre indication
II - Lymphomes et autres cancers du système réticulo-endothélial	IIa IIb IIc IId IIe	Maladies de Hodgkin Lymphomes non Hodgkiniens Lymphomes de Burkitt Tumeurs diverses du système réticulo-endothélial Lymphomes sans autre indication
III - Tumeurs du système nerveux central, intra-craniennes et spinales	IIIa IIIb IIIc IIIe IIIf	Ependymomes Astrocytomes Tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET) Autres gliomes Tumeurs diverses intra-crâniennes et intra-spinales
IV – Tumeurs du système nerveux sympathique	IVa IVb	Neuroblastomes et ganglioneuroblastomes Autres tumeurs du système nerveux sympathique
V – Rétinoblastomes	V	
VI – Tumeurs rénales	VIa VIb VIc	Néphroblastomes, tumeurs rhabdoïdes et sarcomes à cellules claires Carcinomes rénaux Tumeurs rénales sans autre indication

VII – Tumeurs du foie	VIIa VIIb VIIc	Hépatoblastomes Carcinomes hépato-cellulaires Tumeurs malignes hépatiques sans autre indication
VIII – Tumeurs osseuses malignes	VIIIa VIIIb VIIIc VIId VIIE	Ostéosarcomes Chondrosarcomes Sarcomes d'Ewing Autres types de tumeurs osseuses malignes Tumeurs osseuses malignes sans autre indication
IX – Sarcomes des tissus mous	IXa IXb IXc IXd IXe	Rhabdomyosarcomes et sarcomes embryonnaires Fibrosarcomes, neurofibrosarcomes et autres tumeurs fibreuses malignes Sarcomes de Kaposi Autres types de sarcomes Sarcomes des tissus mous sans autre indication
X - Tumeurs germinales, tumeurs trophoblastiques et autres tumeurs gonadiques	Xa Xb Xc Xd Xe	Tumeurs germinales intra-crâniennes et intra-spinales Autres tumeurs germinales non gonadiques sans autre indication Tumeurs germinales gonadiques Carcinomes gonadiques Autres tumeurs malignes gonadiques sans autre indication
XI – Carcinomes et autres tumeurs épithéliales malignes	XIa XIb XIc XIId XIe XIIf	Corticosurréalomes Cancers de la thyroïde Carcinomes naso-pharyngiens Mélanomes malins Carcinomes cutanés Autres carcinomes sans autre indication
XII – Autres tumeurs malignes	XIIa XIIb	Autres types de tumeurs malignes Autres tumeurs malignes sans autre indication

Tableau n°1: International Classification of Childhood Cancer third edition, ICC-3
(d'après Steliarova-Foucher et coll., 2005).

2.2. Epidémiologie

2.2.1. Incidences globales

Au cours de l'année 2006, 1700 nouveaux cas de cancers pédiatriques ont été diagnostiqués sur une population de 11,2 millions d'enfants (INSEE, 2006). Le cancer représente la deuxième cause de mortalité chez les enfants de moins de 15 ans après les accidents.

L'incidence globale est estimée à environ 152,3 cas par million durant la période 2000-2004. L'incidence globale du cancer varie en fonction de l'âge. La moitié des cancers surviennent avant l'âge de 5 ans et cette incidence est encore plus élevée avant l'âge d'un an car les tumeurs d'origine embryonnaire surviennent majoritairement durant cette période. Entre 1 et 4 ans on relève la plus forte incidence de leucémies aiguës lymphoblastiques. L'incidence de la majorité des autres tumeurs augmente avec l'âge pour atteindre environ 200 cas par million entre l'âge de 15 à 19 ans. Le sex-ratio des cancers chez l'enfant est de 1,2 garçons atteints pour 1 fille. Les tumeurs lymphoïdes et les tumeurs cérébrales embryonnaires prédominent chez le garçon. Dans la majorité des cancers de l'enfant, il n'existe pas de réelle variation géographique. Les disparités de l'incidence dans le monde s'expliquent notamment par des différences au niveau de la classification des cancers, des systèmes de soins, de la qualité des soins et des causes de décès faisant diminuer la population à risque (Sommelet et coll., 2009).

En France, comme dans de nombreux autres pays occidentaux, des registres du cancer chez l'enfant ont été créés pour recenser et documenter les nouveaux cas.

- le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) a été créé en 1995, il fournit des données sur les leucémies et lymphomes de l'enfant. Il est géré par l'unité 754 de l'INSERM basée à l'hôpital Paul Brousse à Villejuif.
- le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE) a été créé en 1999 pour venir en complément du RNHE et ainsi recouvrir la totalité des cancers répertoriés chez l'enfant en France. Sa gestion est assurée par le CHU de Nancy.

(Sommelet et coll., 2005)

Le registre permet de constituer un enregistrement continu et exhaustif des cas de cancers dans une région géographique donnée. Cela permet également de suivre l'incidence dans le temps et de la comparer entre les pays. Il permet aussi de rechercher les causes des cancers, d'évaluer les résultats thérapeutiques, de mettre en place et d'évaluer des actions de santé publique. Les rôles définis pour les registres français sont de réaliser une épidémiologie descriptive (taux d'incidence annuel, par âge, géographie et types de cancers), analytique (détermination des facteurs cancérigènes) et de participer à des études de santé publique pour des programmes de préventions, des politiques de santé publique sur les filières de soins et des études médico-économiques (Sommelet et coll., 2005).

2.2.2. Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes représentent environ 40% des cancers répertoriés chez l'enfant. On comptabilise environ 450 nouveaux cas de leucémie sur 1500 cas de cancers chez l'enfant de moins de 15 ans (INSERM U754, 2010).

Le RNHE inventorie les hémopathies malignes survenant en France métropolitaine chez les enfants de moins de 15 ans. On dénombre trois grandes catégories : les leucémies, les lymphomes et les autres hémopathies malignes (tableau n°2).

Leucémies	Lymphomes	Autres hémopathies
Lymphoïdes aiguës	Maladies de Hodgkin	Syndromes myélodysplasiques
Myéloïdes aiguës	Lymphomes non Hodgkiniens	Histiocytoses langerhansiennes
Myélomonocytaires chroniques		
Myéloïdes chroniques		

Tableau n°2 : Classement des hémopathies malignes dans le RNHE (d'après INSERM U754, 2010).

Le RNLE (Registre National français des Leucémies et lymphomes de l'Enfant, précurseur du RNHE, à l'origine géré par U170 de l'INSERM) a réalisé une étude épidémiologique de l'incidence des leucémies et des lymphomes non Hodgkiniens entre 1990 et 1999 (tableau n°3).

Hémopathie maligne	Nb cas	Taux d'incidence		
		Brut	Ajusté*	Cumulé
Toutes leucémies	4 600	40,8	43,1	616,9
Leucémies aiguës lymphoïdes	3 642	32,3	34,3	488,7
B mature	144	1,3	1,3	
B immature	2 862	1,3	25,4	
T	546	1,3	4,8	
Leucémies aiguës myéloïdes	770	6,8	7,1	102,9
M0	37	0,3	0,3	
M1	76	0,7	0,6	
M2	154	1,4	1,3	
M3	47	0,4	0,4	
M4	112	1,0	1,0	
M5	167	1,5	1,6	
M6	19	0,2	0,2	
M7	81	0,7	0,8	
Leucémies myéloïdes chroniques	67	0,6	0,6	8,8
Lymphomes	1 121	16,8	15,6	248,5
Maladie de Hodgkin (depuis 1999)	84	7,6	6,7	111,0
Lymphomes non-Hodgkiniens	1 037	9,2	8,9	136,5
Lymphomes de Burkitt	471	4,2	4,1	63,0
Lymphomes T	215	1,9	1,9	28,0
Autres lymphomes	351	3,0	3,0	46,0

Le taux d'incidence brut est calculé en rapportant le nombre de cas cumulés sur les années d'enregistrement au nombre total de personnes de la population exposée. Ce rapport est divisé par le nombre d'années d'enregistrement pour obtenir une moyenne. Il est exprimé en pourcentage.

Le taux d'incidence ajusté correspond au taux d'incidence par million et par an standardisé sur la population mondiale. Il est exprimé en pourcentage.

Le taux d'incidence cumulé donne une estimation du nombre d'enfants atteints par million d'enfants de la tranche d'âge concernée.

Tableau n°3 : Taux d'incidence des hémopathies malignes sur la période 1990 – 1999
(d'après Goubin et coll., 2004).

2.2.3. Tumeurs solides

L'étude et la centralisation des cas de tumeurs solides sont effectuées dans le RNTSE, qui a réalisé une étude sur l'incidence des cas entre 2000 et 2003 (tableau n°4). Cette étude permet de constater l'incidence des différentes tumeurs et de la comparer avec l'incidence répertoriée durant la période 1990-1999.

Groupes diagnostiques		Nombre de cas	Taux d'incidence par million			Registres pédiatriques régionaux 1990-1999
			brut	ajusté	cumulé	ajusté
III	Tumeurs du SNC	1 415	31,8	32,4	477,6	29,1
IV	Tumeurs du SNS	555	12,5	14,0	186,0	14,1
V	Rétinoblastomes	195	4,4	5,0	65,1	3,7
VI	Tumeurs rénales	377	8,5	9,4	127,5	9,1
VII	Tumeurs du foie	50	1,1	1,2	16,7	1,5
VIII	Tumeurs osseuses	339	7,6	6,9	113,1	6,6
IX	Tumeurs des tissus mous	417	9,4	9,5	140,3	7,4
X	Tumeurs germinales	233	5,2	5,2	77,5	4,5
XI	Carcinomes	202	4,5	4,2	67,3	3,3
XII	Autres	16	0,4	0,4	5,3	0,2
Toutes tumeurs solides		3 799	85,3	88,2	1 276,5	79,6

Le taux d'incidence brut est calculé en rapportant le nombre de cas cumulés sur les années d'enregistrement au nombre total de personnes de la population exposée. Ce rapport est divisé par le nombre d'années d'enregistrement pour obtenir une moyenne. Il est exprimé en pourcentage.

Le taux d'incidence ajusté correspond au taux d'incidence par million et par an standardisé sur la population mondiale. Il est exprimé en pourcentage.

Le taux d'incidence cumulé donne une estimation du nombre d'enfants atteints par million d'enfants de la tranche d'âge concernée.

Tableau n°4 : Incidence des tumeurs solides pour les années 2000 à 2003 (d'après RNTSE, 2003).

2.3. Etiologies

2.3.1. Les facteurs génétiques

Dans la majorité des cas, les cancers de l'enfant surviennent dans un contexte familial sans antécédent, mais dans 5% des cas le cancer est en corrélation avec une prédisposition génétique existante.

Hormis les cas de syndrome de prédisposition héréditaire avérés, le risque pour les frères et sœurs de développer le même cancer est très faible (ratio 1,2 à 1,5 par rapport à la population générale du même âge) (Lemerle et coll., 2008). Cependant, il existe une exception pour les jumeaux monozygotes : le risque d'avoir une leucémie est très élevé pour le second enfant lorsqu'un des deux enfants est atteint. Mais cette augmentation d'incidence est désormais plus attribuée au risque de transmission de cellules tumorales entre fœtus pendant la vie intra utérine, qu'à celle d'une prédisposition génétique (Ford et coll., 1997). Le risque de leucémie pour la descendance d'un individu qui a eu une leucémie quand il était enfant est faible (ratio 1,3 par rapport à la population normale), mais pour d'autres cancers le ratio peut être plus élevé (1,6 à 1,8) (Sanilka et coll., 1998).

La prédisposition génétique seule est responsable d'environ 5% des cas de cancer chez l'enfant mais l'association de syndrome malformatif congénital ou de maladie héréditaire à d'autres facteurs est responsable de 5 à 15% des cancers chez l'enfant. Le rétinoblastome se développe dans 40% des cas à cause d'une prédisposition génétique. L'augmentation de fréquence de survenue du néphroblastome est associée à plusieurs syndromes malformatifs comme :

- le syndrome de WAGR (association d'une aniridie, d'anomalies génito-urinaires, d'un retard mental et d'une tumeur de Wilm's) avec 50% de risque de néphroblastome ;
- le syndrome de Denys-Drash (association d'une néphropathie, d'un pseudo-hermaphrodisme et d'une prédisposition au néphroblastome) ;
- le syndrome de Beckwith-Wiedemann (gigantisme pré et post natal) avec 7,5% de risque de néphroblastome ;

- le syndrome de Perlmann et les autres syndromes d'hypercroissance plus rares.

(Lemerle et coll., 2008)

De nombreuses affections d'origine héréditaire sont associées à une augmentation de la fréquence tumorale (tableau n°5). Ces maladies sont regroupées sous le terme de phacomatoses et comptent parmi elle : la neurofibromatose de type I et II, la sclérose tubéreuse de Bourneville, la maladie de Von Hippel-Lindau, le syndrome de Gorlin. Certaines maladies autosomiques récessives peuvent être également responsables d'une augmentation du risque tumoral. Il s'agit des syndromes de fragilité chromosomique avec par exemple : le xeroderma pigmentosum, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom et le syndrome de Rothmund-Thompson. Le syndrome de Li Fraumeni est une prédisposition d'origine héréditaire sur un mode autosomique dominant à certains cancers, comme les cancers du sein, les sarcomes des tissus mous, les tumeurs cérébrales, les leucémies et les corticosurrénales. Il existe également un syndrome de prédisposition aux cancers colo-rectaux et aux tumeurs rhabdoïdes. La trisomie 21 est associée à une augmentation du risque de leucémies, de néphroblastomes et de gonadosarcomes. En revanche on observe une baisse de la fréquence des tumeurs solides (Lemerle et coll., 2008).

Maladies héréditaires	Transmission	Tumeurs	Gène	Locus
Rétinoblastome héréditaire	AD	Rétinoblastomes Ostéosarcomes	RB	13q14
Syndrome WAGR		Néphroblastomes	WT1 (et gènes contigus)	11p13
Syndrome de Drash		Néphroblastomes	WT1	11p13
Syndrome de Beckwith-Wiedemann	AD	Néphroblastomes Neuroblastomes Rhabdomyosarcomes Hépatoblastomes Corticosurrénales	? (empreinte parentale) p57	11p15
Neurofibromatose 1	AD	Tumeurs cérébrales Neurofibromes Neurosarcomes Leucémies myéloïdes Rhabdomyosarcomes	NF1	17q11

Neurofibromatose 2	AD	Neurinomes de l'acoustique Méningiomes Sarcomes Gliomes	NF2	22q12
Syndrome de Gorlin	AD	Epitheliomas baso-cellulaires Medulloblastomes	PTC	9q22
Xeroderma Pigmentosum	AR	Epitheliomas baso- et spino-cellulaires Mélanomes	XPA à XPG	Multiple
Ataxie télangiectasie	AR	Lymphomes Leucémies	ATM	11q23
Syndrome de Fanconi	AR	Leucémies	FACA à FACH	Multiple
Syndrome de Bloom	AR	Leucémies Lymphomes carcinomes	BLM	15q26
Syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes	AD	Tumeurs rhabdoïdes Tumeurs cérébrales malignes	HSNF5/INI1	22q11
Syndrome de Li-Fraumeni	AD	Sarcomes Ostéosarcomes Tumeurs cérébrales Cancer du sein Leucémies Corticosurrénales	P53 CHK2	17p1 3 22q12

AD=autosomique dominant

AR=autosomique récessif

Tableau n°5: Principaux syndromes prédisposant aux cancers de l'enfant (d'après Brugières et coll., 2006).

2.3.2. Les facteurs environnementaux

2.3.2.1. Les radiations ionisantes

L'effet cancérogène des radiations ionisantes est démontré principalement dans les cas d'hémopathies malignes et de tumeurs cérébrales. Les exemples les plus marquants sont ceux des expositions aux irradiations des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki et aux retombées nucléaires de l'accident de Tchernobyl. Ces deux sources d'exposition ont été responsables de leucémies et de cancers de la thyroïde.

Il existe un risque important de cancer chez les enfants exposés aux radiations médicales et environnementales.

- Les radiations médicales (la radiothérapie et le radiodiagnostic) : lorsque le fœtus est exposé à des radiations ionisantes supérieures à 10 mGy, les risques de leucémies et tumeurs cérébrales sont augmentés. La quantité de radiations délivrée lors de séances de radiothérapie est très supérieure à celle délivrée lors de la réalisation d'examens radiologiques, d'où son effet plus iatrogène. Aujourd'hui l'irradiation fœtale est très rare en raison des nombreux principes de précaution et de radioprotection.
- les radiations environnementales : elles peuvent être d'origine naturelle ou humaine. Il existe des régions exposées à une radiation naturelle élevée, comme les régions granitiques qui dégagent une forte concentration en radon (gaz radioactif), responsable d'une augmentation des cancers du poumon chez l'adulte et des leucémies chez l'enfant.

(Sommelet et coll., 2009)

2.3.2.2. Les radiations non ionisantes

Elles sont générées par des courants alternatifs à très forte tension, souvent les caténaires des câbles à haute tension, les transformateurs ou d'autres appareils électriques. Si leur responsabilité cancérogène a été évoquée à la fin des années 70, il n'existe pas aujourd'hui d'argument en faveur d'une corrélation entre les radiations non ionisantes et la fréquence des cancers (Sommelet et coll., 2009).

Nouvellement, sont apparues de nombreuses suspicions d'effet carcinogène des antennes relais pour la téléphonie mobile. Une étude a été menée par l'INVS (Institut de Veille Sanitaire) à la suite de cas de cancers recensés dans une école maternelle à Ruitz et les conclusions sont : « L'hypothèse d'un lien entre la survenue des cancers pédiatriques et une exposition à des champs électromagnétiques de radiofréquence (CEM RF) ne peut être retenue en l'état actuel des connaissances scientifiques [...]. A ce jour, les données scientifiques excluent que les antennes relais puissent avoir un effet délétère sur la santé». Cependant cette étude révèle qu'il existe un vrai risque cancérigène, mais celui-ci est lié à l'usage direct du téléphone portable à proximité de la sphère faciale : « Si des incertitudes concernant l'impact sanitaire des CEM RF persistent, elles portent principalement sur l'effet de l'usage de téléphone portable quant au risque de tumeurs secondaires à une exposition concentrée sur la tête et le cou. » (Institut de Veille Sanitaire, 2008).

2.3.2.3. Les agents chimiques

Plusieurs agents chimiques présentent un risque cancéreux pour l'enfant. Ces molécules peuvent être présentes dans les médicaments, les pesticides, les polluants industriels ou domestiques, le tabac ou l'alimentation.

- Le tabac, l'alcool et les drogues :

Ces substances sont très étudiées pour leurs nombreux effets délétères. Leurs responsabilités dans de nombreuses affections issues d'une consommation de la mère pendant la vie intra-utérine ont été démontrées. Mais il n'existe pas d'arguments formels en faveur d'un rôle de ces substances sur les cancers de l'enfant. Par contre, des études montrent le risque lié à la consommation préconceptionnel du père pour les spermatozoïdes (transformations génétiques) et donc *in fine* sur les leucémies aigües lymphoblastiques et myéloïdes (Pang et coll., 2003).

- Les polluants :

L'usage de pesticides à visée domestique et agricole est responsable d'une augmentation de la fréquence de certaines tumeurs telles que les leucémies, les tumeurs cérébrales, les lymphomes et les tumeurs embryonnaires. La pollution par hydrocarbure est retrouvée dans le trafic automobile et la proximité de site industriel. Les rares études sur le sujet montrent un risque

accru de leucémies chez les enfants vivant à proximité de zones à gros trafic routier ou sujettes à une pollution automobile récurrente (Sommelet et coll. 2009).

- Les médicaments :

Dans les années 40 est apparu le Diéthylstilbétrol plus connu sous sa forme commerciale de Distilbène. Cette molécule était utilisée dans le but de prévenir les risques de fausses couches chez la femme enceinte. Pendant 37 ans on a utilisé ce médicament jusqu'à ce que l'on démontre sa responsabilité directe dans les adénocarcinomes vaginaux chez la femme, de la puberté jusqu'à l'âge de 30 ans. D'autres médicaments pris lors de la grossesse peuvent être en relation avec l'apparition de cancers, comme les antinauséux, les antiépileptiques, les barbituriques, les immunosuppresseurs, les antimétabolites... (Sommelet et coll., 2009).

- L'alimentation :

Il existe une relation entre une consommation importante de viande de salaison et le risque de survenue de tumeurs cérébrales chez l'enfant. En revanche la prise de folates (vitamine B9, présente dans les légumes à feuilles, les graines, les œufs, les fromages à pâte affinée et le pain) semble diminuer le risque de tumeurs cérébrales et de leucémies pour l'enfant à venir (Sommelet et coll. 2009).

2.3.2.4. Les agents infectieux

Certaines affections telles que le SIDA ou le paludisme peuvent être à l'origine de transformations cancéreuses. Dans le cas du SIDA, nous pourrions diagnostiquer des lymphomes ou des léiomyosarcomes en relation avec l'Epstein Barr Virus (EBV). Il existe aussi le sarcome de Kaposi qui est une affection pathognomonique du SIDA, lié au virus de l'herpès. Cependant, le sarcome de Kaposi se manifeste plus rarement chez l'enfant que chez l'adulte. De plus, le traitement par antirétroviraux dans les pays occidentaux a considérablement diminué le taux de sarcomes de Kaposi chez les patients porteurs du VIH (Mueller, 1998).

L'EBV est aussi responsable de l'apparition de lymphomes de Burkitt dans les zones où sévit le paludisme (Lemerle et coll., 2008).

2.4. Principaux cancers

2.4.1. Les hémopathies malignes

2.4.1.1. Leucémies aiguës lymphoblastiques

2.4.1.1.1. Définition

Les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) représentent les cancers les plus fréquents chez l'enfant. Elles se caractérisent par une prolifération monoclonale de cellules hématopoïétiques jeunes d'origine lymphoïde à différenciation plus ou moins bloquée et s'accompagnant le plus souvent d'une insuffisance médullaire. Les LAL peuvent être de type T, B et non T non B.

2.4.1.1.2. Epidémiologie

L'incidence des LAL en France est de 34,4 cas par million d'enfants âgés de moins de 15 ans. Les garçons sont un peu plus touchés que les filles avec un sex ratio d'environ 1,2. Le pic d'incidence se situe entre 1 et 4 ans. Chez les adolescents, l'incidence des LAL est estimée à 11,8 cas par million d'adolescents. Il existe une variation de l'incidence en fonction des ethnies : les enfants noirs sont deux fois moins touchés que les enfants blancs. Par ailleurs des syndromes offrent un terrain de prédisposition aux LAL. Ainsi, on estime que le risque est 20 fois plus élevé pour un enfant porteur d'une trisomie 21. On observe aussi une augmentation de l'incidence dans les ataxies télangiectasiques, le syndrome de Bloom et la maladie de Schwachlan (Michel, 2008).

2.4.1.1.3. Diagnostic

2.4.1.1.3.1. Diagnostic clinique

2.4.1.1.3.1.1. Signes d'insuffisance médullaire

Trois signes d'insuffisance médullaire aident au diagnostic d'une LAL :

- l'anémie : elle se traduit par une asthénie, une perte d'appétit, une dyspnée d'effort, des vertiges et une pâleur croissante.
- la thrombocytopénie : elle se traduit par un purpura pétéchial et ecchymotique. Elle peut se manifester à des stades précoces de leucémie par des bulles hémorragiques au niveau de la muqueuse buccale, surtout sous la langue et au niveau du plancher de la bouche. D'autres syndromes hémorragiques peuvent se manifester. Des hémorragies rétinienne sont visibles au fond d'œil et peuvent orienter le diagnostic.
- la neutropénie : elle se manifeste par une fièvre d'origine infectieuse ou liée à la prolifération des blastes. Il existe un risque d'infection surtout au niveau ORL.

(Michel, 2008)

2.4.1.1.3.1.2. Signes de prolifération tumorale

Certains symptômes traduisent le signe d'une prolifération tumorale permettant le diagnostic de la LAL :

- les douleurs osseuses : elles se manifestent surtout au niveau des articulations. Elles accusent rarement une LAL en première intention, mais plutôt une arthrite chronique juvénile. Ces douleurs osseuses sont présentes dans 20 à 40% des cas de LAL (Lemerle et coll., 2008).
- les adénopathies superficielles ou profondes : elles peuvent siéger dans l'abdomen et entraîner des hépatomégalies ou splénomégalies. Elles peuvent aussi avoir une localisation médiastinale et être à l'origine d'un syndrome thymique (il peut aussi s'agir d'une atteinte thymique) (Lemerle et coll., 2008).

- l'atteinte du système nerveux central : elle est assez rare. Elle se traduit soit par une méningite leucémique qui peut être asymptomatique, soit par un syndrome de compression intra-crânienne avec des signes déficitaires localisés, des convulsions et une compressions des paires de nerfs crâniens (le facial et la branche mentonnière du trijumeau surtout) (Lemerle et coll., 2008).
- l'atteinte testiculaire : le testicule est alors gros et douloureux (Michel, 2008).

2.4.1.1.3.2. Diagnostic biologique

2.4.1.1.3.2.1. L'hémogramme

L'examen sanguin permet le diagnostic lorsque quatre signes sont associés :

- l'anémie : elle correspond à la diminution anormale de la concentration de l'hémoglobine dans le sang. Elle est normochrome (concentration globulaire en hémoglobine normale), normocytaire légèrement macrocytaire (volume globulaire moyen légèrement supérieur à la normale) et arégénérative (anémie qui ne peut pas régénérer en augmentant la fabrication de globules rouges par la moelle osseuse).
- la thrombocytopénie : elle correspond à une diminution du nombre de plaquettes sanguines.
- la neutropénie : elle se caractérise par un taux anormalement bas de granulocytes neutrophiles dans le sang.
- l'hyperleucocytose : elle est liée à la présence de lymphoblastes malins dans le sang. Ce signe n'est pas présent chez tous les patients, car certains d'entre eux n'ont pas de lymphoblastes détectables dans le sang.
(Michel, 2008)

2.4.1.1.3.2.2. Le myélogramme

Il se fait grâce à un prélèvement de moelle au niveau de l'aile iliaque de l'enfant. Il permet le diagnostic dans les cas de leucémies sans lymphoblaste circulant dans le sang. Le

myélogramme est nécessaire dans les cas de leucémies déjà diagnostiquées, car il permet d'en préciser le phénotype (Michel, 2008).

2.4.1.1.3.2.3. Les autres examens biologiques

D'autres examens peuvent être réalisés pour préciser le diagnostic de leucémie :

- l'immunophénotype : il permet de distinguer les différents types de leucémies : T, B et non T non B
- les analyses cytogénétiques et moléculaires : elles permettent de retrouver des anomalies en rapport avec le phénotype de la LAL. Elles permettent aussi, pour certains cas difficiles, d'affirmer le caractère B ou T des cellules
- le dosage de la calcémie, de la phosphorémie, de l'urécémie, de la créatinine, des lactico-deshydrogénases...

(Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.1.3.3. Diagnostic radiologique

Il permet de montrer l'atteinte du médiastin antérieur et postérieur dans les formes T. La radiographie thoracique montre une masse médiastinale antérieure et un épanchement pleural. L'échocardiographie peut également mettre en évidence cet épanchement pleural (Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.1.4. Pronostic

Le pronostic dépend de plusieurs facteurs propres au patient, à la maladie et à la thérapeutique :

- Le patient : l'âge de diagnostic est important pour déterminer le pronostic. Il est bon dans la tranche d'âge 2 à 9 ans. En revanche, le pronostic est plus péjoratif chez les nourrissons de moins d'un an et chez les adolescents. La malnutrition rend le risque de rechute plus élevé, en raison de la diminution des doses de traitements d'entretien, de la modification du métabolisme des drogues et de la moins bonne compliance aux traitements.

- La maladie : l'hyperleucocytose au diagnostic est un facteur péjoratif. Le phénotype de la LAL oriente le pronostic (les leucémies de type B immatures et les leucémies de type T ont un mauvais pronostic). La cytogénétique permet également de situer le pronostic qui peut être déterminé en fonction des anomalies caryotypiques des blastes.
- La thérapeutique : la réponse au traitement initial (corticothérapie ou chimiothérapie) est importante pour déterminer le pronostic. De plus, l'état de la maladie en fin d'induction permet d'affiner le pronostic.
(Lemerle et coll., 2008)

2.4.1.1.5. Thérapeutique

L'efficacité des traitements repose sur le suivi de protocoles issus d'études et de consensus internationaux. La prise en charge thérapeutique diffère selon le contexte de la maladie. Il existe trois types de traitement : le traitement de première intention, le traitement de la rechute et les soins palliatifs.

2.4.1.1.5.1. Première intention

Le démarrage du traitement de première intention doit être très rapide. Dans un premier temps, il est important d'écartier tout risque d'infection par une recherche de foyers infectieux, et au besoin, de prescrire des antibiotiques à large spectre. Il faut aussi prévenir le risque hémorragique par des transfusions. Cette première étape s'accompagne souvent par la pose du cathéter veineux central ou de la chambre implantable sous anesthésie générale. Ensuite, la chimiothérapie peut débuter. Les protocoles prévoient une chimiothérapie intensive de 6 à 9 mois avec des phases d'induction, de consolidation, d'intensification et des interphases plus légères. Puis, un traitement d'entretien de 2 ans est mis en place (tableau n°6) (Michel, 2008).

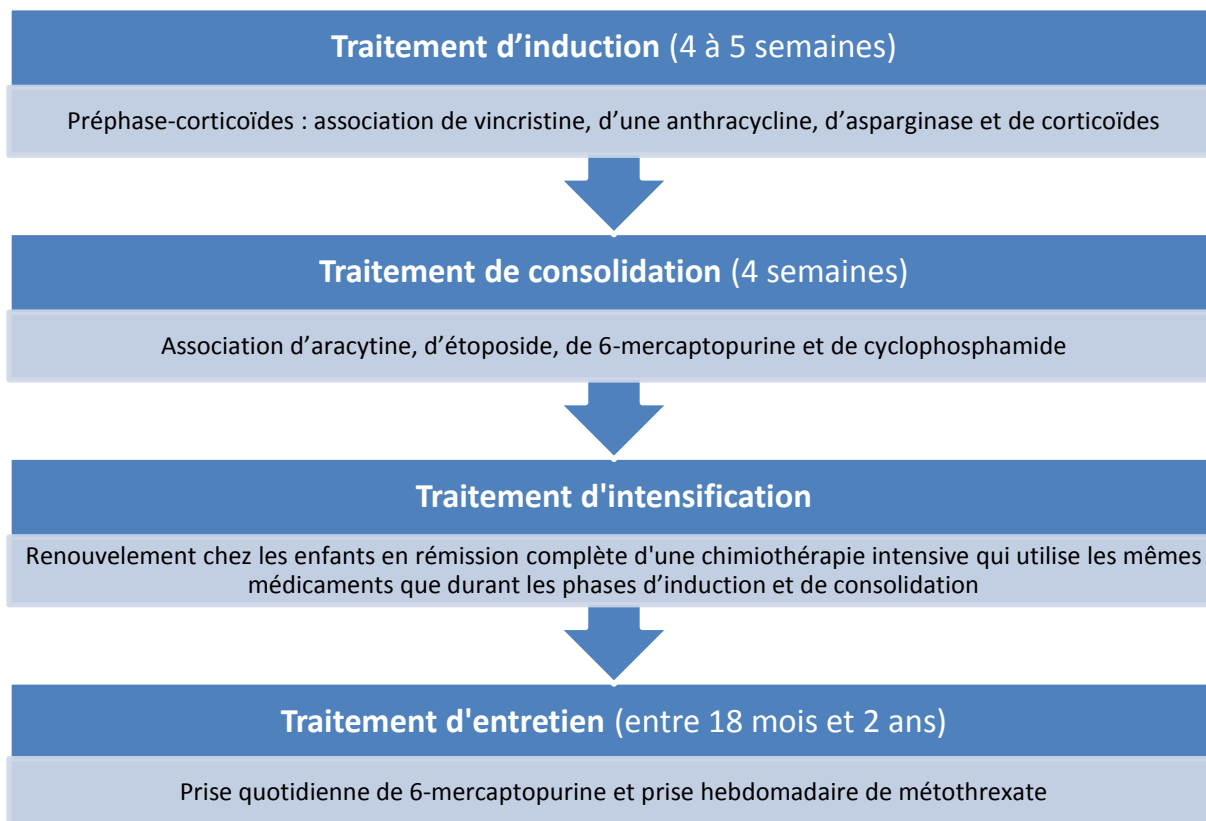


Tableau n°6 : Déroulement du traitement de première intention (d'après Michel, 2008)

Le traitement de première intention peut être accompagné par un traitement de prévention de la rechute. Dans certains protocoles, une irradiation cérébrale (incluant le crâne et la moelle épinière) prophylactique peut être indiquée. Dans d'autres protocoles, il est préconisé de réaliser des injections intrathécales de méthotrexate avec ou non de l'aracytine et un corticoïde. Dans certaines formes graves de leucémie, il est nécessaire de pratiquer une greffe de moelle, sous réserve de l'existence d'un donneur HLA (Human Leukocyte Antigen) identique dans la fratrie (Michel, 2008).

La rémission complète est définie sur des critères cytologiques. La phase d'induction doit permettre de diminuer le taux de blastes de 10^{12} à 10^{10} cellules tumorales. Il est estimé qu'en fin de traitement d'induction, il reste une masse leucémique résiduelle dont l'évolution en termes de présence, de persistance et de cinétique se fait durant la période de consolidation et d'entretien. Le but du traitement de la leucémie est de maîtriser au mieux cette maladie résiduelle. La détection de la maladie résiduelle peut donc être l'opportunité d'une adaptation singulière du traitement de la leucémie. L'estimation de la maladie résiduelle permet d'affiner le pronostic du patient. Seulement, les techniques de détection sont actuellement longues et coûteuses (Vilmer et coll., 1996).

2.4.1.1.5.2. Rechute

La rechute survient dans 20% des cas. La survie à 5 ans des enfants ayant eu une rechute est de 0 à 60% en fonction des protocoles de traitements. Le taux de rechute est différent en fonction du type de LAL. Le diagnostic de la rechute s'appuie sur un myélogramme qui montre la présence d'au moins 25% de cellules blastiques (Lemerle et coll., 2008).

Le traitement de la rechute fait appel aux mêmes médicaments. Cependant, il s'agit d'administrer de manière intensive des « blocs de chimiothérapie » durant 5 à 7 jours, de façon cyclique tous les 21 jours. Dans de nombreux cas, la sévérité des rechutes et la chimiorésistance oriente la thérapeutique vers la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le but est d'obtenir un effet cytostatique de la greffe avec au préalable une irradiation du corps entier à 12 Gy. Le principe repose sur le prélèvement et l'implantation de greffe de moelle d'un donneur HLA identique vers le receveur. Le donneur HLA identique est souvent retrouvé dans la fratrie (cependant il n'existe que dans 20% des cas). Lorsque le malade n'a pas de fratrie ou n'a pas de donneur HLA compatible au sein de celle-ci, une recherche de donneur HLA identique peut être réalisée au sein d'un réseau mondial des volontaires pour le don de moelle (environ 12 millions de personnes). Enfin lorsqu'il n'existe aucun donneur HLA identique, une greffe de sang placentaire peut être réalisée car l'exigence de compatibilité est moindre. En revanche, la faible quantité de sang rend la greffe plus difficile pour les grands enfants ou les adolescents. Les taux de réussites de la greffe de moelle d'un donneur HLA non apparenté ou d'une greffe de sang placentaire sont en dessous du taux de réussite pour les donneurs HLA identiques de la fratrie (entre 60 et 70% de guérison) (Michel, 2008).

2.4.1.1.5.3. Soins palliatifs

Lorsque le cancer est devenu résistant à toute forme de traitement (chimiothérapie et greffe) et qu'il n'y a plus d'espoir de guérison, le service d'oncologie pédiatrique doit alors organiser des soins palliatifs. L'objectif de ces soins est de rendre la fin de vie de l'enfant la plus digne et la moins douloureuse possible. Le service doit faire face à une importante désapprobation des parents, mais cet accompagnement à la fin de vie est nécessaire pour éviter l'acharnement thérapeutique. Le but est de rapprocher le plus l'enfant du domicile familial (Michel, 2008).

2.4.1.1.6. Suivi

La toxicité et l'agressivité importante des traitements (notamment les irradiations cérébrales et les irradiations « corps entier pré-greffe ») accroissent le risque et le taux de séquelles après la guérison. Il est donc important d'organiser à long terme un suivi rigoureux des patients. Les séquelles portent surtout sur :

- le poids et la taille définitive : la croissance est perturbée à cause des irradiations et il y a un risque de surpoids ;
- la fonction gonadique : les traitements peuvent entraîner une stérilité, souvent lors d'irradiations du corps entier ;
- la thyroïde : l'irradiation de cette zone peut altérer cette glande, provoquer une insuffisance thyroïdienne ou l'apparition de tumeurs post radiques ;
- le cœur, les yeux, les articulations : ils peuvent subir des séquelles des traitements du cancer ;
- les tumeurs secondaires ou les leucémies : elles peuvent apparaître par la suite.

(Michel, 2008)

Le suivi de l'enfant guéri repose également sur son intégration au sein de la société. Pour cela, il est important de maintenir au maximum une scolarisation normale (à l'hôpital lorsque les traitements sont longs). Le but est double : ne pas accumuler de retard scolaire et préserver une socialisation correcte par le biais de l'école. Par la suite, il faut aider l'enfant à trouver sa place, lui permettre une insertion sociale et une qualité de vie la plus normale possible (Michel, 2008).

2.4.1.2. Leucémies aiguës myéloblastiques

2.4.1.2.1. Définition

Les leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies malignes caractérisées par une expansion clonale de blastes appartenant aux lignées myéloïdes et dérivant de la transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique avec blocage de leur capacité de différenciation et d'apoptose (Lemerle et coll., 2008). Il existe de nombreux type de LAM répertoriées dans la classification cytologique des LAM (tableau n°7).

Type FAB	Définition	Peroxydases	NASDA	NASDA F
LAM0 Indifférenciée	Inclassable par morphologie et cytochimie MPO intracytoplasmique + en immunophénotypage	+		
LAM1 Sans maturation	> 90% de blastes sans maturation granuleuse Corps d'Auer +/-	+	-	
LAM2 Avec maturation	30 à 90% de blastes avec maturation granuleuse représentant > 10% de la cellularité Corps d'Auer fréquents	++	+	+
LAM3 Promyélocytaire	Majorité de promyélocytes anormaux Corps d'Auer fréquents	++	++	++
LAM4 Monoblastique	Moelle > 30% de blastes, 20 à 80% de cellules monocytaires Sang > 5 G/L cellules monocytaires M4 eosino : granulations éosinophiles dans le cytoplasme	++	++	Inhibition
LAM5 Sans maturation	LAM5a : peu différenciée (monoblastes > 80% des cellules monocytaires)	+/-	+++	Inhibition
	LAM5b : différenciée (monoblastes < 80% des cellules monocytaires)	+/-	+++	Inhibition
LAM6 Erythroleucémie	Blastes > 30% des éléments non érythroblastiques Erythroblastes > 50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse			
LAM7 Mécaryoblastique	Reconnaissance par anticorps monoclonaux le plus souvent			

Tableau n°7 : Classification cytologique des LAM (d'après la classification internationale Franco-Américano-Britannique, 2002).

2.4.1.2.2. Epidémiologie

Les LAM représentent environ 20% des leucémies chez les enfants. L'incidence est relativement stable entre 0 et 10 ans, elle augmente un peu à l'adolescence et augmente encore à la tranche d'âge 15-20 ans (Michel, 2008).

La trisomie 21 est un facteur de prédisposition génétique multipliant par 20 le risque de développer une LAM. Le taux d'incidence des LAM augmente dans certaines maladies telles que l'ataxie télangiectasique, le syndrome de Bloom, la maladie de Shwachman, le syndrome de Franconi, la neurofibromatose de type 1 et la maladie de Blackfan-Diamond. D'autres facteurs tels que l'exposition aux radiations ionisantes de la mère avant la conception, pendant la vie intra utérine et après la naissance augmente le taux d'incidence des LAM. Certains médicaments cytostatiques, anticancéreux ou des agents chimiques cancérigènes peuvent augmenter le risque de LAM chez l'enfant exposé (Michel, 2008).

2.4.1.2.3. Diagnostic

2.4.1.2.3.1. Diagnostic clinique

2.4.1.2.3.1.1. Signes d'insuffisances médullaires

Trois signes d'insuffisance médullaires aident au diagnostic d'une LAM :

- un syndrome anémique, avec une asthénie et une pâleur ;
- un syndrome infectieux, avec une fièvre persistante malgré l'antibiothérapie ;
- un syndrome hémorragique, avec du purpura, des ecchymoses et une gingivorragie. Il peut y avoir un risque de Coagulation Intra Vasculaire Disséminé (CIVD). Il s'agit d'un syndrome hémorragique caractérisé par la disparition du fibrinogène du sang circulant. La CIVD représente un risque vital dans certaines formes de LAM : c'est une urgence de traitement.

(Lemerle et coll., 2008)

2.4.1.2.3.1.2. Signes de prolifération tumorale

Les signes de prolifération tumorale se manifestent de manière moins fréquente que pour les LAL. Cependant, une hépatomégalie et une splénomégalie associées à une atteinte ganglionnaire peuvent être le signe d'une LAM (Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.2.3.1.3. Autres signes

D'autres signes peuvent orienter le diagnostic d'une LAM :

- l'atteinte cutanée dans les leucémies néonatales : elle se caractérise par des nodules sous cutanés violines ;
 - la présence de sarcomes granulocytaires : ils sont localisés au niveau orbitaire ou para spinal ;
 - l'atteinte neuroméningée : elle est peu fréquente (5% des cas).
- (Lemerle et coll., 2008)

2.4.1.2.3.2. Diagnostic biologique

2.4.1.2.3.2.1. L'hémogramme

L'examen sanguin permet d'explorer différents éléments.

- L'anémie : elle correspond à la diminution anormale de la concentration de l'hémoglobine dans le sang. Elle est normochrome (concentration globulaire en hémoglobine normale), normocytaire (volume globulaire moyen normal) et arégénérative (anémie qui ne peut pas régénérer en augmentant la fabrication de globules rouges par la moelle osseuse).
 - La leucocytose : elle est variable. Elle est liée à la présence de lymphoblastes malins dans le sang. Une hyperleucocytose doit être traitée comme une urgence, car il y a un risque de leucostase cérébrale et pulmonaire.
- (Lemerle et coll., 2008)

2.4.1.2.3.2.2. Le myélogramme

Il montre une moëlle riche, avec une diminution voire une disparition des lignées hématopoïétiques normales. Il y a une présence de cellules blastiques par définition supérieure à 30% (Delain, 2003).

Le myélogramme permet le classement de la LAM selon la classification internationale Franco-Américano-Britannique (tableau n°7).

2.4.1.2.3.2.3. Les autres examens biologiques

Les autres examens biologiques réalisés sont :

- l'immunophénotype : il intervient pour le traitement
- la cytogénétique et les données moléculaires : elles sont utilisées pour établir un pronostic (Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.2.4. Pronostic

Il existe plusieurs facteurs différents permettant de faire un pronostic sur la LAM de l'enfant :

- l'âge du patient : les nourrissons ont un pronostic plus péjoratif ;
- le phénotype de la maladie : le type de LAM permet d'orienter le pronostic. Les LAM type M1, M2, M3 et M4 ont un meilleur pronostic que les LAM du Type M3 et M0 ;
- la cytogénétique : elle permet d'affiner le pronostic en précisant le type de LAM ;
- l'hyperleucocytose : c'est un facteur pronostique péjoratif ;
- la réponse au traitement : lorsqu'il n'y a pas de réponse en fin de premier cycle, on peut conclure à un facteur péjoratif.
(Lemerle et coll., 2008)

2.4.1.2.5. Thérapeutique

2.4.1.2.5.1. Traitement de l'urgence

La prise en charge de la LAM, consiste d'abord à parer à l'urgence.

- La maîtrise du risque hémorragique lié à la thrombopénie centrale : il existe en effet un risque d'hémorragies cérébro-méningées, d'hémorragies alvéolaires et de CIVD. Si la prise précoce d'acide tout-trans-rétinoïque est efficace pour certaines formes de LAM, la transfusion sanguine ou de plasma apparaît encore plus efficace. Cependant, le risque ne diminue nettement que lorsque la chimiothérapie est efficace et qu'elle a fait diminuer la leucocytose et activer la coagulation.
- La leucostase : elle correspond au phénomène d'agrégation des cellules blastiques dans les vaisseaux. Elle est associée au risque hémorragique. Le risque le plus important se situe au niveau cérébral et pulmonaire. Plusieurs traitements sont alors proposés : l'administration d'Hydroxycarbamide (HYDREA[®]), l'irradiation encéphalique en flash et la leucaphérèse. Il faut donc prévenir le risque hémorragique et activer la chimiothérapie.
- Le syndrome de lyse : c'est une manifestation métabolique de lyse cellulaire. La prise en charge repose sur un traitement à base de rasburicas et une hyperhydratation alcaline contrôlée sans apport potassique.
- Le risque infectieux : il est en relation avec la neutropénie. Il s'agit alors d'administrer une antibiothérapie à large spectre avec prélèvement dès les premiers signes d'infection.

(Lemerle et coll., 2008)

2.4.1.2.5.2. Première intention

Le traitement de première intention se déroule selon quatre stades successifs (tableau n°8).

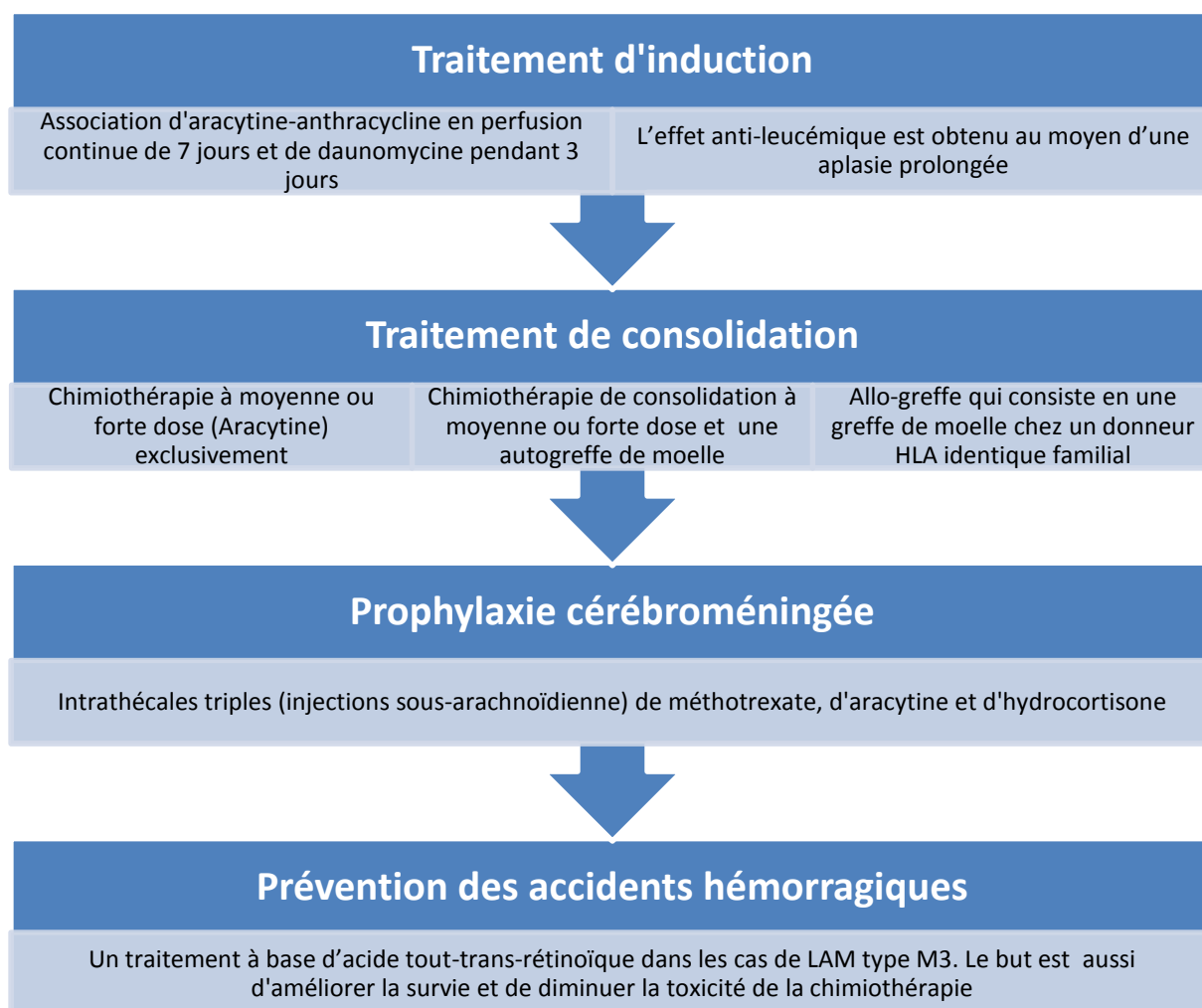


Tableau n°8 : Déroulement du traitement de première intention (d'après Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.2.5.3. Rechute

La rechute survient chez 30 à 50% des enfants et se localise à 80% au niveau de la moelle. La durée de la rémission complète initialement obtenue conditionne le succès de la deuxième rémission. Le protocole de traitement est le même que celui de première intention. La rémission complète est souvent maintenue grâce à la greffe (Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.3. Lymphomes non Hodgkiniens

2.4.1.3.1. Définition

Il s'agit d'un groupe hétérogène de proliférations tumorales lymphoïdes malignes. Les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) se différencient des leucémies par leur origine tumorale (les leucémies ayant une origine médullaire). Le LNH est diagnostiqué lorsqu'il y a moins de 25% de cellules tumorales dans la moelle. Au-delà, il s'agit d'une leucémie (D'Andon et coll., 2008).

2.4.1.3.2. Epidémiologie

Les LNH représentent 7% des cancers de l'enfant, ce qui équivaut à 10 cas par million d'enfants. Ils concernent plutôt les garçons tous âges confondus. Ils sont cependant exceptionnels chez les enfants de moins de 2 ans.

Il y a 4 grands types histologiques de LNH chez l'enfant :

- les lymphomes de Burkitt : 50 à 60% des cas. Dans les zones concernées par le paludisme, il existe une relation entre le virus EBV et l'incidence des lymphomes de Burkitt ;
 - les lymphomes lymphoblastiques : 25 à 35% des cas ;
 - les lymphomes diffus à grandes cellules B : environ 10% des cas ;
 - les lymphomes anaplasiques à grandes cellules : environ 10% des cas.
- (D'Andon et coll., 2008)

2.4.1.3.3. Diagnostic

2.4.1.3.3.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique repose sur la localisation des LNH. Celle-ci est majoritairement abdominale ou thoracique.

- Localisation abdominale :

Elle est révélée par des douleurs abdominales diffuses, associées à des nausées, des vomissements et des troubles du transit. La palpation met en évidence une ou plusieurs masses abdominales.

- Localisation thoracique :

Elle se diagnostique par des signes de compression médiastinale ou par des adénopathies cervicales ou axillaires. Il y a un risque d'asphyxie aiguë avec décompensation respiratoire.

- Autres localisations :

ORL, elles se manifestent par une épistaxis, une obstruction nasale ou pharyngée, une tuméfaction donnant l'impression d'un déchaussement dentaire ou l'apparition d'un ganglion cervical satellite. Plus rarement, la localisation peut être osseuse, cutanée, sous cutanée ou rénale.

(D'Andon et coll., 2008)

2.4.1.3.3.2. Diagnostic biologique

L'examen biologique initial doit inclure obligatoirement :

- un myélogramme qui permet l'étude cytologique médullaire ;
- une Numération Formule Sanguine (NFS) avec un dosage des lactico-déshydrogénases (LDH) ;
- un examen du Liquide-Céphalo-Rachidien (LCR) ;
- un bilan ionique avec l'uricémie.

(D'Andon et coll., 2008)

2.4.1.3.3. Diagnostic radiologique

En fonction des localisations, plusieurs examens sont à effectuer :

- l'échographie abdominale : elle permet de localiser et de mesurer des lymphomes abdominaux. Elle permet également de diagnostiquer une extension ganglionnaire ;
- la radiographie thoracique : elle permet de voir des masses médiastinales et un épanchement pleural et péricardique ;
- le scanner : il est utilisé dans le cas de lymphomes étendus.

(D'Andon et coll., 2008)

2.4.1.3.4. Pronostic

La prise en charge thérapeutique des LNH a considérablement évoluée. Alors qu'en 1970 le taux de survie de ces cancers était de 5 à 30%, aujourd'hui il est compris entre 70 et 90% (tableau n°9). Les complications *a posteriori* ont également diminué (D'Andon et coll., 2008).

Stades	Survie à long terme
Lymphome de Burkitt I ou II	>90%
Lymphome de Burkitt III	80 à 90%
Lymphome de Burkitt IV	70 à 85%
Lymphome lymphoblastique I ou II	>90%
Lymphome lymphoblastique III	75 à 90%
Lymphome lymphoblastique IV	75 à 90%
Lymphome à grandes cellules B I ou II	90%
Lymphome à grandes cellules B III et IV	70 à 90%
Lymphome anaplasique à grandes cellules I ou II	90%
Lymphome anaplasique à grandes cellules III	70 à 85%
Lymphome anaplasique à grandes cellules I ou II	70 à 85%

Tableau n°9 : Taux de guérison des LNH en France (d'après IGR, 2006)

2.4.1.3.5. Thérapeutique

Chaque LNH a un protocole thérapeutique spécifique, c'est pourquoi nous allons exposer les principes globaux de la prise en charge d'un LNH.

2.4.1.3.5.1. La chimiothérapie

Les LNH sont des cancers chimiosensibles et chimiocurables. Les cures de chimiothérapies sont indispensables dans le traitement des LNH, cependant elles varient en fonction du type de tumeur (chimiothérapies intensives en cures discontinues pour les lymphomes à cellules B, chimiothérapies semi-courtes et prolongées pour les lymphomes lymphoblastiques). Il existe malgré tout un risque de rechute neuroméningée qui est aujourd'hui traité par une chimiothérapie secondaire avec greffe de moelle (Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.3.5.2. La chirurgie

Aujourd'hui la chirurgie ne se pratique que dans des indications bien particulières. Elle peut être utilisée pour l'exérèse de tumeurs très localisées (masse résiduelle : tumeur nécrosée ou résidu tumoral). La chirurgie peut aussi être pratiquée en traitement d'éventuelles complications abdominales (Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.3.5.3. La radiothérapie

La radiothérapie est rarement utilisée dans le traitement des LNH. Seules quelques indications subsistent : le traitement des lymphomes lymphoblastiques à grandes cellules, l'irradiation d'une masse médiastinale résiduelle ou l'irradiation en cas d'atteinte méningée initiale (Lemerle et coll., 2008).

2.4.1.4. Lymphome de Hodgkin

2.4.1.4.1. Définition

Le Lymphome de Hodgkin (LH) est une infiltration maligne pléomorphe de ganglions lymphocytaires par des cellules de Hodgkin/Reed Sternberg (HRS). Ces cellules (moins de 1%) sont associées à une réaction inflammatoire intense et polymorphe comprenant des lymphocytes T et B ainsi que de nombreuses autres cellules. Cette réaction tissulaire est à l'origine des différents types histopathologiques décrits (Landman-Parker et coll., 2009).

Il existe deux types de LH : les LH classiques et les LH nodulaires à prédominance lymphocytaire.

2.4.1.4.2. Epidémiologie

L'incidence du LH chez l'enfant et l'adolescent de moins de 20 ans est de 12 cas par million. C'est une maladie rare chez l'enfant de moins de 15 ans (entre 5 et 10% des cas) et exceptionnelle chez l'enfant de moins de 2 ans. La majorité des cas se trouve dans la tranche d'âge 15-19 ans avec une incidence de 32 cas par million. Il existe une prédominance masculine qui tend à s'annuler à la puberté. Le LH est plus fréquent chez les sujets immunodéprimés et chez les enfants atteints d'un syndrome (Wiskott-Aldrich, ataxie-télangiectasique, Purtillo et Bloom). Le LH peut aussi apparaître en tumeur secondaire d'une leucémie aiguë. Il y a une corrélation entre le virus de l'EBV et les cas de LH (D'Andon et coll., 2008).

2.4.1.4.3. Diagnostic

2.4.1.4.3.1. Diagnostic clinique

La présence de ganglions cervicaux suspects oriente le diagnostic. De plus, un tableau général avec de la fièvre, des sueurs nocturnes et un amaigrissement peut exister. Dans certains cas, il peut y avoir des signes de compression ganglionnaire (D'Andon et coll., 2008).

2.4.1.4.3.2. Diagnostic biologique

L'examen biologique initial comprend :

- la biopsie ganglionnaire : elle met en évidence une déstructuration de l'architecture ganglionnaire et la présence de cellules de HRS ;
- la biopsie médullaire : elle est réalisée dans le bilan d'extension pour rechercher des atteintes extra-ganglionnaires ;
- l'examen sanguin avec une NFS et une vitesse de sédimentation : il permet de rechercher une hyperleucocytose ou des signes d'anémie (risque d'envahissement médullaire).

(D'Andon et coll., 2008)

2.4.1.4.3.3. Diagnostic radiologique

Le diagnostic radiologique est réalisé grâce à certains clichés radiologiques :

- la radiographie thoracique ou le scanner : ils permettent la recherche d'extensions sus-diaphragmatiques ;
- l'échographie abdominale ou le scanner abdominal : ils permettent la recherche d'extensions sous diaphragmatiques de la maladie ;
- le PET scanner (Tomographie par Emission de Positons) : il permet l'évaluation plus fine de la morphologie de l'extension ;
- la scintigraphie au technetium et l'IRM : elles sont moins indiquées depuis l'utilisation accrue du PET scanner dans le bilan d'extension.

(D'Andon et coll., 2008)

2.4.1.4.4. Pronostic

Grâce à l'amélioration des protocoles de chimiothérapie, le pronostic d'un LH est bon aujourd'hui. Chez l'enfant, la survie sans événement à un lymphome de Hodgkin est supérieure à 90%. Cependant, les traitements utilisés, basés sur la chimiothérapie et la radiothérapie, sont à l'origine de nombreuses séquelles (Leblanc, 2005).

2.4.1.4.5. Thérapeutique

La thérapeutique est adaptée au groupe pronostique de la maladie préalablement défini :

- groupe 1 : il correspond au stade localisé de bon pronostic. Le traitement commence par quatre cures de chimiothérapie. En fonction de la réponse volumétrique de la tumeur, le traitement est complété par une autre cure de chimiothérapie suivi d'une irradiation à 40 gy pour les réponses négatives. Le traitement est directement complété d'une irradiation à 20 gy pour les réponses positives ;
- groupe 2 : il correspond au stade intermédiaire. Le protocole est le même que pour le groupe 1, avec une variation au niveau des médicaments de la chimiothérapie et de la dose d'irradiation pour les réponses négatives (20gy) ;
- groupe 3 : il correspond au stade étendu. Le traitement commence par une chimiothérapie de première ligne, suivie en cas d'échec d'une seconde chimiothérapie à haute dose et d'une greffe de cellules souches.

La rechute est traitée par une intensification du premier traitement administré selon les mêmes protocoles. Il peut être suivi d'une greffe de cellules souches périphériques ou d'une greffe de moelle (D'Andon et coll., 2008).

2.4.1.4.6. Suivi

Le suivi est réalisé surtout sur les deux premières années à la recherche d'une récurrence. Ensuite, le suivi s'oriente essentiellement sur la surveillance des complications de la radiothérapie (la thyroïde) et de la chimiothérapie (au niveau cardiaque et pulmonaire) (D'Andon et coll., 2008).

2.4.2. Les tumeurs solides

2.4.2.1. Tumeurs cérébrales

2.4.2.1.1. Classification

Les tumeurs cérébrales représentent les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant. Ce groupe englobe l'ensemble des tumeurs se développant au sein du système nerveux central : le cerveau et la moelle épinière. Ces tumeurs sont classées en fonction de leur localisation (figure n°1) et de leur histologie (tableau n°10) (Lemerle et coll., 2008).

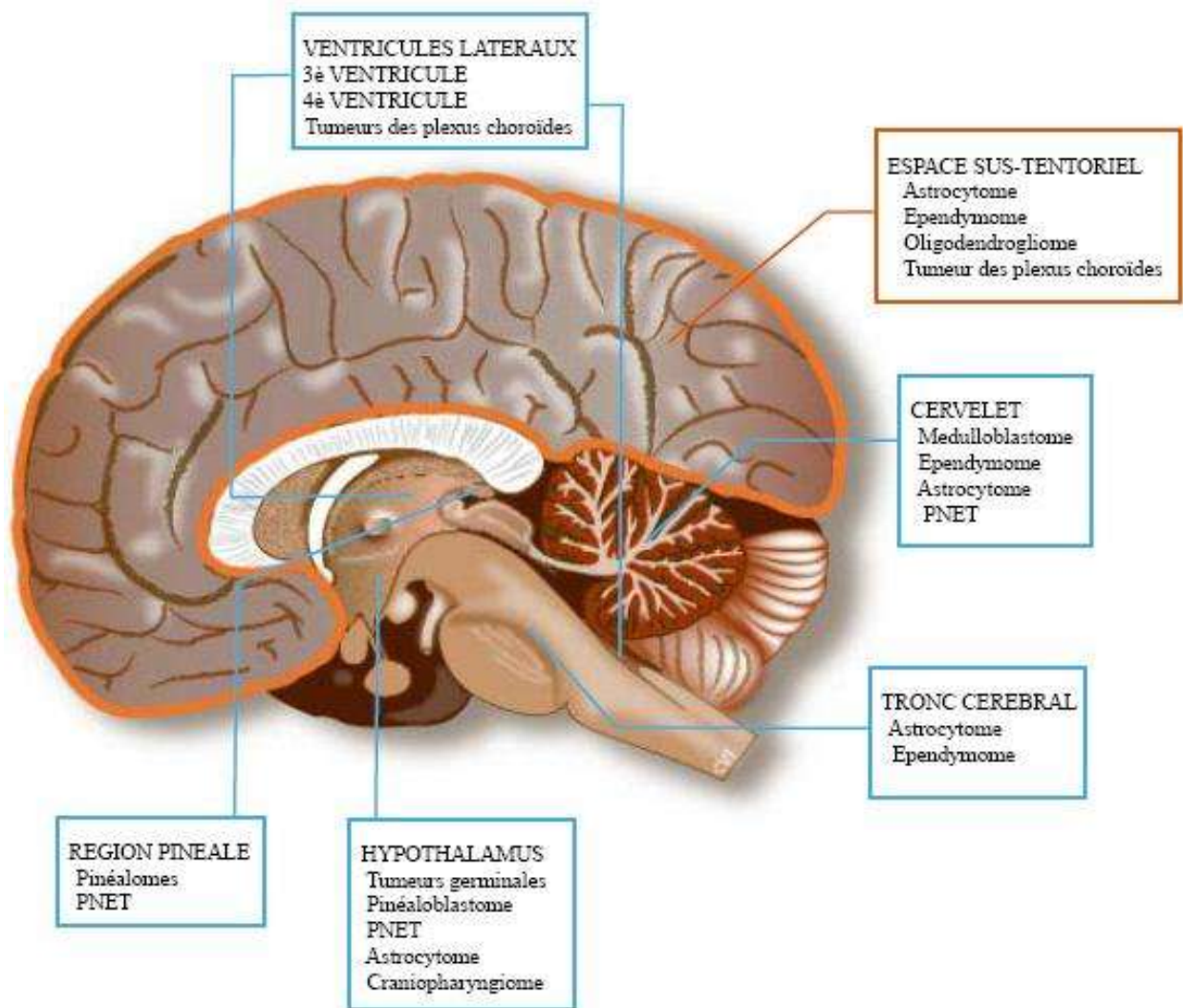


Figure n°1 : Classification des tumeurs selon leur localisation (d'après IGR, 2006).

Tumeurs du tissu neuro-épithélial		
Tumeurs gliales ou gliomes	Tumeurs astrocytaires	<i>Astrocytomes pilocytiques (I)</i>
		<i>Astrocytomes diffus : fibrillaires, protoplasmiques ou gémistocytique (II)</i>
		<i>Astrocytomes anaplasiques (III)</i>
		<i>Glioblastomes (IV)</i>
	Oligodendrogliomes (II) Oligodendrogliomes anaplasiques (III)	
	Gliomes mixtes	<i>Oligoastrocytomes (II)</i> <i>Oligoastrocytomes anaplasiques (III)</i>
Épendymomes	Épendymomes (II) Épendymomes anaplasiques (III)	
Tumeurs des plexus choroïdes	Papillomes bénins Carcinomes	
Tumeurs embryonnaires	Médulloblastomes	
	Tumeurs primitives neuro-ectodermiques sustentorielles (PNET)	
Tumeurs multiphénotypiques	Tumeurs atypiques térétoïdes et rhabdoïdes	
Tumeurs du parenchyme pinéal	Pinéaloblastomes Pinélocytomes, ...	
Tumeurs des nerfs périphériques	Schwannomes Neurofibromes Périneurinomes	
Tumeurs des méninges	Méningiomes Tumeurs mésenchymateuses malignes Hémangioblastomes,...	
Tumeurs de la région sellaie	Adénomes ou carcinomes hypophysaires, Craniopharyngiomes	

Tumeurs germinales malignes		
Lymphomes et néoplasies hématopoïétiques		
Métastases cérébrales de tumeurs extra-cérébrales		

Tableau n°10 : Classification des tumeurs cérébrales en fonction de l’histologie (d’après IGR, 2006).

2.4.2.1.2. Epidémiologie

Les tumeurs cérébrales représentent environ 30% des cancers de l’enfant et ont une incidence de 25 cas par million d’enfants de moins de 15 ans en France. Il existe certains facteurs étiologiques augmentant l’incidence des tumeurs cérébrales : les radiations ionisantes utilisées dans le traitement de la teigne, des leucémies ou des tumeurs cérébrales initiales. Des facteurs génétiques ont été mis en évidence, ainsi certains syndromes sont associés à une augmentation de l’incidence des tumeurs cérébrales : les neurofibromatoses de type 1 et 2, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Von Hippel-Lindau, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Gorlin et le syndrome de Turcot (Lemerle et coll., 2008).

2.4.2.1.3. Diagnostic

2.4.2.1.3.1. Diagnostic clinique

Les signes cliniques des tumeurs cérébrales dépendent de leur localisation. Une hydrocéphalie associée à des vomissements et à des céphalées matinales est fréquemment diagnostiquée. Les tumeurs sous-tentorielles peuvent se manifester par une instabilité de la position debout et une difficulté de coordination de la marche. Les tumeurs sus-tentorielles peuvent se manifester par des signes d’hypertension intra-crânienne. Dans certains cas, l’enfant va faire des convulsions ou présenter des signes de déficit moteur. Les tumeurs de la région hypothalamique sont à l’origine de multiples perturbations de la fonction endocrinienne (diabète, puberté précoce...). Les tumeurs de la moelle épinière se manifestent

par des signes de compression, des douleurs et des déficits moteurs. Ces tumeurs peuvent également être associées à une scoliose ou une cyphose (Lemerle et coll., 2008).

2.4.2.1.3.2. Diagnostic radiologique

Le diagnostic radiologique s'appuie sur la réalisation de plusieurs examens :

- Le scanner : il permet la détection d'environ 90% des tumeurs.
 - L'IRM : il permet de diagnostiquer avec précision les tumeurs infiltrantes et d'organiser la thérapeutique. L'association de l'IRM avec une injection de gadolinium permet de rechercher les diffusions lepto-méningées.
 - L'angiographie : elle permet de déterminer la vascularisation de la tumeur. Elle est utilisée en pré-opératoire.
 - La Tomographie par Emission de Positons : elle est surtout utilisée pour diagnostiquer une récurrence de tumeur gliale.
 - La spectroscopie : elle est utilisée dans l'étude de la tumeur.
- (Lemerle et coll., 2008)

2.4.2.1.4. Pronostic

Le pronostic des tumeurs du système nerveux central (SNC) est très variable et dépend de la localisation et de l'histologie de ces tumeurs. Globalement, la survie à 5 ans avoisine les 70% (Lemerle et coll., 2008).

2.4.2.1.5. Thérapeutique

2.4.2.1.5.1. La chirurgie

La neurochirurgie est le traitement principal des tumeurs du SNC. Grâce à l'amélioration des techniques et du matériel chirurgical, cette chirurgie a été optimisée et l'effet délétère diminué. La technique d'angio IRM associée à l'IRM fonctionnelle permet d'améliorer la voie d'abord, la prévision du geste opératoire et surtout le déroulement per-opératoire. La neuroanesthésie permet de prévenir les accidents per-opératoires (œdème, embolie gazeuse). De même, le développement des techniques de microscopie en

neurochirurgie et de neuronavigation permettent d'améliorer le succès de la chirurgie et de diminuer la mortalité per-opératoire (Lemerle et coll., 2008).

2.4.2.1.5.2. La radiothérapie

La radiothérapie est le traitement standard en post-opératoire. Cette technique entraîne des effets très délétères sur les organes visés, d'autant plus que dans le cas de ces tumeurs, la radiothérapie est orientée vers le SNC. La dose requise pour traiter au mieux les tumeurs du SNC est de 50 à 55 Gy pour les tumeurs bénignes et de 55 à 60 Gy pour les tumeurs malignes. Les techniques actuelles sont basées sur la multiplication des angles de faisceau afin de tout concentrer sur la tumeur et de diminuer le préjudice sur les parties saines. Les variations d'intensité sont également utilisées pour diminuer les séquelles (Lemerle et coll., 2008).

2.4.2.1.5.3. La chimiothérapie

La chimiothérapie dans le traitement des tumeurs du SNC est encore au stade expérimental car le problème du passage de la barrière hémato-encéphalique par ces molécules subsiste. De plus, il peut y avoir un effet indésirable de potentialisation des traitements chimiothérapeutiques avec la radiothérapie (Lemerle et coll., 2008).

2.4.2.1.6. Suivi

Le suivi des patients guéris d'une tumeur du SNC permet de prévenir le risque de récurrence. Le suivi doit s'articuler autour de la prise en charge des séquelles neuropsychologiques des traitements utilisés (radiothérapie et neurochirurgie). En effet, la moitié des survivants des tumeurs du SNC présentent un handicap sévère ou modéré. Ce handicap est un obstacle à l'acquisition d'une autonomie à l'âge adulte. La guérison doit donc être suivie d'un accompagnement de l'enfant dans un milieu scolaire spécialisé pour l'insérer au mieux dans une vie sociale et professionnelle indépendante par la suite (Lemerle et coll., 2008).

2.4.2.2. Neuroblastome

2.4.2.2.1. Définition

Le neuroblastome est une tumeur solide maligne extra-crânienne dérivant du tissu sympathique (Couanet et coll., 2006).

2.4.2.2.2. Epidémiologie

Le neuroblastome représente environ 10% des tumeurs solides de l'enfant de moins de 15 ans. 95% des patients ont moins de 15 ans. L'incidence est de 6 à 8 pour 10 millions d'enfants de moins de 15 ans. Cette tumeur solide est la plus fréquente chez le nourrisson. Cette tumeur concerne autant les garçons que les filles avec un sex ratio de un. Il n'existe pas de facteur de prédisposition familiale. En revanche, le neuroblastome peut se manifester dans quelques rares cas en association avec certains syndromes : la maladie de Hirschprung, la maladie de Recklinghausen, les syndromes d'Ondine, de Wiedmann-Beckwith et de Di-George (Couanet et coll., 2006).

2.4.2.2.3. Diagnostic

2.4.2.2.3.1. Diagnostic clinique

Différents symptômes en rapport avec la tumeur, les métastases et un syndrome paranéoplasique peuvent être retrouvés.

- Symptômes en rapport avec la tumeur :

La tumeur peut être palpable ou bien créer une compression des organes avoisinants. Les tumeurs abdominales peuvent être diagnostiquées lors d'une échographie fortuite. Les tumeurs cervicales et thoraciques hautes peuvent se manifester par un myosis, un ptosis et une enophtalmie.

- Symptômes en rapport avec les métastases : les métastases permettent souvent le diagnostic initial. Les métastases peuvent être ostéomedullaires avec une altération de l'état général, des douleurs osseuses localisées ou

diffuses. Les métastases orbitaires se manifestent par un hématome périorbitaire et une exophtalmie.

- Symptômes en rapport avec un syndrome paranéoplasique : ils se manifestent par la libération de Vaso active Intestinal Peptide (VIP), entraînant des diarrhées aqueuses. Le syndrome paranéoplasique peut également se manifester par un syndrome opsomyoclonique (mouvements rapides, irréguliers et non-contrôlés de l'œil) et une hypertension artérielle.
(Couanet et coll., 2006)

2.4.2.2.3.2. Diagnostic biologique

Les examens biologiques à réaliser sont les suivants :

- la NFS : elle permet la recherche d'une anémie ou d'une thrombopénie ;
- le dosage des catécholamines urinaires qui sont retrouvés en présence de neuroblastomes ;
- le dosage de la Neuron Specific Enolase : c'est une enzyme de la glycolyse. L'élévation du taux de cette enzyme est non spécifique du neuroblastome, mais elle oriente le pronostic ;
- le dosage de la Ferritine : il permet la recherche d'une élévation du taux circulant dans le sérum ;
- le dosage du Lactate déshydrogénase : il permet la recherche d'une élévation du taux dans les stades avancés des tumeurs ;
- le dosage du VIP : il est recherché en présence de symptômes diarrhéiques ;
- Le myélogramme : il permet la recherche de métastases ;
- Les analyses histologiques, moléculaires et génétiques de la tumeur.
(Couanet et coll., 2006).

2.4.2.2.3.3. Diagnostic radiologique

Le diagnostic radiologique est réalisé grâce à plusieurs examens :

- l'échographie : elle est utilisée pour le diagnostic des tumeurs abdominales ;
- le scanner : il confirme le diagnostic initial, précise la localisation de la tumeur primitive et permet aussi de diagnostiquer les extensions tumorales ;

- l'IRM : elle confirme également le diagnostic initial et précise des extensions intra-rachidienne ;
 - la scintigraphie et le Pet scan : ils sont utilisés dans la recherche de métastases.
- (Couanet et coll., 2006)

2.4.2.2.4. Pronostic

Le taux de survie à long terme est assez bon pour les neuroblastomes. Néanmoins, la survie des enfants de plus de 18 mois porteurs d'une forme métastasée n'atteint que 50 %. Le pronostic est très variable et dépend de facteurs tels que :

- l'amplification MYCN : il s'agit d'une protéine fortement oncogène retrouvée dans le système nerveux. Le pronostic dépend de l'amplification de cette protéine dans les cellules tumorales ;
- le stade d'extension tumorale : les formes métastasées de ces tumeurs ont un moins bon pronostic que les formes localisées ;
- l'âge : les enfants de moins de 18 mois ont un meilleur pronostic que les autres enfants ;
- les protocoles de traitement : le pronostic dépend des modalités et des doses de traitement administrées.

(D'Andon et coll., 2008)

2.4.2.2.5. Thérapeutique

Les neuroblastomes sont classés selon leur stade au sein d'une classification internationale : International Neuroblastoma Staging System (INSS) (tableau n°11).

▼ Stades	▼ Caractéristiques anatomiques et histologiques
I	Tumeur limitée à son point d'origine. Ablation complète. Présence éventuelle de ganglions atteints inclus dans la tumeur.
II A	Tumeur limitée à son point d'origine. Ablation incomplète.
II B	Tumeur limitée à son point d'origine avec ablation complète ou incomplète. Les ganglions du côté atteint ne sont pas inclus dans la tumeur mais sont atteints à l'analyse histologique.
III	Tumeur localisée à un seul côté, non extirpable, traversant la ligne médiane*. Il existe ou pas d'envahissement des ganglions régionaux. ou Tumeur localisée à un seul côté ou tumeur de la ligne médiane* avec envahissement des ganglions des deux côtés. * La ligne médiane franchie signifie le bord de la vertèbre, du côté opposé à celui de la tumeur
IV	Tumeur, avec métastases (à l'exception des éléments de la définition du stade 4S).
IV S	Tumeur initiale limitée à son point d'origine, retirée totalement avec des métastases (foie, la peau et/ou la moelle osseuse) sauf au niveau de l'os.

Tableau n°11 : International Neuroblastoma Staging System (INSS) (D'après D'Andon, 2004).

Le traitement mis en œuvre dépend du stade du neuroblastome :

- Stade I et II (tumeurs localisées et tumeurs unilatérales) :

Le traitement repose uniquement sur la chirurgie s'il n'existe pas de risque opératoire.

- Stade III (tumeurs infiltrantes inextirpables) :

Dans un premier temps, le traitement est basé sur l'administration d'une première cure de chimiothérapie en fonction de l'âge de l'enfant et de l'existence de signes menaçants. Puis, en fonction de l'âge (plus ou moins d'un an), le traitement se poursuit par la chirurgie. En cas de non réponse à la première chimiothérapie, la cure est renouvelée.

- Stade IV (tumeurs primitives disséminées) :

Chez l'enfant de moins d'un an, soit il y a une régression spontanée, soit il faut réaliser une cure de chimiothérapie avec ou non une chirurgie d'exérèse

de la tumeur primitive. Chez l'enfant de plus d'un an, le protocole est le même que celui des tumeurs à haut risque. Le traitement commence par une induction de la rémission des métastases par chimiothérapie. Ensuite, il se poursuit par une consolidation grâce à une nouvelle chimiothérapie à forte dose. Le traitement se termine par une greffe de cellules souches hématopoïétiques avec un traitement à l'acide rétinoïque.

(Couanet et coll., 2006)

Aujourd'hui la nouvelle classification INRG (International Neuroblastoma Risk Group) (tableau n°12) tend à remplacer la précédente INSS. Elle prend en compte le facteur d'amplification MYCN qui est un facteur pronostique important, il a une influence majeure dans le choix de la thérapeutique.

Stade	Description
L1	Tumeur localisé n'infiltrant pas de structures vitales (évaluées par l'imagerie initiale) et limitée à un seul compartiment corporel
L2	Tumeur loco-régionale comportant 1 ou plusieurs facteurs de risque définis par l'imagerie
M	Métastases à distance sauf ce qui définit le stade MS
MS	Maladie métastatique chez un enfant de < de 18 mois Métastases limitées à la peau, au foie et/ou la moelle osseuse

Tableau n°12 : The International Neuroblastoma Risk Group (d'après D'Andon, 2008)

2.4.2.2.6. Suivi

Le suivi s'articule essentiellement sur la prise en charge des séquelles des traitements. Au niveau neurologique, le risque de paralysie est important. Une prise en charge orthopédique et une rééducation sphinctérienne sont indispensables (D'Andon et coll., 2008).

2.4.2.3. Néphroblastome (Tumeur de Wilm's)

Le néphroblastome est la tumeur rénale maligne la plus fréquente chez l'enfant. Cette tumeur est développée à partir du blastème néphrogénique (Delarue et coll., 2006).

2.4.2.3.1. Epidémiologie

Le néphroblastome représente environ 95% des tumeurs rénales. Cette tumeur est très fréquente chez le petit enfant et devient très rare au-delà de l'âge de 7 à 8 ans. Le sex ratio montre une légère prédominance féminine. Les formes sont essentiellement unilatérales (95%) et sont classées en fonction de leurs stades d'évolution (tableau n°13). Il existe une variation d'incidence en fonction des ethnies. Le néphroblastome est plus fréquent chez les populations noires et moins fréquent chez les asiatiques. Dans 5% des cas, le néphroblastome a une origine génétique (Delarue et coll., 2006).

Stade I	<ul style="list-style-type: none">• Résection complète d'une tumeur limitée au rein ou entourée d'une pseudocapsule fibreuse
Stade II	<ul style="list-style-type: none">• Résection complète d'une tumeur qui dépasse le rein et la capsule ou infiltre les vaisseaux du sinus
Stade III	<ul style="list-style-type: none">• Résection incomplète avec résidus tumoraux macro- ou microscopiques ; rupture tumorale pré ou per-opératoire. Tumeurs dans les ganglions abdominaux.
Stade IV	<ul style="list-style-type: none">• Métastases hématogènes ou ganglionnaires extra-abdominales
Stade V	<ul style="list-style-type: none">• Tumeurs bilatérales au moment du diagnostic

Tableau n°13 : Stadification de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique des tumeurs du rein de l'enfant (d'après la SIOP, 2002).

2.4.2.3.2. Diagnostic

2.4.2.3.2.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic repose essentiellement sur la palpation. La tumeur peut être détectée au niveau de l'abdomen et surtout sur le flanc. Il est important de palper l'autre côté dans les rares cas où la tumeur est bilatérale. Lorsque le volume de la tumeur est important, un réseau veineux superficiel peut se dessiner sur l'abdomen (Delarue et coll., 2006).

Au niveau de l'état général, il faut rechercher des signes de compression telle qu'une hernie ou qu'une varicocèle. Il faut également rechercher d'éventuels facteurs prédisposant à cette tumeur. Le facteur le plus fréquent est la cryptorchidie, c'est-à-dire une descente insuffisante des testicules dans le scrotum (Delarue et coll., 2006).

2.4.2.3.2.2. Diagnostic biologique

Les examens biologiques sont surtout axés sur la recherche de trouble de la fonction rénale. Certains cas de néphroblastomes sont associés à une coagulopathie (Delarue et coll., 2006).

2.4.2.3.2.3. Diagnostic radiologique

L'imagerie médicale permet le diagnostic tumoral dans un premier temps. Ensuite, elle est utilisée dans le cas du néphroblastome pour calculer le volume de la tumeur afin de pouvoir orienter la thérapeutique et estimer le pronostic.

- L'échographie abdominale permet le diagnostic tumoral, lorsque la tumeur mesure plus de 8 cm. L'image de la tumeur peut être confondue avec une image kystique.
- Le scanner sans injection montre une masse solide et hétérogène.
- L'IRM met en évidence une masse plus ou moins dissociable du parenchyme sain.

(Delarue et coll., 2006).

2.4.2.3.3. Pronostic

Le pronostic du néphroblastome repose sur deux critères importants. L'extension tumorale permet de prévoir la sévérité de la tumeur (tableau n°13). Cependant, le néphroblastome est une tumeur peu métastatique. L'histologie tumorale : elle permet d'affiner le pronostic. En fonction de l'histologie initiale, la survie à 5 ans est comprise entre 63% (pour une histologie à haut risque) et 100% (pour une histologie à bas risque). Dans les cas de rechute (environ 20%), la survie à 5 ans est comprise entre 20 et 60% (selon l'histologie initiale, la localisation, le délai de rechute et de diagnostic) (Delarue et coll., 2006).

2.4.2.3.4. Thérapeutique

La prise en charge thérapeutique du néphroblastome s'articule autour de 3 temps importants : le traitement pré-opératoire, la chirurgie et le traitement post-opératoire.

Le traitement pré-opératoire a pour but de rendre la tumeur opérable et de réduire le risque de rupture tumorale lors de l'opération. Pour cela, le traitement débute par une cure de chimiothérapie de 4 semaines à base de vincristine et d'actinomycine. Lorsque la tumeur est à un stade d'emblée métastatique, la cure de chimiothérapie est augmentée à 6 semaines et l'anthracycline est associée aux deux molécules de base. Pour les formes rares de néphroblastomes bilatéraux, le traitement est à peu près le même qu'en première intention, avec, en fonction des protocoles, une association d'anthracycline (Delarue et coll., 2006).

La chirurgie est la phase essentielle du traitement. Elle doit prendre en compte l'opérabilité de la tumeur et l'éventuelle bilatéralité tumorale. Une tumeur unilatérale est opérée par néphro-urétéctomie élargie. L'opération est réalisée par laparotomie, le but étant de réaliser la néphrectomie et l'urétéctomie en même temps que l'éviction du tissu périrénal. Cette chirurgie doit être réalisée avec beaucoup de précautions pour éviter la rupture tumorale peropératoire qui alourdit considérablement la thérapeutique et le pronostic. Un prélèvement ganglionnaire doit également être réalisé. Une chirurgie plus conservatrice doit être faite en cas de tumeurs bilatérales. Lors d'une néphrectomie bilatérale, une transplantation peut être réalisée mais au minimum deux ans après la rémission totale. Il existe aussi une chirurgie des métastases (Delarue et coll., 2006).

Le traitement post-opératoire dépend du stade histologique de la tumeur et de son éventuelle extension. Pour les tumeurs de Stade I (environ 60% des cas), le traitement repose sur une nouvelle cure de chimiothérapie de 4 semaines : les molécules utilisées sont les mêmes qu'en préopératoire. Pour les Stades II et III, le traitement est le même pour la chimiothérapie : une association de 3 drogues sur une durée de 27 semaines. En revanche, pour certains Stades III, le protocole de traitement préconise une radiothérapie, l'indication étant limitée aux enfants à risque de rechute locorégionale. Pour les Stades IV et V, le traitement est établi sur la réponse des métastases et le stade local. La chimiothérapie utilisée est la même que pour les Stades III. L'irradiation est indiquée selon les critères locorégionaux de la tumeur (Delarue et coll., 2006).

2.4.2.3.5. Suivi

Le suivi se fait autour de la surveillance tumorale, le traitement des rechutes et la prise en charge des séquelles.

Les rechutes surviennent surtout dans les 3 ans après la fin des traitements. Elles se développent majoritairement au niveau pulmonaire. C'est pourquoi, après la fin du traitement, le patient doit passer régulièrement des radiographies thoraciques et des échographies abdominales. En cas de rechute, le pronostic est assez péjoratif (30 à 60% de survie) et les protocoles sont encore discutés (Delarue et coll., 2006).

Les séquelles sont essentiellement liées à la toxicité de la chimiothérapie et de l'irradiation. Lorsque la néphrectomie n'est pas bilatérale, la compensation de la fonction rénale par hypertrophie du rein restant permet de garder une fonction normale. La chimiothérapie présente surtout une toxicité cardiaque. L'irradiation a vu son indication limitée et son protocole amélioré. Ainsi, les nombreuses séquelles ont été diminuées (pulmonaires, gonadiques ou orthopédiques). Le risque de second cancer en zone irradiée est estimé à 1,5% (Delarue et coll., 2006).

2.4.2.4. Rhabdomyosarcome

Le rhabdomyosarcome (RMS) est une tumeur mésenchymateuse à différenciation musculaire striée.

Le RMS est la tumeur mésenchymateuse la plus fréquente. Il représente 60 à 70% des cas de tumeurs mésenchymateuses. Il survient essentiellement chez l'enfant et l'adolescent et représente 5% des tumeurs solides de cet âge. Le sex ratio montre une prédominance masculine avec 1,4 à 1,7 garçons concernés pour 1 fille. Il peut y avoir une influence génétique dans l'incidence des RMS. Le syndrome de Li et Fraumeni peut également augmenter l'incidence du RMS. Il existe deux formes de RMS, les RMS embryonnaires (80% des cas) et les RMS alvéolaires (15 à 20 % des cas) (Lemerle et coll. 2008).

Les RMS peuvent se manifester partout, mais ils sont retrouvés majoritairement dans la sphère tête et cou et dans la sphère génito-urinaire. Le diagnostic clinique est fait en fonction de la localisation de la tumeur. Ainsi les RMS orbitaires se manifestent par un déplacement du globe oculaire, les RMS naso-pharyngés par une obstruction nasale, les RMS génito-urinaires par une rétention urinaire... Le diagnostic clinique peut également se faire lorsqu'il y a une altération de l'état général, avec un syndrome anémique, de la fièvre, un trouble de l'hémostase ou des douleurs osseuses. L'imagerie permet de faire le bilan d'extension tumorale. L'étude histologique, au moyen d'une biopsie, permet quant à elle de confirmer le diagnostic tumoral (Lemerle et coll. 2008).

Le pronostic est évalué en fonction de la classification tumorale. Les RMS orbitaires et génito-urinaires ont un assez bon pronostic : 85 et 94% de survie à 5 ans. Les RMS de la tête, du cou, de la sphère vésico-prostatique et des membres inférieurs ont un pronostic assez défavorable : 51 à 64% de survie à 5 ans. Le type histologique de la tumeur oriente également le pronostic. Les RMS embryonnaires ont un meilleur pronostic que les RMS alvéolaires. En fonction de l'âge, l'incidence de la localisation tumorale varie. C'est pourquoi, l'âge constitue un facteur pronostique des RMS (Lemerle et coll. 2008).

La thérapeutique repose dans un premier temps sur la chirurgie. Les indications de la chirurgie sont strictes. Seules les tumeurs facilement accessibles avec de faibles répercussions esthétiques et fonctionnelles sont opérées. Lorsque la chirurgie n'est pas possible, le traitement repose sur une cure de chimiothérapie et une irradiation systématique. Le but est de

réduire le volume tumoral et de contrôler la tumeur. Les RMS ont un risque de récurrence important. En revanche, les métastases sont moins fréquentes pour ce type de tumeur (environ 10 à 15% des cas) (Lemerle et coll. 2008).

Le suivi est orienté sur la prise en charge des séquelles de la radiothérapie et de la chimiothérapie. De plus, une surveillance étroite du risque de récurrences locales est mise en place à la fin du traitement initial. La surveillance de ce risque se fait au moyen de l'imagerie. Il faut également surveiller le risque de tumeurs secondaires (Lemerle et coll. 2008).

2.4.2.5. Rétinoblastome

Le rétinoblastome est une tumeur maligne de la rétine qui survient chez le jeune enfant.

Le rétinoblastome est la tumeur intraoculaire la plus fréquente avec une incidence de 1 cas pour 15 000 à 20 000 naissances. Il est unilatéral (60% des cas) ou bilatéral (40% des cas). Des facteurs de risques infectieux ou environnementaux sont suspectés mais pas encore confirmés. En revanche, l'origine héréditaire est démontrée pour tous les rétinoblastomes bilatéraux et pour 10 à 15% des rétinoblastomes unilatéraux (Doz, 2006).

Le diagnostic clinique est réalisé par la recherche de deux grands signes : la leucorie (reflet blanc de la pupille) et le strabisme (défaut de parallélisme des axes visuels). Une étude génétique est réalisée chez les enfants de parents qui ont eux-mêmes été traités pour un rétinoblastome quand ils étaient enfants. La confirmation du diagnostic est faite par un examen de fond d'œil sous anesthésie générale. La tumeur est visible en relief grâce à cet examen. Une échographie oculaire est réalisée dans le même temps pour évaluer les dimensions tumorales. Le scanner permet le diagnostic de calcification intra-lésionnelle. L'IRM est utilisée pour le bilan d'extension (Doz, 2006).

Le pronostic du rétinoblastome est bon, puisqu'il est d'environ 87,5% de survie à 5 ans. Par ailleurs, l'unilatéralité ou la bilatéralité de la tumeur affecte peu le pronostic de survie à 5 ans. (Bouguila et coll., 2001)

La thérapeutique est déterminée en fonction du type tumoral. Dans les formes unilatérales étendues, le traitement repose sur l'énucléation avec examen histologique et moléculaire, suivi de la pose d'un implant intraorbitaire relié aux muscles occulo-moteurs. Lorsque l'envahissement tumoral atteint la sclère ou le nerf optique, une chimiothérapie et une radiothérapie post-opératoire sont réalisées (la réalisation de la radiothérapie peut être discutée selon les cas). Les formes unilatérales de faibles étendues ou les formes bilatérales sont traitées par une thérapeutique conservatrice. Le traitement commence par une cure de chimiothérapie, puis il se poursuit par une cryothérapie ou une curiethérapie. Le traitement se termine par une radiothérapie externe (Doz, 2006).

Le suivi commence dès l'énucléation ou le début du traitement conservateur par un accompagnement de l'enfant dans des structures spécialisées du handicap visuel. Après la prise en charge initiale, la surveillance pluridisciplinaire peut débiter. L'enfant doit être suivi au moins une fois par trimestre pour prévenir le risque de récurrences, de métastases ou de cancers secondaires (Doz, 2006).

2.4.2.6. Ostéosarcome

L'ostéosarcome est une tumeur osseuse primitive maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de tumeurs ostéoïdes par des cellules tumorales. Il peut être retrouvé sur tous les os du squelette. L'incidence de cette tumeur varie selon la localisation (Lemerle et coll. 2008).

L'ostéosarcome est la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente. En France l'incidence est évaluée à 3,6 nouveaux cas par million d'enfants de moins de 15 ans. L'ostéosarcome est très rare avant l'âge de 6 ans. Le sex ratio montre une prédominance masculine de 1,4 pour 1. L'incidence augmente avec la croissance osseuse. L'incidence de ces tumeurs augmente en présence de certains syndromes, comme celui de Li-Fraumeni et de Rothmund-Thompson. La radiothérapie accroît le risque de développer un ostéosarcome (Lemerle et coll. 2008).

Le diagnostic clinique repose essentiellement sur la douleur. Par la suite, des troubles fonctionnels peuvent apparaître en fonction de la zone atteinte. L'imagerie permet d'affiner le diagnostic et d'orienter ou non vers un bilan d'extension tumorale. Les clichés de radiographies conventionnelles mettent en évidence plusieurs critères permettant la

différenciation des tumeurs bénignes avec les tumeurs malignes (la taille, l'état de la corticale, le caractère ostéocondensant ou non). Le diagnostic est confirmé par la biopsie avec une étude histopathologique de la tumeur. L'IRM permet quant à lui de préciser le bilan d'extension (Lemerle et coll. 2008).

Le pronostic est assez défavorable pour les ostéosarcomes. Le taux de survie à 5 ans avoisine les 70% pour les formes localisées non métastatiques. Pour la forme métastatique, le pronostic est plus mauvais et aggravé en cas d'atteintes pulmonaires ou osseuses multiples (Lemerle et coll. 2008).

La thérapeutique de l'ostéosarcome débute par une chimiothérapie initiale de 8 à 10 mois permettant de réduire le volume de la tumeur et de réduire le risque de métastase. Le traitement se poursuit par une chirurgie d'exérèse de la tumeur. La chirurgie doit être conservatrice au maximum, de façon à éviter l'amputation. Ensuite, le traitement repose sur une chimiothérapie de consolidation avec les mêmes molécules qu'en pré-opératoire. Les formes métastatiques sont traitées de la même manière, avec une chirurgie d'exérèse des métastases dans la mesure où leur accès est possible. Les récurrences sont traitées dans un cas sur deux par l'amputation du membre en question ou par une chimiothérapie avec greffe de cellules souches (Lemerle et coll. 2008).

Le suivi est principalement orthopédique par la chirurgie reconstructrice immédiatement après l'exérèse tumorale, mais aussi avec la phase de rééducation qui s'en suit. La surveillance est faite autour de contrôles fréquents car le risque de récurrence est grand (Lemerle et coll. 2008).

2.4.2.7. Sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse primitive maligne. Il est caractérisé par des amas denses de petites cellules rondes uniformes en nappes, sans structure tissulaire reconnaissable. Il peut être retrouvé sur tous les os du squelette (Mascard et coll., 2001).

Il survient essentiellement chez l'enfant et l'adolescent, rarement chez l'adulte. Le sarcome d'Ewing est rare avec 50 à 80 cas par an en France. Il représente 5 à 15% de l'ensemble des tumeurs osseuses malignes primitives. Le sex ratio est d'environ 6 garçons

pour 4 filles atteintes. Il concerne essentiellement le sujet d'origine européenne (96% des cas) (Mascard et coll., 2001).

Le diagnostic clinique repose sur deux symptômes essentiels : la douleur (intermittente, puis persistante au repos, d'intensité croissante) et l'apparition d'une tuméfaction croissante. Le diagnostic radiologique fait appel à de nombreuses techniques d'imagerie : la radiographie conventionnelle et le scanner. Ces clichés mettent en évidence une lésion lytique d'aspect agressif. L'IRM est utilisée pour voir l'étendue de la tumeur dans les parties molles. De plus, c'est un examen important pour affiner le bilan d'extension. Enfin, le diagnostic peut également s'appuyer sur une étude biologique par la biopsie (analyse anatomo-pathologique, bactériologique, moléculaire ou cytogénétique) (Mascard et coll., 2001).

Le pronostic est actuellement de 70% de survie à 5 ans pour les formes localisées et de 30% pour les formes métastatiques. Sans traitement, l'évolution métastatique est systématiquement fatale (Mascard et coll., 2001).

Le traitement du sarcome d'Ewing débute d'abord par une prise en charge générale de la maladie avec une cure de chimiothérapie qui permet de diminuer le volume de la tumeur primitive. Ensuite, le traitement local est mis en place. La radiothérapie externe permet d'obtenir de bons résultats, mais elle doit être utilisée avec beaucoup de précautions pour préserver les tissus avoisinants ainsi que la croissance de l'enfant. La chirurgie doit être au maximum conservatrice et doit également traiter toute la partie reconstruction (prothèse osseuse et articulaire...). En présence de métastases (souvent pulmonaires et osseuses), le protocole débute par une chimiothérapie et se poursuit par une résection chirurgicale des métastases osseuses ou des nodules et lobes pour les métastases pulmonaires (Mascard et coll., 2001).

Le suivi des patients en rémission doit être régulier pour prévenir ou diagnostiquer précocement des métastases pulmonaires ou osseuses, même dans les cas de sarcomes initialement localisés. La prise en charge des complications des traitements doit aussi être mise en œuvre. En ce qui concerne la chimiothérapie, il faut surveiller la fonction cardiaque et la fertilité. Pour la radiothérapie, il faut surveiller la croissance, surtout lorsque le champ d'irradiation est épiphysaire. Pour la chirurgie, il faut prendre en charge les complications orthopédiques des traitements (scolioses) (Mascard et coll., 2001).

2.5. Principes de traitements

2.5.1. La chirurgie

2.5.1.1. Indications

En oncologie pédiatrique, les indications de la chirurgie sont multiples :

- La chirurgie biopsie :

Elle permet d'établir ou de confirmer un diagnostic. Elle est indiquée dans le cadre du bilan d'extension : biopsie de moelle dans les hémopathies malignes, biopsie tumorale pour les tumeurs solides (néphroblastome, neuroblastome, rhabdomyosarcome...), ou biopsie pour les métastases. Dans le traitement des tumeurs solides, la biopsie est très souvent associée à une exérèse partielle ou totale de la tumeur.

- La chirurgie exérèse :

Elle intervient dans le traitement de certaines tumeurs solides. L'indication de la chirurgie d'exérèse dépend du type de tumeur, de la localisation tumorale, du volume tumoral et de l'évaluation du rapport bénéfice / risque.

- La chirurgie d'accès vasculaire :

Elle permet de placer une chambre implantable ou un cathéter veineux en relation avec la veine sous-clavière ou jugulaire. Le but est de limiter l'injection de médicaments par voie intraveineuse, car leurs grandes toxicités risquent de léser les vaisseaux périphériques. Il s'agit aussi d'augmenter le confort du patient, car ces techniques permettent l'injection des médicaments soit en sous-cutané soit directement dans le cathéter.

(Pizzo et coll., 1997).

2.5.1.2. Contre-indications

La chirurgie doit toujours être précédée d'une évaluation pré-opératoire par l'anesthésiste et l'oncologue. Il existe de nombreuses contre-indications à la chirurgie. Lorsque l'enfant souffre d'une pathologie générale affectant la fonction cardio-respiratoire,

l'anesthésie ne peut pas être réalisée dans de bonnes conditions. La toxicité cardiaque ou respiratoire chimio ou radio-induite est également à prendre en compte dans la consultation avec l'anesthésiste. Il est important d'évaluer les conséquences du geste opératoire. La chirurgie doit permettre de garder suffisamment de tissu sain pour préserver la fonction lorsqu'elle est vitale (la chirurgie des métastases pulmonaires ne peut être réalisée que si la fonction respiratoire peut être maintenue). Les données sanguines et notamment le taux de plaquettes sont à prendre en considération avant tout acte opératoire. Il est préférable que ce taux soit supérieur à 30 000 à 50 000 thrombocytes par microlitre de sang (Pizzo et coll., 1997).

2.5.1.3. Principes de traitement

La chirurgie de biopsie a pour but de définir la malignité d'une tumeur. Il est donc impératif de prélever du tissu tumoral avec du tissu sain pour avoir un compte rendu d'anatomie pathologie exploitable (Pizzo et coll., 1997).

La chirurgie d'exérèse doit permettre de faire l'ablation de l'ensemble du tissu tumoral. Pour être sûr que l'ablation soit complète et pour prévenir le risque de récurrence ou de métastase, l'exérèse est complétée d'une marge de sécurité qui englobe la tumeur avec une marge de tissu sain (préalablement définie en fonction du risque). Cette chirurgie doit être la plus conservatrice possible afin de conserver au maximum la fonction de l'organe concerné (Pizzo et coll., 1997).

2.5.1.4. Complications

Comme pour toute chirurgie, les complications les plus fréquentes sont les complications sanguines (hémorragies, augmentées par la thrombopénie) et infectieuses (liées à l'hypoplasie pathologique ou thérapeutique). Les complications les plus communes liées à l'accès veineux central à long terme sont l'infection, la thrombose et les problèmes mécaniques (comme les mauvais positionnements ou les déplacements du cathéter). L'apparition d'un second cancer peut être une complication de la chirurgie. La chirurgie peut être à l'origine de complications per ou post-opératoires au niveau de l'organe concerné ou au voisinage de la tumeur (œdème cérébral, fracture osseuse, lésion oculaire...). Enfin, la

chirurgie peut être responsable de nombreuses séquelles liées à l'exérèse proprement dite, comme l'amputation, l'énucléation, la néphrectomie... (Miller et coll., 2003).

2.5.2. La radiothérapie

Chaque année en France, 800 enfants de moins de 18 ans subissent une radiothérapie. Le principe de la radiothérapie est d'exposer les cellules cancéreuses à une ionisation. Cette émission de radiations va altérer la composition de l'information génétique des cellules cancéreuses. L'ADN de ces cellules va alors subir des transformations, qui rendent la cellule incapable de se différencier. Ce procédé réduit ainsi la reproduction anarchique des cellules malignes. Les cellules saines peuvent également être affectées par ces radiations, mais leur taux de réparation est supérieur à celui des cellules cancéreuses. Cet effet différentiel explique le bénéfice de la radiothérapie. Cependant, la limite est parfois si fine que la radiothérapie est bien souvent accompagnée de nombreux effets secondaires. Le but de la radiothérapie est d'être la plus sélective possible et la moins délétère pour l'ensemble des tissus avoisinants (Carriera et coll., 2009).

2.5.2.1. Indications

Même si l'utilisation de la radiothérapie tend à être diminuée au profit de la chimiothérapie souvent moins délétère, la radiothérapie reste toujours indiquée dans de nombreux cas d'hémopathies malignes ou de tumeurs solides. Elle peut être utilisée en pré-opératoire (diminution du volume tumoral), en per-opératoire ou en post-opératoire (consolidation et prophylaxie des récives ou métastases) (Levy-Piedbois et coll., 1999).

L'indication de la radiothérapie est différente en fonction de la maladie. Les leucémies et lymphomes non Hodgkiniens sont traités par une radiothérapie corporelle totale pour les cas graves (après un échec de la chimiothérapie d'induction) ou par une radiothérapie méningée prophylactique pour les tumeurs à haut risque. Dans le protocole de traitement de la maladie de Hodgkin, une cure de radiothérapie est systématiquement prévue en plus de la chimiothérapie pour obtenir un contrôle local au stade initial de la maladie (Levy-Piedbois et coll., 1999).

La radiothérapie est utilisée pour le traitement des tumeurs solides afin d'obtenir une diminution du volume tumoral initial et faciliter la phase opératoire ainsi qu'en prophylaxie de la récurrence et des métastases. La radiothérapie est utilisée dans le traitement des tumeurs cérébrales et en fonction du stade pour les néphroblastomes, les rétinoblastomes, les rhabdomyosarcomes, les tumeurs d'Ewing... (Levy-Piedbois et coll., 1999).

2.5.2.2. Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indications absolues à la radiothérapie. Cependant, la substitution de la radiothérapie par une autre technique est toujours discutée lorsque les effets indésirables sont trop importants.

2.5.2.3. Principes de traitement

Le principe de la radiothérapie est de projeter par voie externe des rayons ionisants au sein de la tumeur. Les cellules immatures à croissance rapide caractérisant les tissus tumoraux sont plus radiosensibles. L'ionisation de ces cellules entraîne leur destruction. Cependant, la radiothérapie reste néfaste pour les tissus sains. C'est pourquoi, l'irradiation des cellules tumorales est réalisée par de multiples faisceaux convergeant tous vers la tumeur. Le but est de produire un effet cumulatif sur les cellules tumorales.

Aujourd'hui, la technique de radiothérapie stéréotaxique est de plus en plus utilisée dans le but de délivrer le maximum de rayons à la tumeur en ayant une marge de sécurité de plus en plus fine. Cela permet d'épargner les tissus sains et de concentrer les rayonnements sur la tumeur. Cette technique nécessite un repérage parfait de la tumeur afin de réaliser une irradiation précise (Bernier-Chastegner, 2009).

Entre 40 et 50 % des enfants traités pour un cancer sont irradiés. Les nombreuses séquelles liées à l'irradiation chez l'enfant amènent à trouver de nouvelles alternatives. L'irradiation conformationnelle par modulation d'intensité (ICMI) a pour but de délivrer une dose homogène au volume cible et d'épargner les organes à risques (cerveau, chiasma, oreilles, glandes salivaires, moelle épinière, reins, cœur, gonades...). L'utilisation en pédiatrie de cette technique semble particulièrement intéressante en raison de la complexité des volumes cibles et de la proximité des organes à risque. Cependant, l'importance des faibles

doses d'irradiation délivrées dans de grands volumes peut faire craindre des conséquences éventuelles sur la croissance et une augmentation de l'incidence des cancers secondaires. L'ICMI permet donc d'épargner les organes à risque au voisinage de la tumeur. L'ICMI présente un intérêt dans le traitement des sarcomes de la tête et du cou. Elle permet d'améliorer le contrôle local de l'irradiation, de limiter la toxicité tardive et d'épargner les organes à risque (Leseur et coll., 2009).

La curiethérapie est une technique de radiothérapie par voie interne. Elle consiste à placer un élément radioactif au sein du tissu tumoral pour le détruire ou réduire son volume.

2.5.2.4. Complications

Les complications à long terme de la radiothérapie sont très nombreuses. Elles dépendent de la dose et de la localisation des rayonnements (tableau 14). Voici les principales séquelles rencontrées :

- endocriniennes : elles apparaissent après l'irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire ou de la glande thyroïde. La conséquence la plus fréquente est un déficit en hormones de croissance ;
- osseuses et orthopédiques : elles sont très fréquentes dans les irradiations des tumeurs osseuses. Elles se manifestent par des retards ou un arrêt de la croissance osseuse ;
- cardiothoraciques et pulmonaires ;
- gonadiques : elles entraînent une altération de la fertilité lorsque l'irradiation est pelvienne ou génito-urinaires ;
- neuro-psychologiques : elles se manifestent après une irradiation cérébrale ;
- bucco-dentaires : elles se produisent après une irradiation de la sphère orofaciale. Elles se manifestent par des retards ou un arrêt de la croissance dentaire ou des maxillaires, des altérations de la fonction des glandes salivaires, des mucites post radiques...
- cancers secondaires : ils apparaissent pendant l'enfance ou l'âge adulte. Les principaux cancers secondaires se développent au niveau du sein, de la thyroïde, du cerveau...

(Pizzo et coll., 1997)

Structures	Dose	Conséquences
Articulation temporo-mandibulaire	$D_{\max} < 20 \text{ Gy}$	Trismus
Cerveau	$V_{45} < 100 \%$ $V_{50} < 66 \%$ $V_{60} < 33 \%$	Nécrose Troubles cognitifs
Chiasma	$D_{\max} < 52 \text{ Gy}$ $V_{50} < 100 \%$	Cécité
Cœur	$V_{45} < 66 \%$ $V_{60} < 30 \%$	
Cristallin	$V_{10} < 100 \%$	Cataracte
Foie en totalité	$D_{\max} < 20 \text{ Gy}$	Insuffisance hépatique
Hypophyse	$V_{40} < 100 \%$ $D_{\max} < 55 \text{ Gy}$	Troubles endocriniens
Intestin grêle	$V_{45} < 100 \%$	
Moelle épinière	$D_{\max} < 45 \text{ Gy}$	Myélite
Nerf optique	$D_{\max} < 50 \text{ Gy}$	Cécité
Oreille intérieur/extérieur	$V_{50} < 100 \%$	Otite/surdité
Ovaire	$D_{\max} < 5 \text{ Gy}$	Troubles hormonaux
Parotide bilatérale	$D_{\max} < 30 \text{ Gy}$ $V_{15} < 65 \%$ $V_{45} < 25 \%$	Asialie
Peau	$D_{\max} < 35 \text{ Gy}$	Télangiectasie/épilation
Poumon droit + gauche	$V_{20} < 30 \%$ $V_{30} < 20 \%$	
Rein droit ou gauche	$V_{50} < 33 \%$ $V_{30} < 66 \%$	Insuffisance rénale
Rein unique	$D_{\max} < 12 \text{ Gy}$ $V_{20} < 20 \%$	Insuffisance rénale
Rétine	$D_{\max} < 40 \text{ Gy}$	Cécité
Testicule	$D_{\max} < 5 \text{ Gy}$	Stérilité
Tronc cérébral	$D_{\max} < 54 \text{ Gy}$	Nécrose
Utérus	$D_{\max} < 10 \text{ Gy}$	Stérilité

Tableau n°14 : Contraintes de doses généralement admises en radiothérapie pédiatrique pour un fractionnement classique (1,8 à 2 Gy/j) (d'après Leseur et coll., 2009).

2.5.3. La chimiothérapie

2.5.3.1. Indications

La chimiothérapie est indiquée dans presque tous les traitements de tumeurs malignes de l'enfant car les cancers pédiatriques ont la particularité d'être très chimiosensibles (les cellules tumorales de l'enfant ont une prolifération très rapide et une grande capacité d'entrer en apoptose). La chimiothérapie est utilisée pour les hémopathies malignes en traitement d'induction et de consolidation de la rémission. La chimiothérapie est utilisée en pré-opératoire pour diminuer le volume tumoral des tumeurs solides. Elle est également utilisée en post-opératoire, en consolidation de la rémission pour prévenir la récurrence et la prolifération métastatique. L'indication est donc quasi systématique en oncologie pédiatrique. Les variations portent sur les protocoles d'administration, les molécules et les doses délivrées (Lemerle et coll., 2008).

2.5.3.2. Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indication absolue à l'utilisation de la chimiothérapie chez l'enfant, mais seulement des variations de protocoles selon des cas bien précis :

- altération de la fonction rénale ou hépatique, acquise ou iatrogène : ces altérations nécessitent une adaptation de la posologie de la chimiothérapie ;
- nourrissons de moins d'un an : leur tolérance à la chimiothérapie est moins bonne. La dose doit être réduite. Le repère de posologie qui doit être utilisé est le poids corporel et non la surface corporelle (utilisée chez les enfants de plus d'un an) ;
- enfants obèses : l'excès de masse adipeuse perturbe la pharmacologie des médicaments de la chimiothérapie. La distribution du médicament est altérée. C'est pourquoi, il est important de définir l'obésité et de la classer selon l'Indice de Masse Corporelle (IMC). L'IMC permet alors d'adapter la posologie à l'enfant.

(Lemerle et coll., 2008)

2.5.3.3. Principes de traitement

La chimiothérapie est mise en place selon des protocoles différents en fonction de la pathologie maligne à traiter :

- les leucémies : le protocole prévoit dans un premier temps la chimiothérapie pour induire la rémission complète de la maladie. Ensuite, une seconde phase permet de consolider le résultat obtenu ;
- les tumeurs solides : la chimiothérapie doit permettre d'obtenir une régression tumorale (partielle ou totale, pour faciliter l'exérèse). La chimiothérapie peut aussi être utilisée pour traiter les métastases.

(Lemerle et coll., 2008)

Les protocoles de chimiothérapie associent souvent plusieurs molécules. Les polychimiothérapies permettent d'augmenter la toxicité tumorale et de lutter contre les résistances. En fonction de la pathologie maligne, plusieurs références de posologie sont utilisées. L'intensité de dose correspond à la dose maximale pouvant être administrée et tolérée par l'organisme. La chimiothérapie à haute dose permet d'utiliser la dose maximale de chimiothérapie avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques après. La posologie est établie en fonction de la surface corporelle de l'enfant, en m^2 qui associe le poids et la taille de l'enfant (Lemerle et coll., 2008).

2.5.3.4. Résultats

La chimiothérapie est une étape indispensable dans la prise en charge de l'enfant atteint du cancer. Cependant encore 25% des enfants décèdent de leur maladie. Le manque de spécificité des médicaments utilisés augmente le taux de séquelles de ces traitements. Les protocoles et les molécules en matière de chimiothérapie ne cessent d'évoluer en termes d'efficacité et de réduction des effets indésirables. C'est pourquoi, la chimiothérapie reste le traitement de choix en matière de lutte contre le cancer (Andre et coll., 2009).

2.5.3.5. Complications

Les complications de la chimiothérapie sont liées à la toxicité des molécules utilisées. Les effets indésirables sont nombreux. Les plus fréquents sont les suivants:

- la toxicité hématologique : elle concerne toutes les lignées. Elle peut entraîner une neutropénie, une thrombopénie avec risque hémorragique, une anémie... ;
- la toxicité digestive : elle se manifeste principalement par des nausées, des vomissements, des diarrhées et des complications hépatiques ;
- la toxicité bucco-dentaire : elle se manifeste par l'apparition de mucites chimio-induites, ainsi qu'une flambée des pathologies dentaires existantes (infection apicale, pulpaire...) ;
- la toxicité capillaire : elle se manifeste par l'apparition d'une alopecie quasi systématique et souvent réversible ;
- les toxicités neurologique, allergique, respiratoire, cardiaque, gonadique, rénale, métabolique et vésicale ;
- les cancers secondaires à l'âge adulte.

(Thyss et coll., 1998)

2.5.4. La greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est une technique visant à substituer la moelle osseuse malade par une greffe de moelle osseuse saine. Cette technique nécessite de détruire la moelle osseuse malade du receveur par une chimiothérapie et une radiothérapie, pour ensuite la remplacer par une moelle osseuse saine d'un donneur compatible HLA (Dhedin et coll., 2002).

2.5.4.1. Indications

Cette technique est essentiellement indiquée dans le traitement des hémopathies malignes : les leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques, les leucémies chroniques et la maladie de Hodgkin (Lemerle et coll., 2008).

2.5.4.2. Contre-indication

La contre-indication de cette technique est la greffe à partir d'un donneur HLA différent. Cependant, la greffe de cellules souches de sang de cordon tolère une moindre compatibilité HLA (Dhedin et coll., 2002).

2.5.4.3. Principe de traitement

Le principe de traitement est différent en fonction de la technique employée. Trois techniques sont actuellement utilisées.

- L'allogreffe :
Elle fait appel à un donneur HLA identique faisant partie de la fratrie le plus souvent, ou, à défaut, il s'agit d'un donneur inscrit sur une liste mondiale des donneurs de moelle. Sous anesthésie générale, de la moelle de l'os iliaque est prélevée, analysée, comptée et transfusée au receveur qui a été préalablement conditionné (radiothérapie et chimiothérapie prégreffe) ;
- L'allogreffe de sang de cordon :
Elle intervient lorsqu'il n'existe pas de donneur HLA identique. L'avantage est que cette technique tolère une ou plusieurs différences HLA. En revanche, la quantité de cellules souches est assez faible, c'est pourquoi, cette technique est essentiellement pratiquée chez l'enfant ;
- La greffe de sang périphérique allogénique ou autogénique :
Elle permet de former un greffon de cellules souches par prélèvement sanguin après mobilisation par facteurs de croissance et purification *in vitro*. (Dhedin et coll., 2002)

2.5.4.4. Résultats

Grâce à ces techniques et surtout en présence d'un donneur HLA identique, il est désormais possible de guérir la majorité des patients. Cependant, il y a une toxicité chez environ 25% des greffés (Dhedin et coll., 2002).

2.5.4.5. Complications

De nombreuses complications peuvent être rencontrées après une greffe de moelle :

- la GHVD (Graft Versus Host Disease) : elle définit la réaction du greffon contre l'hôte. Cette réaction survient lorsqu'il reste des cellules immunocompétentes dans le greffon, qu'il existe des antigènes HLA, ou bien que l'hôte est trop immunodéprimé pour se défendre. La GHVD peut être chronique ou aiguë. Le traitement repose sur des corticoïdes ;
- la réaction de non prise ou de rejet de la greffe ;
- les complications de types infectieuses : elles sont liées à l'aplasie. Ces infections sont d'origine bactérienne, fongique ou virale ;
- les néoplasies ou tumeurs secondaires ;
- les autres complications : les pneumopathies interstitielles, les maladies veino-occlusives du foie, les complications neurologiques, oculaires, endocriniennes...

(Dhedin et coll., 2002)

3.Revue des principales complications bucco-dentaires rencontrées lors de l'hospitalisation en oncologie pédiatrique et principes de traitement

La complication est l'apparition de phénomènes morbides nouveaux au cours d'une maladie (Petit Robert, 2006). Ces complications peuvent être liées à l'évolution de la maladie elle-même ou aux thérapeutiques employées (chirurgicales, médicamenteuses...).

Les thérapeutiques employées en oncologie pédiatrique ont pour but d'induire la destruction des cellules tumorales. Même si la sélectivité de ces traitements tend à être améliorée, ils restent cependant très délétères pour les tissus avoisinants.

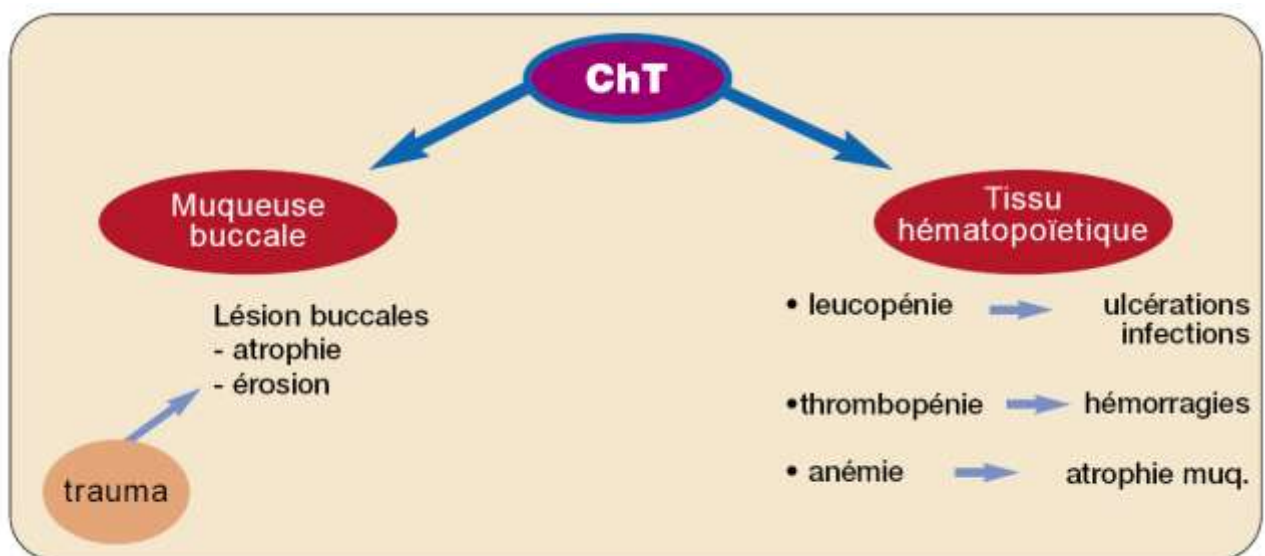
Certaines complications peuvent être retrouvées quasi systématiquement, comme la mucite, l'infection ou les hémorragies buccales ; d'autres sont moins fréquentes, comme la xérostomie (Bonnaure-Mallet et coll., 1998). Leurs étiologies sont chirurgicales, radio-induites et médicamenteuses.

La chirurgie de biopsie ou d'exérèse n'entraîne pas de conséquence au niveau dentaire si elle ne concerne pas la cavité buccale. Ainsi chez l'enfant, sauf dans de rares cas de lymphomes à localisation buccale ou d'ostéosarcomes des maxillaires, le cancer ne concerne pas la bouche. La chirurgie de greffe de moelle osseuse allogénique ou autogénique, dans les cas d'hémopathies malignes, peut quant à elle être la cause de complications buccales, liées aux traitements de conditionnement (radiothérapie par irradiation totale 10 à 12 Gy, chimiothérapie à visée myélosuppressive) et à la maladie du greffon contre l'hôte (Folwaczny et coll., 2001).

Les complications bucco-dentaires radio-induites apparaissent lorsque le faisceau de rayonnements de la radiothérapie passe par la cavité buccale ou lorsqu'il s'agit d'une radiothérapie totale, en prévision d'une greffe de moelle osseuse. Leur apparition, leur intensité et leur réversibilité dépendent de l'intensité des rayons reçus par le tissu, exprimée en Gy, et du cumul des irradiations. Les effets secondaires de la radiothérapie au niveau buccal sont les suivants : la mucite, la xérostomie et à plus long terme, les caries radio-

induites, les nécroses muqueuses, l'ostéoradionécrose, le trismus et la dysgeusie (Vaillant et coll., 1997).

Les complications bucco-dentaires d'origine médicamenteuse (tableau n°15) peuvent être liées à plusieurs médicaments utilisés lors du traitement anticancéreux : les chimiothérapies, les corticostéroïdes, les anti-inflammatoires et les antibiotiques à large spectre. Les chimiothérapies présentent deux types de toxicité pour les tissus de la cavité buccale : une toxicité directe des produits anti-tumoraux sur les cellules en mitose de la cavité buccale et une toxicité indirecte des drogues cytotoxiques qui vont déprimer les cellules souches du système immunitaire et favoriser le développement d'infections et d'hémorragies au niveau de la cavité buccale (Otmani et coll., 2003).



ChT : Chimiothérapie

Trauma : Traumatisme

Tableau n° 15 : Mécanisme d'apparition des lésions buccales après chimiothérapie (d'après Guichard et coll., 1999).

3.1. Généralités sur la cavité buccale

3.1.1. La muqueuse buccale saine

Les limites de la cavité buccale sont : le palais dur (limite supérieure), le palais mou (limite postéro-supérieure), les joues (limites latérales) et le plancher de la bouche (limite inférieure). La cavité orale est recouverte de plusieurs types de muqueuses différentes d'un point de vue anatomique, histologique et physiologique. Les différentes muqueuses sont : la muqueuse linguale, la muqueuse alvéolaire, la muqueuse palatine et la muqueuse gingivale. Leurs cellules sont à renouvellement rapide (7 à 14 jours) (Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

3.1.1.1. La muqueuse linguale

La muqueuse linguale (figure n°2) est composée d'un épithélium pavimenteux mince stratifié non kératinisé sur sa face inférieure. La face dorsale de la langue est recouverte d'un épithélium pavimenteux épais stratifié et kératinisé. Le chorion est riche en glandes salivaires accessoires (Stevens et coll., 1997).

Elle est recouverte de différentes papilles : filiformes (localisées sur les deux tiers antérieurs de la langue), fungiformes (localisées sur les bords de la langue) et caliciformes (localisées sur le V lingual, elles contiennent les bourgeons du goût) (Catala et coll., 2008).



Figure n°2 : Coupe histologique de la langue (d'après Catala et coll., 2008).

3.1.1.2. La muqueuse alvéolaire

La muqueuse alvéolaire fait suite à la muqueuse gingivale à partir du sillon muco-gingival. Elle recouvre la face interne des lèvres (figure n°3) et des joues en vestibulaire et le plancher de la bouche en lingual (Bercy et coll., 1996). Ces muqueuses sont composées d'un épithélium malpighien fin et non kératinisé soutenu par un chorion richement innervé, vascularisé et très pourvu en glandes salivaires accessoires de type muqueuses (Catala et coll., 2008).

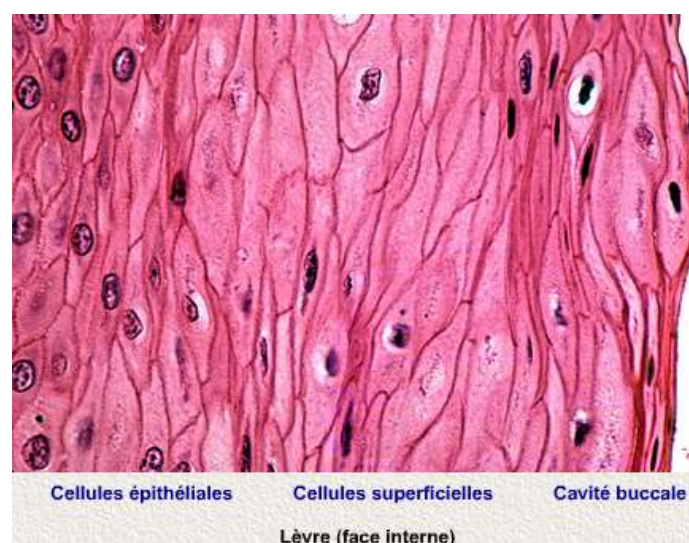


Figure n°3 : Coupe histologique de la muqueuse labiale (d'après Catala et coll., 2008).

3.1.1.3. La muqueuse palatine

La muqueuse palatine recouvre l'os palatin. Elle est composée d'un épithélium épais de type malpighien. La partie sous-muqueuse contient quelques glandes salivaires. Le chorion est riche en fibres collagènes. Il s'agit d'une muqueuse de type masticatrice (Wheater et coll., 2004).

3.1.1.4. La muqueuse gingivale

La muqueuse gingivale est composée de la gencive libre (qui circonscrit la dent sur son rebord externe) et de la gencive attachée (elle adhère à la dent d'un côté et à l'os alvéolaire de l'autre côté). La muqueuse gingivale est une muqueuse masticatoire (Bercy et coll., 1996).

Deux types d'épithéliums sont à distinguer. L'épithélium faisant face à la cavité buccale est pavimenteux, stratifié et kératinisé. Il présente des digitations dans le chorion. L'épithélium faisant face à la dent est pavimenteux, stratifié et non kératinisé (Catala et coll., 2008).

3.1.2. La flore buccale commensale

L'écosystème buccal est composé d'une communauté biotique qui regroupe tous les organismes vivants dans l'écosystème et d'un milieu abiotique qui comprend tous les éléments physiques et biochimiques de l'écosystème. Les espèces indigènes sont les espèces habituellement présentes dans la bouche. Elles constituent la flore normale, dite flore commensale. Les organismes de l'écosystème buccal vivent en association les uns avec les autres. Plusieurs associations différentes peuvent se créer : le mutualisme (relation symbiotique où les deux populations tirent le même profit), le commensalisme (une population tire un bénéfice et l'autre ne retire ni bénéfice, ni préjudice) et le parasitisme (une population tire un bénéfice au profit d'une autre population). Il existe une compétition entre certaines espèces pour coloniser une même niche écologique. Une modification de l'environnement peut avoir pour conséquence de favoriser la prédominance d'une population. La cavité buccale offre un habitat varié. Il existe de nombreux types d'écosystèmes buccaux.

Ils varient en fonction de l'âge de l'hôte, du site anatomique et de facteurs physiques (température et humidité). La composition de l'écosystème buccal dépend de quatre déterminants écologiques : les facteurs physiques (température, humidité, pH, potentiel d'oxydoréduction, gaz), les facteurs nutritionnels (sucres, acides aminés, protéines, vitamines et facteurs de croissance), les facteurs d'inhibition (facteurs antibactériens retrouvés dans la salive ou l'espace gingivo-dentaire) et l'adhérence bactérienne (adhérence à une surface dentaire, à un épithélium ou à une bactérie) (Mouton et coll., 1994).

La plaque dentaire est une accumulation hétérogène, adhérente à la surface des dents ou située dans l'espace gingivo-dentaire. Elle est composée d'une communauté bactérienne riche en bactéries aérobies et anaérobies, enrobées dans une matrice intercellulaire de polymères d'origine microbienne et salivaire. Elle forme un dépôt mou et adhérent qui se constitue en quelques heures. La plaque est présente chez tous les individus, mais elle reste très variable en fonction du sujet et de son hygiène bucco-dentaire. La plaque peut avoir un rôle pathogène en raison des bactéries cariogènes et parodontopathiques qu'elle contient (figure n°4). Elle joue également un rôle de barrière de diffusion, elle retient les acides issus du métabolisme bactérien et elle limite l'accès des tampons salivaires aux surfaces dentaires (Mouton et coll., 1994).

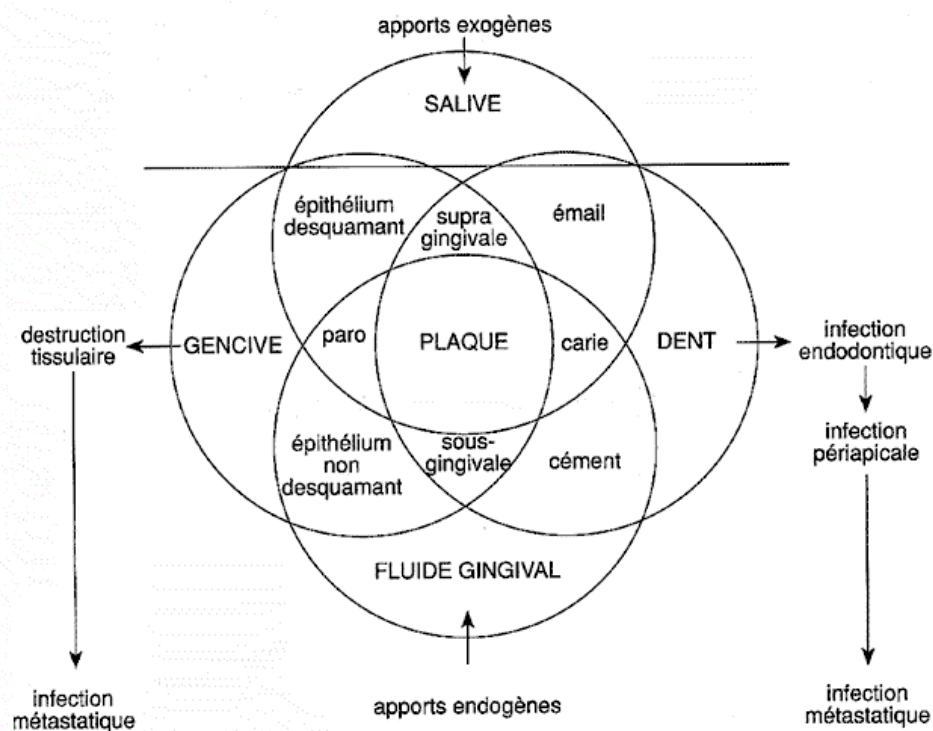


Figure n°4 : Incidences pathologiques de la plaque sur l'odonte, l'endodonte et le parodonte (d'après Mouton et coll., 1994).

A l'état physiologique, la flore commensale entretient des relations stables avec l'hôte, sans conséquence pathologique. Lorsqu'il existe un déséquilibre de l'écosystème buccal, certaines bactéries commensales peuvent devenir pathogènes, ce sont des bactéries pathogènes opportunistes. La carie dentaire ou les parodontopathies peuvent être considérées à un niveau bactériologique, comme étant le résultat d'une prédominance d'une flore pathogène au détriment de la flore normale (Mouton et coll., 1994).

3.1.3. L'anatomie et la physiologie salivaire

3.1.3.1. Anatomie

Il existe deux types de glandes salivaires : les glandes salivaires principales avec les parotides, les submandibulaires et les sublinguales et les glandes salivaires accessoires (figure n°5).

Les parotides sont les plus volumineuses des glandes salivaires. Elles sont paires et symétriques. Elles se situent dans les loges parotidiennes limitées :

- en avant par le bord postérieur de la branche montante de la mandibule,
- en haut par l'articulation temporo-mandibulaire
- en interne par la paroi antérieure du conduit auditif externe.

Les glandes parotides sont traversées par les nerfs faciaux. Les canaux excréteurs sont les canaux de Sténon. Ils débouchent en regard des collets vestibulaires des deuxième molaires supérieures (Vaillant et coll., 1997).

Les submandibulaires sont paires et symétriques. Elles se situent dans les loges submandibulaires. Elles sont composées de prolongements postérieurs, antérieurs et carotidiens. Les canaux excréteurs sont les canaux de Warthon. Ils débouchent au niveau des caroncules salivaires, à la base du frein de la langue (Vaillant et coll., 1997).

Les sublinguales sont paires et symétriques. Les limites de ces glandes sont :

- en avant et en externe : la fossette sublinguale de la mandibule ;
- en bas : le muscle mylohyoïdien ;
- en interne : le muscle génioglosse ;

- en haut : le plancher de la bouche.

Les canaux excréteurs sont les canaux de Walther et parfois les Rivinius. Ils débouchent au niveau du plancher buccal en avant et en dehors des caroncules salivaires (Vaillant et coll., 1997).

Les glandes salivaires accessoires sont réparties sur la face interne de la lèvre et de la joue, sur le palais postérieur et sur la langue (Vaillant et coll., 1997).

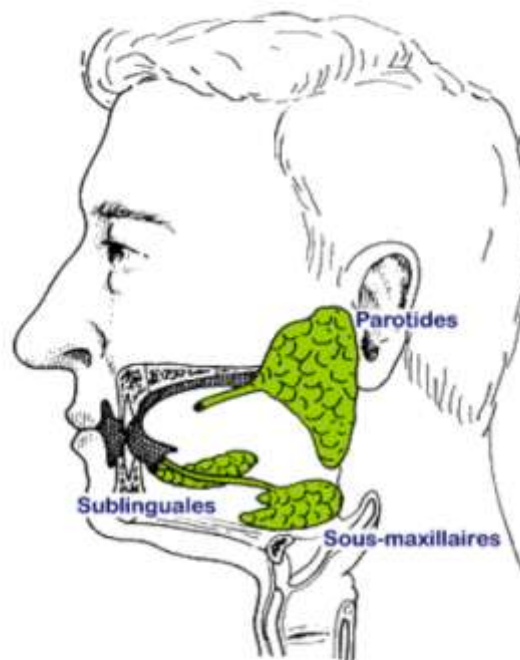


Figure n°5 : Les glandes salivaires principales (d'après <http://histoblog2.joueb.com/>).

3.1.3.2. Histologie

Les glandes salivaires accessoires sont intrinsèques, non encapsulées et sécrètent la salive de façon continue. Les glandes salivaires principales sont extrinsèques, elles forment des organes à part entières et sécrètent la salive de façon discontinues (Vaillant et coll., 1997).

Les glandes salivaires sont composées d'une unité sécrétoire et d'une unité excrétoire. Les acini constituent la partie sécrétoire de la glande salivaire. Ils peuvent être séreux,

muqueux ou mixtes (avec prédominance séreuse ou muqueuse) en fonction de la nature de la salive sécrétée (figure n°6). Ils sont composés de cellules cylindriques muqueuses (pyramidales, avec un cytoplasme large triangulaire à base dirigée vers le bas) ou séreuses (plus petites avec un noyau rond en position basale). Ils sont également constitués de cellules myoépithéliales qui entourent les acini et les canaux excréteurs (Vaillant et coll., 1997).

Les canaux excréteurs sont composés de voies intralobulaires en relation avec les acini. Les voies interlobulaires collectent la salive des différents canaux intralobulaires pour déboucher dans la cavité buccale (Vaillant et coll., 1997).

Les glandes salivaires sont séreuses ou muqueuses. Les parotides sont séreuses, les submandibulaires sont séro-muqueuses, les sublinguales et les glandes salivaires accessoires sont muqueuses (Vaillant et coll., 1997).

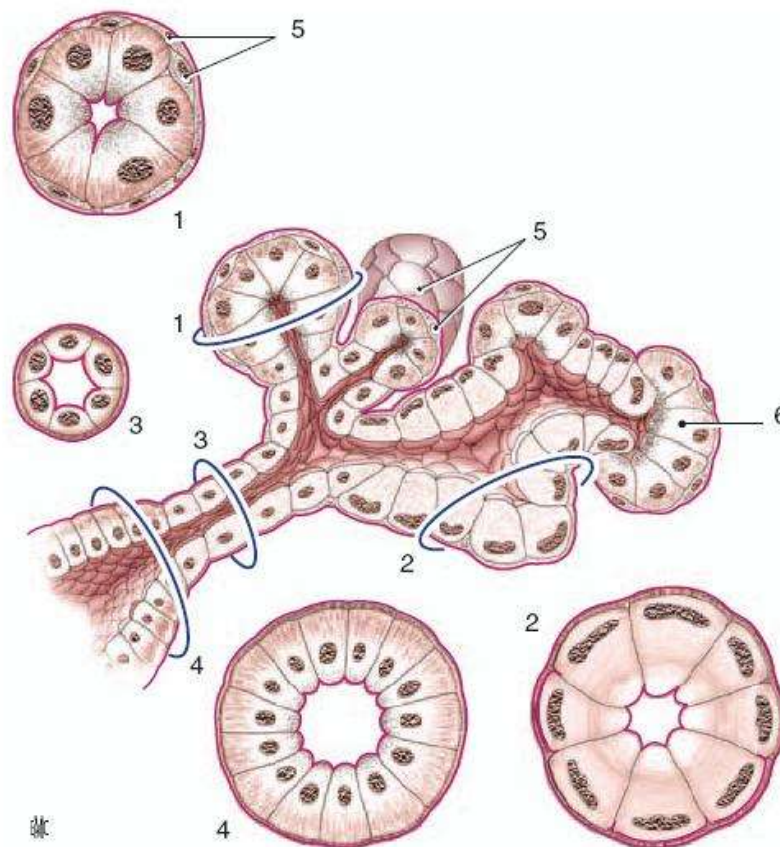


Figure n°6 : Structure d'une glande séro-muqueuse (mixte) ; 1. Acini séreux ; 2. Acini muqueux ; 3. Canal intercalaire ; 4. Canal strié ; 5. Cellules myoépithéliale ; 6. Croissant séreux (d'après Vidailhet et coll., 2008).

3.1.3.3. Physiologie

La salive est composée d'environ 99,5% d'eau et de 0,5% de protéines, d'électrolytes, de divers bactéricides et composants antimicrobiens. Il y a deux types de sécrétions :

- une sécrétion séreuse : elle contient des substances bactéricides (thiocyanate), des enzymes protéolytiques (lysozymes), des anticorps (IgA) et des enzymes agissant sur l'amidon (amylases) ;
- une sécrétion muqueuse : elle contient l'eau et la mucine. Elle permet la lubrification et l'hydratation des muqueuses, la phonation, la déglutition, la mastication et la perception du goût.

(Holmes, 1998)

La salive a plusieurs rôles :

- un rôle digestif : elle permet la préparation du bolus alimentaire et le début de la digestion avec l'amylase,
- un rôle antibactérien et anticariogène,
- un rôle mécanique pour l'élocution.

(Vaillant et coll., 1997)

La sécrétion salivaire est gérée par le système nerveux sympathique et parasympathique. Il existe une sécrétion salivaire de repos (essentiellement médiée par les glandes submandibulaires), une sécrétion salivaire psychique (liée à la vue des aliments, réflexe de Pavlov) et une sécrétion salivaire réflexe (déclenchée par la présence d'aliments dans la cavité buccale, leur goût, leur odeur, la mastication et la stimulation de la muqueuse buccale) (Vaillant et coll., 1997).

Les influx nerveux parasympathiques déclenchent la sécrétion d'une salive muqueuse. Les influx nerveux sympathiques déclenchent la sécrétion d'une salive séreuse. Le stress, l'exercice musculaire, l'activité physique, la déglutition et les sensations tactiles ou nociceptives peuvent inhiber la sécrétion salivaire. A l'inverse, l'acide citrique peut provoquer la salivation (Vaillant et coll., 1997).

3.2. Principales complications bucco-dentaires et leurs traitements

3.2.1. Mucite

3.2.1.1. Définition de la mucite

La mucite est une inflammation de la muqueuse, le plus souvent localisée au niveau de la bouche (stomatite érythémateuse) et du tube digestif. Elle peut être associée à des lésions plus diffuses (muqueuse génitale et muqueuse conjonctive de l'œil) (ONCORA, 2006). La mucite buccale est un effet indésirable de la chimiothérapie (chimio-mucite) ou de la radiothérapie (radio-mucite) (Bonnaure-Mallet et coll., 2007).

3.2.1.2. Epidémiologie

L'incidence des mucites apparaissant chez l'enfant sous traitement anticancéreux est très variable comme il a été vu précédemment : 100% (Williams et coll., 1992), 93% (Fayle et coll., 1991), 27% (Scully et coll., 1983). Dans son étude sur les effets du brossage sur les complications des traitements des tumeurs malignes, Bonnaure-Mallet attribue ces variations à plusieurs facteurs : l'état bucco-dentaire au début du traitement, la collecte des données durant l'étude, la fréquence des examens cliniques et les lésions prises en compte par l'auteur (Bonnaure-Mallet et coll., 1998).

3.2.1.3. Etiologie

Dans le cas des chimio-mucites, deux étiologies sont suggérées. Dans un premier temps, la toxicité directe est liée à la nature cytotoxique non spécifique des agents anti-tumoraux (tableau n°17). Dans un second temps, la toxicité indirecte est liée à la neutropénie chimio-induite (Gandemer et coll., 2006). La chimiothérapie est aussi à l'origine d'un amincissement de l'épithélium, d'une destruction de la trame intercellulaire de soutien et d'une diminution des propriétés statiques de l'épithélium. Ces phénomènes sont des facteurs favorisant l'apparition de la mucite (Folwaczny et coll., 2001).

Il existe par ailleurs des facteurs favorisant la mucite :

- le conditionnement pour les greffes de cellules souches ou périphériques : il représente une grande toxicité pour la muqueuse buccale, avec une incidence des mucites à 90% ;
- le type de cancer : les mucites sont trois fois plus présentes dans les cas d'hémopathies malignes que dans les tumeurs solides ;
- l'âge : les mucites concernent plus les enfants que les adultes ;
- l'état bucco-dentaire initial : un mauvais état bucco dentaire favorise ou accélère l'apparition et le développement de la mucite buccale ;
- l'association « chimiothérapie et radiothérapie » : elle a un effet potentialisateur de la mucite ;
- le virus de l'Herpès simplex de type 1 (HSV1) : il favorise l'apparition de la mucite buccale.

(ONCOMIP, 2000)

La radiomucite est provoquée par la toxicité directe des rayonnements ionisants sur la muqueuse orale. Elle est liée de manière indirecte à la xérostomie provoquée par les rayonnements ionisants (Gandemer et coll., 2006).

3.2.1.4. Physiopathologie

La physiopathologie de la mucite est un mécanisme très complexe. Sonis décrit quatre phases principales de la mucite : inflammatoire, épithéliale, ulcérate/microbienne et de guérison (Figure n°11) (Sonis, 2004).

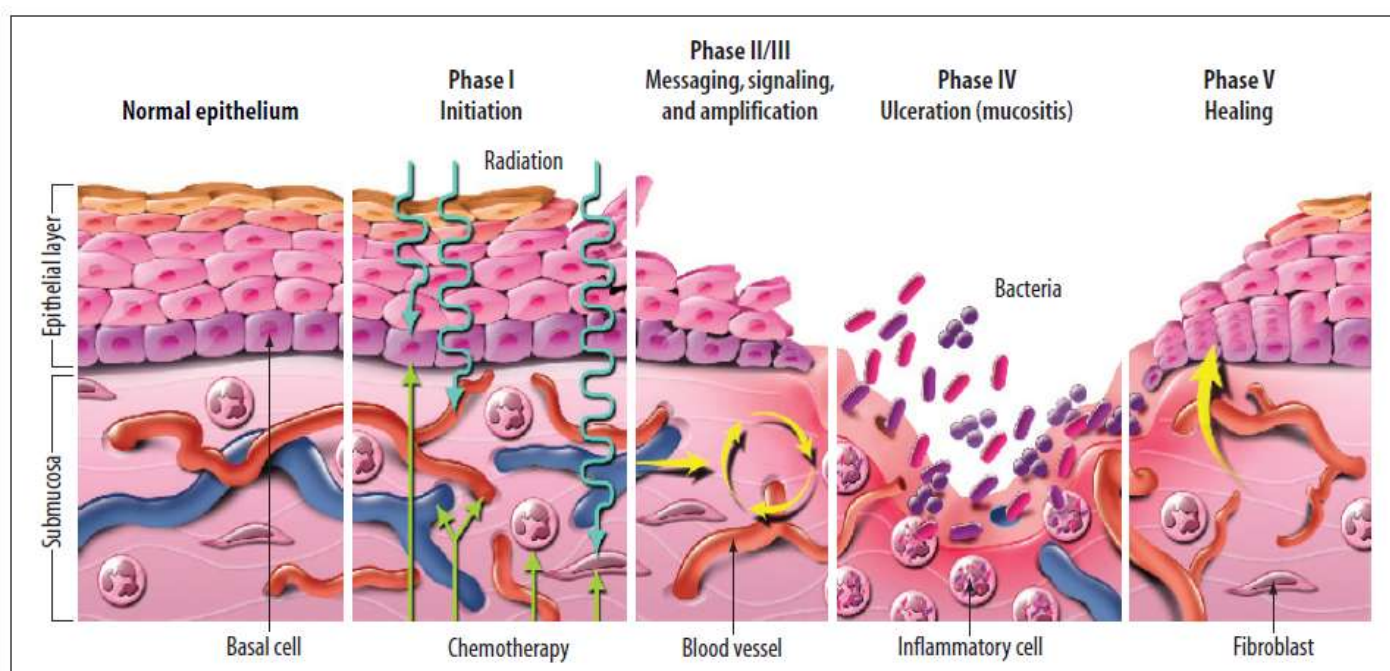


Figure n°7 : Physiopathologie biologique de la mucite, les cinq étapes du processus (d'après Sonis, 2004).

Il décrit également le processus microbiologique de la mucite (figure n°12). Ce processus assez complexe montre l'impact de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur le déclenchement de multiples boucles de rétroactions positives. Ces boucles se déclenchent à tous les niveaux cellulaires. Elles aboutissent à l'apoptose des différentes strates tissulaires de la muqueuse orale (Sonis et coll., 2004).

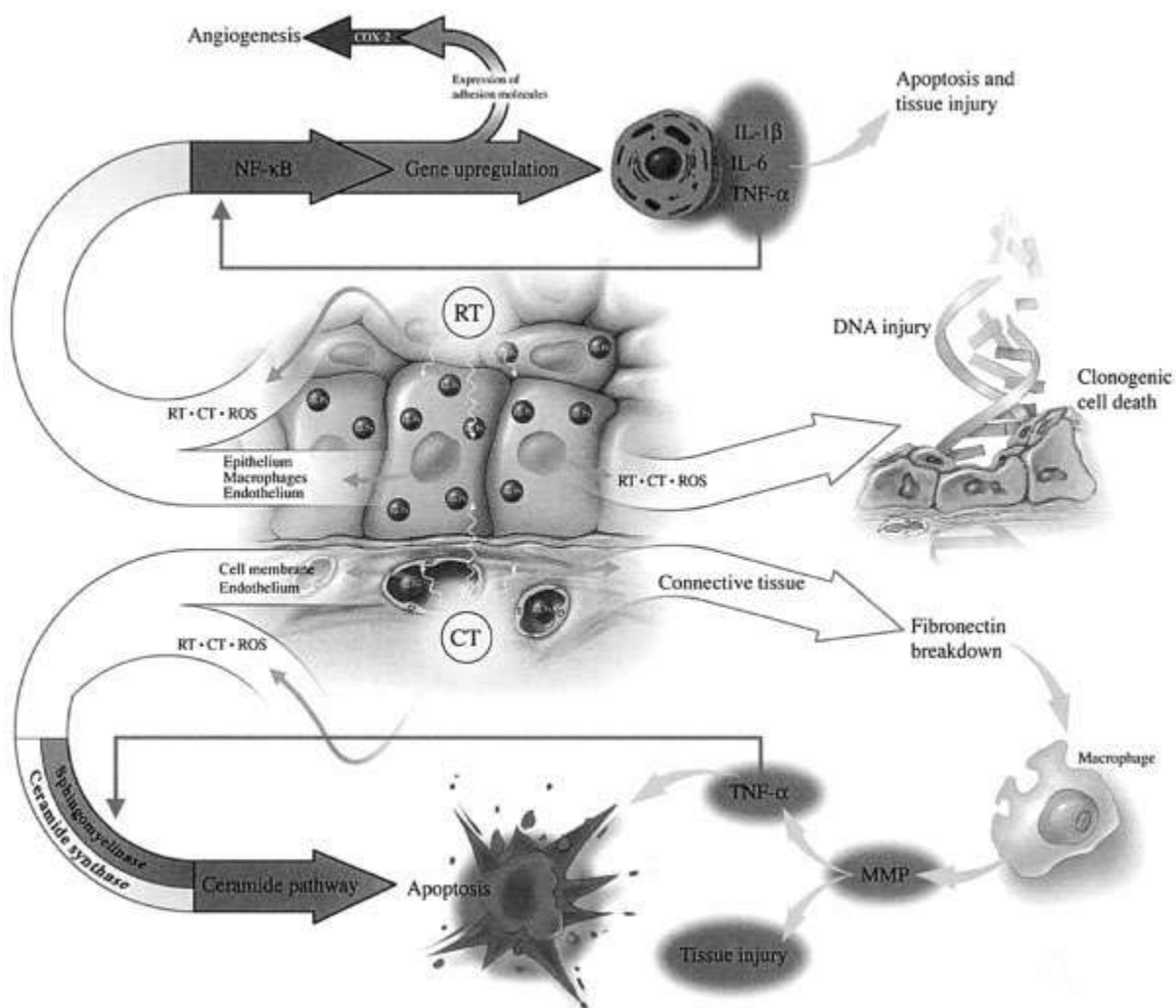


Figure n°8 : Impact de la chimiothérapie (CT) et de la radiothérapie (RT) sur le déclenchement des boucles de rétroactions positives aboutissant à l'apoptose cellulaire (d'après Sonis et coll., 2004).

3.2.1.5. Diagnostic

Le diagnostic de la mucite buccale repose essentiellement sur des signes cliniques et fonctionnels. Au stade précoce de la mucite, l'examen clinique révèle un œdème généralisé de la muqueuse buccale. Elle a une couleur rouge vernissée et n'est pas douloureuse. La muqueuse de la langue est marquée par l'empreinte des dents. A un stade plus avancé, des érosions éparses de moins de 2 mm apparaissent sur la langue, les joues, le fond du vestibule, le palais ou la face interne de la lèvre. Ensuite, les érosions évoluent en ulcérations de plus de 2 mm. Elles recouvrent le palais, la langue et les joues (figures n°7, 9 et 10). Les lésions peuvent être recouvertes d'un enduit blanchâtre, de plaques de desquamation et de sang (figure n°8). La mucite peut également s'accompagner de fissures labiales ou de gingivorragies (Gandemer et coll., 2006).

Les manifestations cliniques de la mucite apparaissent entre le cinquième et le septième jour après le début du traitement. Elles s'accompagnent de picotements, de sensations de brûlure, d'une sécheresse buccale, d'une dysphagie, d'une perte de goût et d'une sensibilité accrue des dents et de la gencive (Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

3.2.1.6. Classifications

Les travaux de Sonis ont permis d'établir une base de données des différentes classifications des mucites, en fonction des organismes d'études. Dans le cadre de ce travail, la référence utilisée est la classification internationale de l'OMS (tableau n°16), car elle est la plus communément admise. Elle propose une classification des mucites par grade allant de 0 à 4. Elle détaille l'aspect anatomopathologique de la lésion associée aux conséquences alimentaires (Sonis et coll., 1995).

Grade 0	• absence de symptôme
Grade 1	• érythème et muqueuses sèches + alimentation normale
Grade 2	• vésicules, ulcérations minimales et érythème + alimentation normale
Grade 3	• ulcérations + dysphagie et alimentation liquide uniquement
Grade 4	• nécrose et mucite diffuses + alimentation impossible

Tableau n°16 : Classification des mucites selon les grades (d'après l'OMS, 1979).

DCI	NOM DEPOSE	G0	G1	G2	G3	G4
AMSACRINE	AMSALYO®			+	+	
BLEOMYCINE	BLEOMYCINE®	+	+			
BUSULFAN	MYLERAN®			+		
CAPECITABINE	XELODA®			+		
CARMUSTINE	BICNU®		+			
CHLORMETHINE	CARYOLYSINE®	+	+			
CYCLOPHOSPHAMIDE	ENDOXAN®		+	+	+	+
CYTARABINE	ARACYTINE®			+		
DACTINOMYCINE	LYOVAC-COSMEGEN®			+		
DAUNORUBICINE	CERUBIDINE®			+		
DOCETAXEL	TAXOTERE®		+	+	+	+
DOXORUBICINE	ADRIBLASTINE®			+		
EPIRUBICINE	FARMORUBICINE®			+		
ETOPOSIDE	VEPESIDE®		+			
FLUORO-URACILE	FLUORO-URACILE®			+	+	
IDARUBICINE	ZAVEDOS®			+	+	
IFOSFAMIDE	HOLOXAN®		+	+		
LOMUSTINE	BELUSTINE®			+		
METHOTREXATE	LEDERTREXATE®			+		
MITOXANTRONE	NOVANTRONE®			+		
PACLITAXEL	TAXOL®				+	

Le chlorhydrate de doxorubicine sous la forme liposomale pégylée (CAELYX®) et le Tegafar Uracile (UFT®) n'ont pas de grade OMS mais favorisent la mucite.

Tableau n°17 : Impact des anti-tumoraux sur les mucites buccales (d'après ONCORA, 2006).

Le tableau ci-dessus met en évidence le grade des mucites chimio-induites. Certaines drogues, comme le méthotrexate ou l'étoposide ont la particularité d'être sécrétées directement par la salive. Cette sécrétion augmente la toxicité directe sur la muqueuse buccale de ces molécules (Belfield et coll., 2004).



1^{ère} photo : atteinte jugale chez un patient traité par radiothérapie pour cancer de la bouche

2^{ème} photo : ulcération de la langue chez un patient qui a reçu un traitement de conditionnement en vue de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Figure n°9 : Aspects cliniques de la mucite (d'après Sonis, 2004).



Figure n°10 : Aspect clinique de la mucite grade II au niveau de la langue associée à un purpura hémorragique, une candidose et un herpès (d'après Otmani, 2003).



Figure n°11 : Mucite affectant les tissus buccaux et la langue (d'après Vazquez, 2007).



Figure n°12 : Aspect d'une mucite sévère de la langue (1^{ère} photo) et de la lèvre (2^{ème} photo) (d'après Donnelly et coll., 2003).

3.2.1.7. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel regroupe différentes pathologies :

- la candidose buccale est une infection buccale fongique très fréquente. Le germe responsable est le *candida albicans*. Il existe de nombreuses formes de candidoses (aigüe ou chronique, pseudomembraneuse, érythémateuse ou nodulaire...) qui se présentent souvent sous un aspect érythémateux recouvert d'un enduit blanchâtre. La candidose buccale n'est pas assimilable à la mucite. En revanche, elle surinfecte souvent une mucite déjà existante (Laskaris, 1997) ;
- la gingivite de l'enfant et de l'adolescent peut se traduire par une hyperplasie gingivale et des manifestations hémorragiques pouvant être confondues avec un stade précoce de la mucite buccale ;
- le kyste d'éruption dentaire est retrouvé dans 11% des cas d'éruption des incisives et 30% des cas d'éruption des cuspides des molaires. Ce kyste se caractérise par une dilatation en regard de l'épithélium oral du sac péri-coronaire. Le kyste contient des sérosités hématiques translucides et du sang (Hall, 1994) ;
- l'exfoliation dentaire en denture mixte laisse apparaître des lésions sur l'arcade qui doivent être différenciées de la mucite buccale (Hall, 1994).

3.2.1.8. Conséquences

3.2.1.8.1. Algiques

La douleur est la conséquence clinique de la mucite la plus délétère car elle est à l'origine de toutes les autres. Elle varie en fonction du stade. Elle peut être décrite comme insoutenable et avoir de graves répercussions psychiques pour l'enfant qui va alors se replier sur lui-même et se renfermer (ONCOMIP, 2000).

3.2.1.8.2. Alimentaires

La mucite peut rendre la déglutition très compliquée, voire impossible, notamment lorsque l'enfant présente une mucite de grade élevé (ONCORA, 2006).

Par ailleurs, la mucite entraîne une perturbation du goût. Elle est souvent en relation avec une hyposialorrhée, entraînant également une altération de l'alimentation (ONCORA, 2006) avec deux effets très délétères. Elle peut compromettre l'efficacité du traitement anticancéreux et aussi aggraver la mucite. En effet, lorsque l'enfant ne s'alimente pas, la salivation baisse et donc le film de protection salivaire présent sur la muqueuse orale diminue (ONCORA, 2006).

3.2.1.8.3. Phonatoires

La mucite concerne toutes les muqueuses aérodigestives. Elle atteint la fonction phonatoire sur tout son ensemble. Cette perturbation de la phonation est soit en relation directe avec les lésions des muqueuses utilisées dans la physiologie de la phonation, soit en relation avec la douleur induite par la mobilisation des muqueuses nécessaires à la phonation (Cheng, 2009).

3.2.1.8.4. Infections secondaires

La mucite est ulcéreuse, c'est donc un terrain favorable à la colonisation bactérienne, virale ou fongique. Par ailleurs, le contexte général de l'enfant est également favorable à ce développement infectieux. Elle se développe souvent en période d'hypoplasie ou d'aplasie. Il n'est donc par rare de voir une surinfection de type candidosique ou herpétique coloniser une mucite (ONCOMIP, 2000). Cette surinfection peut être le point de départ d'une septicémie (ONCORA, 2006).

3.2.1.9. Prise en charge de la mucite

La prise en charge de la mucite passe essentiellement par le respect de protocoles de prévention, à disposition dans les différents services d'oncologie pédiatrique (voir annexes 1 et 2). Des consensus ont été adoptés dans la prévention et le traitement, même s'il subsiste toujours quelques variations d'un service à l'autre. A l'heure actuelle, aucun traitement ne permet de la guérir.

3.2.1.9.1. Prise en charge préventive

Lorsque la thérapie anticancéreuse présente un risque avéré de mucite, la prévention débute dès le début du traitement. Elle est axée autour d'une hygiène bucco-dentaire stricte, une éviction des foyers infectieux avérés ou potentiels et une lutte contre la surinfection fongique.

3.2.1.9.1.1. L'hygiène bucco-dentaire

L'hygiène bucco-dentaire doit être la plus rigoureuse possible et adaptée à l'âge de l'enfant. Le brossage des dents et la toilette de la bouche doivent être effectués trois fois par jour, après chaque repas.

Le brossage est réalisé au moyen d'une brosse à dents souple de type chirurgical (7/100^{ème}) et d'un dentifrice avec un dosage en fluor adapté à l'âge de l'enfant (sans excès d'agents abrasifs, blanchissants ou mentholés). La brosse à dents doit être rincée avec de l'eau minérale avant l'utilisation et maintenue dans un flacon d'Hexétidine (HEXTRIL[®] 0.1%) ou de Chlorhexidine (PAROEX[®] 0.12%) (renouvelé quotidiennement) lorsqu'elle n'est pas utilisée.

La toilette de la bouche est faite en rinçage ou avec une compresse préalablement imprégnée de solution de bicarbonate de sodium à 1,4%. Le bain de bouche sans alcool (de préférence) peut, en fonction de la situation et des protocoles, être accompagné de Lidocaïne (XYLOCAINE[®]) en gel (gestion locale de la douleur) et d'Amphotéricine B (FUNGIZONE[®]) ou de Nystatine (MYCOSTATINE[®]) (prévention des candidoses). Les posologies de ces

traitements seront détaillées par la suite. L'ajout systématique d'antifongique en prévention est discuté car le goût est très difficilement toléré par l'enfant.

L'humidification de la bouche doit être maintenue. Elle est réalisée soit grâce à une hydratation régulière, soit au moyen de substituts ou stimulants salivaires lorsqu'il existe une xérostomie sous jacente.

En cas d'aplasie, le brossage est fait sans dentifrice et complété par trois pulvérisations de digluconate de Chlorhexidine collutoire (ELUDRIL[®] collutoire) sur le palais postérieur et sur la face interne des joues.

(Gandemer et coll., 2006 ; ONCOMIP, 2000)

3.2.1.9.1.2. L'éviction de foyers infectieux

L'éviction des foyers infectieux sera détaillée dans la 4^{ème} partie. Elle concerne la conduite à tenir odontologique et le rôle du chirurgien dentiste dans le service d'oncologie pédiatrique.

3.2.1.9.2. Prise en charge curative

L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge curative des mucites n'est pas très développé. Il s'agit principalement de traitements concernant les surinfections (herpétiques et fongiques), les soins de bouche, la prise en charge adaptée de la douleur et les précautions alimentaires de bases.

3.2.1.9.2.1. Soins de bouche

En présence de mucite, les soins de bouche doivent être faits de façon plus rigoureuse. L'anesthésique local à base de lidocaïne (XYLOCAINE[®]) est ajouté au bain de bouche selon la posologie détaillée dans le paragraphe de prise en charge de la douleur. Les bains de bouches utilisés sont à base de Bicarbonate de Sodium ou à base de Chlorhexidine (PAROEX[®] 0.12% ou ELUDRIL[®] 0.10%). Le PAROEX[®] est surtout utilisé car l'ELUDRIL[®] contient de l'alcool, douloureux pour l'enfant. Les lèvres sèches sont lubrifiées avec de la Lanoline (Borowski et coll., 1987).

3.2.1.9.2.2. Prise en charge de la douleur

Avant l'âge de 4 à 6 ans la douleur ne peut être évaluée que par un tiers via des grilles d'évaluations comportementales (hétéro-évaluation). Après l'âge de 4 à 6 ans, l'enfant peut lui-même évaluer sa douleur et son intensité via des échelles adaptées à son âge (l'auto-évaluation). Dans le service d'oncologie pédiatrique, la douleur liée à la mucite est très fréquente. Sa prise en charge se déroule autour d'un traitement symptomatique et étiologique (Gatbois et coll., 2008).

3.2.1.9.2.2.1. Médicamenteuse

3.2.1.9.2.2.1.1. Prescription antalgique

L'AFSAPS propose une liste des principaux médicaments utilisable dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant (tableau n°18).

Médicament	Voie d'administration	Posologie
Paracétamol	orale ou iv.	15 mg/kg/ 6 h
Ibuprofène	orale	10 mg/kg/8 h ou 7,5 mg/kg/6 h
Tramadol	orale	1 à 2 mg/kg par prise - 3 à 4 fois par jour sans dépasser 8 mg/kg/j
Codéine	orale	0,5 à 1 mg/kg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 6 mg/kg/j
Kétoprofène (AMM 15 ans)	iv.	1 mg/kg toutes les 6 à 8 heures
Nalbuphine	iv. rectale	0,2 mg/kg/4 h en bolus IV lent ou 1,2 mg/kg/24 h en IV continu 0,4 mg./kg
Morphine	titration iv.	Dose de charge de 0,1 mg/kg puis bolus de 0,025 mg/kg/5 min selon score de douleur et signes de surdosage Pour un enfant de 20 kg : dose de charge de 2 mg et bolus de 0,5 mg si nécessaire
	iv. continue	Posologie initiale 0,5 mg/kg/24 h Augmentation par paliers de 33% si insuffisant Pour un enfant de 20 kg : démarrer avec 10 mg/24h puis augmenter à 14 mg/24 h si analgésie insuffisante après 2 heures de perfusion
	PCA	Après titration IV : bolus : 0,020 mg/kg Période réfractaire : 6 - 8 min Débit continu : 0,020 mg/kg/h principalement pour les situations médicales (crise vaso-occlusive, cancer...) Augmentation par paliers de 33% si insuffisant Pour un enfant de 20 kg : bolus de 0,4 mg , débit continu de 0,4 mg /h
	orale	Posologie initiale 0,2 mg/kg/4 h Augmentation par paliers de 50% si insuffisant Pour un enfant de 20 kg : 4 mg/4 h

Tableau n°18 : Posologie des principaux analgésiques utilisables pour le traitement de la douleur nociceptive chez l'enfant (d'après AFSAPS, 2009)

Le traitement de la douleur liée à la mucite shunte très souvent les niveaux antalgiques habituellement préconisés, c'est pourquoi la prescription de morphiniques et de leurs dérivés est souvent indiquée, notamment pour les mucites de grades II à IV. Le but est de ne pas laisser s'installer la douleur et même de la prévenir par des antalgiques puissants. Cette administration peut être faite en dose continue, d'attaque ou autocontrôlée par le patient. La morphine est utilisée sous différentes formes, en gouttes ou en sirop (OROMORPH[®], SKENAN[®], ACTISKENAN[®]). La prise en charge de la douleur par les dérivés morphiniques peut aussi être réalisée par voie intraveineuse supérieure ou égale à 1mg/kg/jour, en continu ou en bolus. L'administration en bolus se fait grâce à la pompe autocontrôlée, dans la mesure où l'enfant peut gérer sa douleur. Dans d'autres cas, une co-analgésie avec du Paracétamol, du Clonazépam (RIVOTRIL[®]) ou de la Kétamine peut être suffisante (Gandemer et coll., 2006 ; ONCOMIP, 2000).

3.2.1.9.2.2.1.2. Anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux peuvent être recommandés pour un usage topique selon les protocoles d'ajout de gel de Lidocaïne (XYLOCAINE[®]) dans les bains de bouche évoqués précédemment. La lidocaïne se présente sous forme de solution injectable (à 0.5, 1 ou 2%) ou de gel à 2%. L'action est de courte durée, environ 30 à 40 min. Pour les muqueuses, la dose maximale de Lidocaïne est de 3 mg/kg (2 mg/kg pour les enfants de moins de trois ans). Les solutions adrénalinées permettent d'améliorer la qualité et la durée de l'analgésie sans majorer les effets indésirables (Gatbois et coll., 2008).

3.2.1.9.2.2.2. Non médicamenteuse

De nombreux moyens non médicamenteux aident à mieux gérer la douleur de l'enfant :

- la présence des parents auprès de l'enfant permet d'offrir un contexte rassurant pour l'enfant et de faciliter la confiance de ce dernier avec les soignants ;
- les informations données à l'enfant sur le déroulement des soins permettent de limiter la peur et l'angoisse, et ainsi de diminuer la perception de la douleur ;

- la distraction, via les clowns à l'hôpital (par exemple « Le Rire Médecin »), la musique, le dessin, le jeu permettent à l'enfant de s'évader et par ce biais d'obtenir un réel effet antalgique ;
 - la relaxation permet également à l'enfant de décentraliser son attention sur la maladie ;
 - l'hypnose est utilisée à partir de cinq ans et permet à l'enfant d'arriver à un état de transe, lui permettant d'obtenir une analgésie.
- (Gatbois et coll., 2008)

3.2.1.9.2.3. Précautions alimentaires

Lorsque la mucite représente un obstacle à une alimentation normale et équilibrée, il peut être décidé de mettre en place un système d'alimentation parentérale. Le but est de ne pas surajouter au cancer une anorexie.

Dans les cas moins graves, des précautions alimentaires simples permettent de ne pas subir ou accentuer tous les effets indésirables :

- privilégier une alimentation froide ou glacée ;
- éviter les épices et les aliments acides (tomates, raisin...) ;
- manger lentement, la nourriture doit être coupée en petits morceaux et bien mastiquée ;
- prendre des repas fréquents et légers plutôt que de gros repas ;
- éviter les aliments durs et croquants (noisettes, chips...), de la nourriture finement hachée est préférable, voire même les petits pots pour bébé.

(ONCORA, 2006 ; Laboratoire Roche, 2010)

3.2.1.9.2.4. Traitement des surinfections

Le traitement des surinfections de la mucite (herpétique ou candidosique essentiellement) est évoqué dans la partie concernant les complications infectieuses.

3.2.1.9.3. Nouvelles perspectives

Aujourd'hui, de nombreuses recherches thérapeutiques s'orientent vers la prise en charge étiologique des mucites. Même si de réels espoirs se dessinent, de nombreux traitements sont encore au stade expérimental. Les quelques médicaments qui ont franchi les différentes phases d'expérimentation avec succès ont un coût de revient prohibitif. L'indication de leur utilisation est limitée à des cas graves ou lorsque la mucite représente un obstacle à la guérison. C'est pourquoi, seuls les patients traités par une chimiothérapie de conditionnement à la greffe de cellules souches peuvent bénéficier de certaines de ces avancées.

3.2.1.9.3.1. RGTA

Les RGTA (ReGeneraTing Agents) sont des analogues d'héparanes sulfates. Ces molécules ont été étudiées dans le traitement des mucites pour leurs propriétés anti-inflammatoires et régénératrices.

L'étude des RGTA montre leur efficacité : ils protègent de façon très importante l'apparition de la mucite. L'expérimentation n'est à l'heure actuelle qu'au stade animal, c'est pourquoi l'utilisation des RGTA comme agent thérapeutique dans le traitement des mucites n'est pas encore indiquée (Morvan et coll., 2003).

3.2.1.9.3.2. Laser basse énergie

Le terme laser provient de l'acronyme anglo-américain « *light amplification by stimulated emission of radiation* » (en français, littéralement : « amplification de la lumière par émission stimulée de radiation »). Il a été suggéré que l'utilisation du laser de basse énergie pouvait diminuer le grade de la mucite buccale et ses symptômes (figure n°13). Cette technique influence la guérison des muqueuses par l'accélération ou la réplication de myofibroblastes de la cavité buccale, sans effet secondaire. Le laser à Hélium-Néon et d'autres lasers de basse énergie sont étudiés pour leurs capacités à diminuer la douleur et induire la cicatrisation des tissus mous. Le mécanisme d'action n'est actuellement pas encore totalement compris.

Les études menées sur l'application du laser dans le traitement des mucites buccales présentent des résultats très contrastés. De nouvelles études doivent être réalisées avant de pouvoir envisager l'utilisation du laser en pratique courante dans le traitement des mucites (Ribeiro et coll., 2007 ; Barasch et coll., 1995).



Figure n°13 : Utilisation du laser de faible puissance (LLLT, longueur d'onde : 630-660 nm) dans la prise en charge de la mucite et de l'épithélite radio-induites (d'après Bensadoun et coll., 2006).

3.2.1.9.3.3. Recombinant human interleukine 11

Dans le cas des mucites radio-induites, il a été suggéré qu'elles étaient la conséquence d'une inhibition de la prolifération des cellules de l'épithélium buccal. Ce phénomène entraîne l'atrophie et la fragilisation de la muqueuse buccale et limite sa capacité de régénération. Cette physiopathologie jusqu'alors démontrée est en fait beaucoup plus complexe car elle a une composante biologique plus importante. Les mucites sont liées à une variation de l'endothélium, du tissu conjonctif, et de l'épithélium stimulé par de nombreuses cytokines. De plus, la muqueuse buccale lésée est colonisée par des bactéries qui vont favoriser la libération de cytokines pro-inflammatoires.

La Recombinant human interleukine 11 (Rh IL 11) est exprimée par de nombreux tissus mésenchymateux. Elle a un certain nombre d'actions biologiques, notamment sur la modulation de l'inflammation, la prolifération et la différenciation cellulaire, la protection du tissu conjonctif et l'inhibition de l'apoptose.

Les résultats des études montrent que Rh IL 11 participe au maintien de l'intégrité tissulaire, de la fonction et de la différenciation de la muqueuse irradiée. L'injection de Rh IL 11 en sous cutané permet de réduire la sévérité de la mucite. L'activité de cette Rh IL 11 est en corrélation avec une réduction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans la muqueuse. Rh IL 11 permet donc de diminuer l'inflammation et de maintenir l'intégrité tissulaire de l'épithélium (Sonis et coll., 2000).

3.2.1.9.3.4. Transforming Growth Factor β

Le Transforming Growth Factor β 3 (TGF β 3) est un puissant régulateur négatif de la croissance des cellules épithéliales et des cellules souches hématopoïétiques. TGF β 3 permet d'arrêter ou de prolonger le cycle de ces cellules en phase G1 de la mitose. Il permet aussi l'inhibition du complexe CDK 4 (impliqué dans le contrôle de la mitose en phase G1). Un autre modèle suggère que TGF β 3 régule négativement ces cellules en contrôlant l'inflammation et l'hémostase.

Les études montrent que l'application topique de TGF β 3 sur la muqueuse réduit la prolifération des cellules basales. Elle montre également que l'application topique de TGF β 3 sur la muqueuse buccale avant la chimiothérapie réduit la sévérité et la durée de la mucite buccale. De plus, il permet de limiter la perte de poids associée à la chimiothérapie et d'augmenter le taux de survie. Cette étude a été réalisée chez l'homme et doit être complétée par de nouvelles études pour espérer une application dans le traitement des mucites au quotidien (Sonis et coll., 1997).

Ainsi, le Clinutren Protect[®] est un complément alimentaire fabriqué par Nestlé[®] indiqué « pour les besoins nutritionnels en cas de dénutrition avérée ou de risque de dénutrition des patients sous chimiothérapie et /ou radiothérapie à risque de mucite et de perte de poids ». Il contient des protéines de lactosérum, de la glutamine et du TGF β (figure n°14).

Une étude conclut qu'un prétraitement avec Clinutren Protect[®] réduit les atteintes intestinales durant la phase aiguë de la mucite et améliore la récupération. Les effets bénéfiques de Clinutren Protect[®] peuvent être dus en partie à une régulation du métabolisme protéique intestinal. D'autres études doivent être réalisées pour confirmer l'effet bénéfique de ce complément alimentaire en prévention des mucites (Boukhattala et coll., 2009).



Figure n° 14 : Présentation du Clinutren Protect[®] sur le bon de commande Nestlé[®] (d'après brochure Remedus[®], 2007).

3.2.1.9.3.5. GM-CSF

La prolifération cellulaire des cellules basales des muqueuses est dépendante de médiateurs chimiques comme le granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), qui permet une cicatrisation muqueuse plus rapide. Ce constat explique l'intérêt suscité par cette molécule dans les recherches sur la prévention des mucites radio et chimio-induites. Seulement, les résultats divergent, et aucune recommandation officielle sur ce type de traitement n'est émise.

Selon Choa, l'utilisation du GM CSF aboutit à une cicatrisation rapide de la muqueuse et permet donc une guérison excellente des mucites buccales (Choa et coll., 2006). En revanche, selon Sprinzla, le GM CSF ne permet pas de réduire significativement l'incidence des mucites, les infections secondaires et la douleur associée. Par ailleurs, le coût de cette

cytokine recombinante est énorme. Ainsi, Le GM CSF ne peut être recommandé dans le traitement des mucites radio et chimio-induites (Sprinzla et coll., 2001).

3.2.1.9.3.6. Zinc Sulfate

La supplémentation par voie orale de Zinc Sulfate chez les patients irradiés au niveau de la sphère tête et cou suscite un intérêt dans le traitement des mucites. Les études réalisées concluent que l'apport de Zinc sulfate permet de réduire l'inflammation de la muqueuse, de retarder le développement des mucites et d'accélérer la cicatrisation des muqueuses. Ce médicament peut donc avoir un effet bénéfique sur la réduction de la sévérité des mucites orales radio-induites. Mais ce traitement nécessite de nouvelles études à plus grande échelle pour confirmer ces résultats (Vecdi-Ertekin et coll., 2004).

3.2.1.9.3.7. Protégrines PG-1 et Iseganan HCl (IB-367)

Certains auteurs préconisent l'utilisation des protégrines (qui sont des peptides cationiques) en alternative efficace aux bains de bouche habituellement prescrits. Lorsqu'elles sont utilisées localement, elles ont une action antimicrobiennes sur les bactéries Gram + et -. Des recherches effectuées sur les protégrines PG-1 ont conduit à la découverte de l'Iseganan HCl (IB-367). L'Iseganan a une activité à large spectre *in vitro* contre les levures et les bactéries Gram + et -. Il est rapidement bactéricide et fongicide dans la salive. Il a un faible potentiel d'induction de résistance. L'Iseganan HCl (IB-367) peut être appliqué par voie topique et ne doit pas être absorbé. Même si l'utilisation de cette molécule s'est avérée prometteuse dans le traitement des mucites, le laboratoire a stoppé la poursuite des recherches (Donnelly et coll., 2003).

3.2.2. Infection

3.2.2.1. Définition

L'infection est la pénétration dans l'organisme de germes pathogènes et les troubles qui en résultent (Petit Robert, 2006). Les germes responsables de l'infection peuvent être de différentes natures : virale, bactérienne, ou fongique.

3.2.2.2. Epidémiologie

Les lésions de la cavité orale liées à l'infection sont des complications fréquentes des chimiothérapies chez le jeune patient. Elles constituent la principale cause de mortalité consécutive à l'utilisation de chimiothérapies immunosuppressives dans les cancers chez l'enfant (Sixou et coll., 1996).

Dans son étude chez les patients atteints de leucémies, Mc Elroy conclut que 50% des infections sont d'origine fongique (par le *candida albicans* essentiellement), 25% des infections sont liées à des bacilles Gram négatif et 10% des infections sont liées aux bactéries Gram positif et aux infections virales (Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

3.2.2.3. Conséquences

Les complications infectieuses présentent deux conséquences pour l'enfant. Dans un premier temps, les conséquences algiques des manifestations buccales de ces infections sont très importantes car elles ont un caractère souvent diffus (bouche, oropharynx, œsophage...), ulcéreux, érosif ou nécrotique. Dans un second temps, ces infections peuvent être le point de départ de septicémies toujours graves pour les enfants en aplasie profonde (Borowski et coll., 1987). Les infections bactériennes présentent un risque de choc septique très important dans les 24 heures. Il s'agit le plus souvent d'une septicémie Gram négatif (Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

3.2.2.4. Infection fongique

3.2.2.4.1. Etiologies

Les infections fongiques représentent la moitié des causes d'infections buccales chez les patients immunodéprimés. Le germe *candida albicans* est responsable de la majorité de ces infections fongiques. Le germe *candida tropicalis* est également fréquemment rencontré.

La croissance du *candida albicans* est favorisée par l'usage massif des antibiotiques à large spectre (en parallèle de la chimiothérapie), l'utilisation systématique de corticostéroïdes associés à des anti-inflammatoires ou des agents immunosuppresseurs, la radiothérapie et les complications des traitements anticancéreux (ulcération de la muqueuse, mucite et xérostomie) (Brunetel et coll., 1996 ; Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

3.2.2.4.2. Diagnostic

L'infection fongique par le *candida albicans* se manifeste de deux façons.

- la forme aiguë (figure n°15):

Elle correspond au muguet. Cliniquement, elle se manifeste par une stomatite érythémateuse diffuse pendant 2 à 3 jours dans un premier temps. Puis la muqueuse se dessèche et devient rouge sur la voûte du palais et les faces internes des joues. La face dorsale de la langue est plus ou moins dépapillée. Il est également retrouvé des granulations blanchâtres de la taille d'une tête d'épingle, adhérentes et confluentes en nappes, qui ont un aspect de lait coagulé. Ces lésions se détachent facilement. L'enfant décrit des douleurs de type cuisson, un goût métallique et une gêne à la mastication.

- la forme chronique (figure n°16):

Elle se manifeste cliniquement par une perlèche en fissure, suintante entre les téguments externes et internes de la commissure labiale. Chez l'adolescent le muguet chronique prend la forme d'un enduit blanchâtre adhérent.

(Chazanne-Dierckx et coll., 2004)



Figure n°15 : Candidose buccale aiguë (d'après www.skindsight.com, 2008).



Figure n°16 : Candidose buccale chronique (d'après www.stdsandyou.com, 2007).

3.2.2.4.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut les autres lésions érythémateuses dues à des maladies dermatologiques, comme les manifestations buccales du lupus érythémateux chronique ou du psoriasis. Les stomatites buccales érythémateuses simples ou érythématopultacées sont également incluses ; elles sont liées à des congestions de la muqueuses avec ou non desquamation (Vaillant et coll., 1997).

3.2.2.4.4. Traitement

L'infection fongique chez l'enfant immunodéprimé est prise en charge par un protocole d'application par voie locale (bain de bouche) d'un antifongique de type polyène : Amphotéricine B (FUNGIZONE[®]) ou Nystatine (MYCOSTATINE[®]). Cet antifongique est associé à un antiseptique de type bicarbonate de sodium ou digluconate de chlorhexidine (ELUDRIL[®]) (Feuilhade De Chauvin et coll., 2001).

L'antifongique peut être utilisé par voie locale, uniquement en gargarisme. Il peut également être utilisé par voie locale et générale : en gargarisme puis avalé. La posologie de ces traitements est la suivante :

- MYCOSTATINE[®] suspension buvable (1 dose = 100 000 UI) : 5 à 30 doses par jour pour les nourrissons, et 10 à 40 doses par jour pour les enfants, réparties en quatre prises par jour ;
- FUNGIZONE[®] suspension : 1 cuillère à café/10 kg/24 h en 2 à 3 prises (50 mg/kg/j).

(Feuilhade De Chauvin et coll., 2001)

3.2.2.5. Infection bactérienne

3.2.2.5.1. Etiologies

Les germes Gram négatif (*pseudomonas aeruginosa*) provoquent des abcès et des nécroses muqueuses et osseuses. Les germes Gram positif (*Streptocoques* et *staphylocoques*) provoquent des lésions très polymorphes souvent surinfectées par le *candida albicans* ou l'*herpes simplex virus* (Borowski et coll., 1987).

3.2.2.5.2. Diagnostic

Les infections bactériennes peuvent se manifester par de nombreux tableaux cliniques, en fonction du tissu concerné et de la bactérie en cause. Les manifestations cliniques les plus rencontrées sont :

- les ulcérations muqueuses nécrotiques, creusantes ou multiples ;
- les cellulites liées à une infection apicale ou à un accident d'évolution ;
- les gingivites bactériennes ulcéro-nécrotiques neutropéniques ;
- les infections parodontales, liées à des péri coronarites ou à des dents temporaires mobiles et/ou infectées.

(Chazanne-Dierckx et coll., 2004)

3.2.2.5.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des infections buccales d'origine bactérienne est très large. Concernant les ulcérations muqueuses, il faut écarter les ulcérations liées aux aphtes, aux hémopathies proprement dit (leucémies, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens), aux infections virales (herpès, zona, herpangine) et aux autres médicaments (antivitamine K, isoniazide, azathioprine...). Le diagnostic différentiel des cellulites concerne les pathologies glandulaires et cutanées, les adénopathies, les adénophlémons, et les thrombophlébites de la veine faciale. Le diagnostic différentiel des gingivopathies d'origine infectieuse regroupe les celles d'origine odontiasiques, ou les hypertrophies gingivales (idiopathiques, hormonales, iatrogènes, liées à une carence ou une hémopathie). Et enfin, le diagnostic différentiel des parodontopathies infectieuses bactériennes concerne celles d'origine virale (herpes, zona,

VIH) et d'origine non infectieuse (endocrinienne, hématologique, psychosomatique, alimentaire, toxique...) (Vaillant et coll., 1997).

3.2.2.5.4. Traitement

Les infections bactériennes sont essentiellement d'origine dentaire. Leur prise en charge regarde le pédodontiste, c'est pourquoi elle est abordée dans le chapitre concernant la conduite à tenir par l'odontologiste en oncologie pédiatrique.

3.2.2.6. Infection virale

3.2.2.6.1. Etiologies

L'infection à l'*herpes simplex virus* est la principale infection d'origine virale retrouvée en complication des chimiothérapies. Elle survient essentiellement en réactivation du virus chez un sujet déjà infecté (Belfield et coll., 2004). En fonction des études, il est estimé que l'*herpes virus* est retrouvé chez 15 à 50% des malades traités par chimiothérapie (Borowski et coll., 1987).

Les virus de la varicelle et du zona sont également retrouvés en manifestations buccales des complications infectieuses des chimiothérapies (Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

3.2.2.6.2. Physiopathologie et diagnostic

La physiopathologie de l'infection à l'*herpes virus* se déroule en deux temps. Elle débute par la phase de primo-infection herpétique et ensuite elle se manifeste par des récurrences plus ou moins fréquentes (Vaillant et coll., 1997).

La primo infection herpétique correspond au premier contact avec le virus. Elle peut passer inaperçue ou non. Elle survient surtout dans la petite enfance. L'inoculation peut se faire directement par succion du pouce ou par contact avec les yeux. Lorsque la primo-infection est symptomatique, elle se manifeste surtout par des gingivostomatites et des

pharyngites. Elle débute par une fièvre, des myalgies et des douleurs abdominales pouvant durer 2 à 5 jours. Il peut y avoir des vésicules à l'intérieur de la bouche : sur le palais, la joue, les gencives, la langue et les lèvres. Les vésicules se rompent vite laissant place à un enduit grisâtre qui recouvre des érosions multiples saignantes. Cet état est très douloureux, il est accompagné de volumineuses adénopathies cervicales. La guérison dure environ 10 jours (Belfield et coll., 2004 ; Chazanne-Dierckx et coll., 2004 ; Vaillant et coll., 1997).

La récurrence représente le stade de l'infection à l'*herpes virus* le plus fréquemment retrouvé dans les complications infectieuses des chimiothérapies anticancéreuses chez l'enfant. Après la primo infection, le virus devient latent dans un ganglion nerveux, mais il peut se réactiver en cheminant le long de la fibre nerveuse jusqu'à la peau. Cela donne une récurrence, qui se manifeste le plus souvent au niveau de la lèvre supérieure et de la zone cutanée attenante. Au début, elle entraîne une hyperesthésie et une sensation de brûlure pouvant durer 1 ou 2 jours, puis un bouquet de vésicules apparaît pendant 1 à 2 jours avant de se rompre en donnant des érosions croûteuses (figure n°17). La guérison dure entre 7 et 10 jours. La localisation intra-buccale n'est pas exclusive. La fréquence d'apparition de ces récurrences est très variable suivant les individus, cependant des facteurs extérieurs favorisent leurs survenues : une exposition solaire intense, la fatigue, le stress psychologique, le traumatisme et les cycles menstruels... (Belfield et coll., 2004 ; Chazanne-Dierckx et coll., 2004 ; Vaillant et coll., 1997).



Figure n°17 : Herpès buccal (d'après www.sbenzing.glogster.com/oral-herpes/, 2009).

3.2.2.6.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'infection virale à l'*herpes virus* est la mucite. Il est très difficile de distinguer ces deux affections. Comme il a été évoqué, l'infection virale à l'*herpes virus* surinfecte fréquemment une mucite. Lorsque cela est nécessaire, un examen en culture est demandé pour faire la différence (Belfield et coll., 2004).

3.2.2.6.4. Traitement

Les infections virales survenant le plus souvent sont les manifestations de primo infection et des récurrences du virus l'*herpes virus*, au niveau labial principalement (Sullender et coll., 1987).

Aujourd'hui, le seul médicament reconnu pour traiter l'infection virale à l'*herpes virus* par voie générale est l'Aciclovir (ZOVIRAX®). La posologie de l'Aciclovir est la suivante :

- ZOVIRAX GEL® 200 mg x 5 fois par jour par voie cutanée ;
- ZOVIRAX IV® 5mg/kg/8h pour 5 à 10 jours (enfant de <3 mois : 250mg/m²/8h).
(Sullender et coll., 1987 ; GlaxoSmithKline®, 2009)

3.2.3. Hémorragie buccale

L'hémorragie buccale se traduit par un saignement de la muqueuse buccale, spontané ou provoqué, qui peut être sous-muqueux (pétéchies ou ecchymoses) ou muqueux (figure n°18). Le syndrome hémorragique peut compromettre le pronostic vital de l'enfant car il est à l'origine de l'ouverture d'une porte d'entrée aux infections (Francoual et coll., 1985).



Figure n°18 : Gingivorrhagies (d'après www.accentu8dental.com.au).

3.2.3.1. Epidémiologie

L'incidence des hémorragies intra-buccales consécutives à un traitement sous chimiothérapie n'est pas relatée dans la littérature. Cependant, les leucémies sont responsables de nombreux symptômes hémorragiques en rapport avec la maladie. Une étude estime que 90% des patients atteints de leucémies promyélocytaires présentent une hémorragie toutes localisations et gravités confondues. Dans les cas de tumeurs solides l'incidence des saignements est estimée entre 5,5% et 11,7% selon les études (Johnson, 1997).

3.2.3.2. Etiologies

3.2.3.2.1. La maladie

Dans le cas d'une leucémie aigüe, la stomatorragie est liée à plusieurs phénomènes. L'infiltration leucoblastique est responsable de l'hypertrophie gingivale. La neutropénie est responsable de la stomatite ulcéro-nécrotique. La thrombopénie est à l'origine du purpura pétechiale ou de la gingivorragie (Vaillant et coll., 1997).

Dans le cas d'une leucémie chronique, les hémorragies buccales sont liées à la neutropénie et à la thrombopénie (Vaillant et coll., 1997).

3.2.3.2.2. Les chimiothérapies

Les chimiothérapies myélosuppressives sont à l'origine de certaines hémorragies buccales. La physiopathologie précise est détaillée dans le paragraphe suivant (Folwaczny et coll., 2001).

3.2.3.3. Physiopathologie et diagnostic

La physiopathologie des hémorragies de la muqueuse buccale consécutives à une chimiothérapie myélosuppressive résulte de plusieurs réactions du traitement sur l'organisme (Folwaczny et coll., 2001).

Dans un premier temps, la thrombopénie liée à la chimiothérapie entraîne une augmentation de la susceptibilité de la muqueuse buccale au saignement. Cela se traduit par des hémorragies de la muqueuse ou de la sous-muqueuse. Il est admis qu'en dessous de 60 000 thrombocytes par microlitre de sang, le risque d'hémorragies buccales spontanées est considérablement accru. Par ailleurs, le risque d'hémorragies est également important lorsque la proportion de thrombocytes jeunes est plus élevée. D'un point de vue qualitatif, la maladie modifie la structure des plaquettes et accroît également le risque hémorragique (Folwaczny et coll., 2001).

La chimiothérapie entraîne aussi des lésions gastro-intestinales et hépatiques qui peuvent avoir pour conséquences une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles et une perturbation de la synthèse de certains facteurs de coagulation, comme le complexe prothrombine qui dépend de la vitamine K (Folwaczny et coll., 2001).

A cela s'ajoute l'état inflammatoire des muqueuses buccales qui accroît le risque hémorragique (Folwaczny et coll., 2001).

Le diagnostic clinique des hémorragies buccales s'appuie sur la présence de plusieurs symptomatologies. Les gingivorragies liées à la thrombopénie se manifestent quelques semaines avant les autres signes de leucémie et se traduisent par un suintement de sang un peu pâle au niveau de la sertissure gingivale du collet des dents. Ensuite, des taches purpuriques apparaissent disséminées ou groupées sur la muqueuse buccale, surtout au niveau des gencives, des joues et du voile du palais. La thrombopénie peut survenir brutalement par CIVD. Lorsque le diagnostic d'hémopathie maligne n'est pas posé, la présence de ces saignements ou de ces bulles hémorragiques doit conduire à la réalisation d'un hémogramme d'urgence et par la suite d'un myélogramme. Les chimiothérapies anti-mitotiques et surtout celle à base de Méthotrexate sont responsables d'ulcérations superficielles et d'érosions diffuses de la muqueuse buccale, parfois hémorragiques (Szpirglas et coll., 1994).

3.2.3.4. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit permettre d'écarter les hémorragies provenant des fosses nasales : épistaxis et hémorragies gastro-intestinales avec du sang rejeté par la bouche (hématémèse) (Szpirglas et coll., 1994).

Le diagnostic différentiel des hémorragies buccales doit également permettre d'écarter les hyperplasies gingivales liées aux dents mobiles ou en cours d'éruption, et aux parodontopathies (Szpirglas et coll., 1994).

3.2.3.5. Traitement de l'hémorragie buccale

En général, l'hémorragie buccale est contrôlée au niveau local par pression directe sur le saignement. Lorsque l'hémorragie est plus importante, il peut être appliqué localement sur la zone hémorragique de la poudre de thrombine, un pansement parodontal ou une gouttière garnie de thrombase. La compression au niveau de la plaie grâce à une compresse imbibée d'acide tranexamique (EXACYL®) pendant 15 à 20 minutes permet également l'obtention de l'hémostase locale. Ces gestes s'accompagnent de consignes simples pour ne pas réenclencher le saignement : prise d'une alimentation tiède ou froide, mixée ou hachée et un brossage avec une brosse à dents souple accompagnée d'un bain de bouche doux (ne pas trop insister sur la plaie car il y a risque de lyse du caillot) (Chazanne-Dierckx et coll., 2004). Si le saignement ne peut être maîtrisé localement, une transfusion de plaquettes ou de facteurs de coagulation peut être réalisée (Guichard et coll., 1999).

3.2.4. Perturbation de la fonction salivaire

Durant la chimiothérapie ou la radiothérapie, la fonction salivaire peut être perturbée. Il s'agit d'une hyposialie lorsque la fonction est diminuée et d'une asialie lorsque la fonction est stoppée. Toutes deux entraînent une xérostomie, c'est-à-dire une sécheresse de la bouche. La perturbation de la fonction salivaire est une complication très fréquente dans la prise en charge du cancer chez l'enfant. Elle peut être transitoire lorsqu'elle est liée à la chimiothérapie et définitive lorsqu'elle est liée à la radiothérapie. La chimiothérapie et la radiothérapie n'ont pas d'effet cumulatif (Folwaczny et coll., 2001).

3.2.4.1. Etiologies

Pendant la chimiothérapie, la xérostomie est essentiellement liée à une modification qualitative de la salive (le pH). L'impact de la chimiothérapie sur la diminution du flux salivaire proprement dit n'a pas encore été complètement démontré (Folwaczny et coll., 2001).

La radiothérapie est rarement orientée vers la sphère orofaciale chez l'enfant, mais lorsque c'est le cas, une irradiation des glandes salivaires principales (parotides,

submandibulaires et sublinguales) peut entraîner une asialie, qui demeure transitoire lorsque la dose est comprise entre 30 et 50 Gy et définitive lorsque la dose dépasse les 60 Gy (Otmani et coll., 2005).

3.2.4.2. Physiopathologie

La chimiothérapie utilise des molécules à visée cytostatique, ce qui a une influence dégénérative sur les acini et les canaux excréteurs des glandes salivaires. Il y a donc diminution du volume de salive excrétée. De plus, la chimiothérapie modifie les propriétés physiques de la salive et notamment le pouvoir tampon (Folwaczny et coll., 2001).

La radiothérapie entraîne une atteinte des glandes salivaires, modifiant la texture de la salive et donc ses propriétés. L'irradiation des glandes salivaires est à l'origine d'une diminution du flux salivaire, du pH et d'une modification de la composition salivaire (Otmani et coll., 2005).

3.2.4.3. Symptomatologie

La xérostomie se traduit cliniquement par une salive épaisse, collante, mousseuse et non efficace (figure n°19) (Otmani et coll., 2005). Les signes cliniques peuvent aussi se manifester par un simple inconfort, une sensation de brûlure ou une douleur.

La xérostomie peut être objectivée par plusieurs examens, comme le test du sucre, le test du Ph salivaire, la scintigraphie, la mesure de flux salivaire ou la sialographie parotidienne. En pratique quotidienne, ces tests ne sont jamais réalisés en oncologie pédiatrique car le diagnostic de xérostomie transitoire ou définitive est souvent évident (Vaillant et coll., 1997).

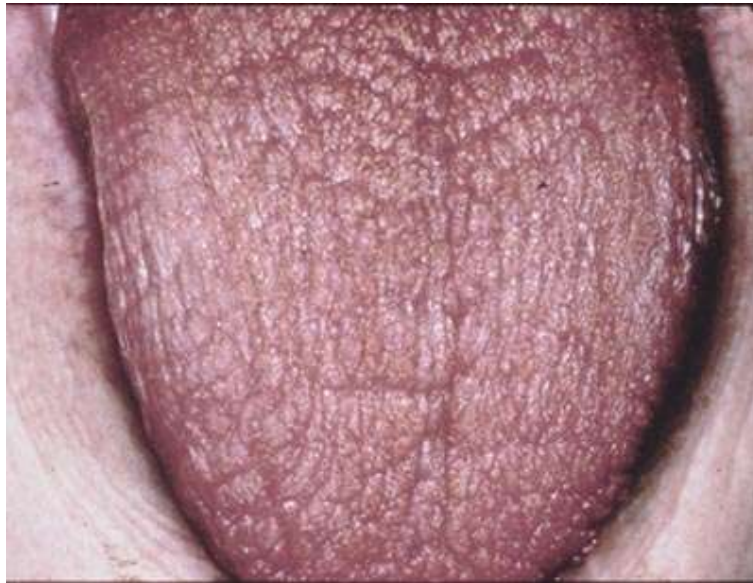


Figure n°19 : Aspect de la langue en présence d'une xérostomie (d'après www.hopkins-arthritis.org, 1998).

3.2.4.4. Conséquences

3.2.4.4.1. Les caries dentaires

La salive a un rôle antibactérien, anticariogène et de protection des surfaces dentaires. La xérostomie compromet la réalisation de ces phénomènes physiologiques car elle est à l'origine d'une prolifération de la flore bactérienne et notamment des bactéries cariogènes. Cette perturbation salivaire prive l'émail du biofilm de protection. Les propriétés de lubrification du bol alimentaire et des surfaces dentaires sont altérées, entraînant ainsi une stase des aliments aux collets des dents surtout. L'augmentation de l'acidité et de la concentration en ions inorganiques participe à l'accroissement de la flore cariogène (Otmani et coll., 2005).

Il ne faut cependant pas attribuer toutes les caries dentaires à la xérostomie : il est nécessaire de prendre en compte l'état bucco-dentaire initial et la difficulté de réalisation de l'hygiène buccale en période de traitement (Folwaczny et coll., 2001).

Les caries sont essentiellement des caries du collet. A long terme, elles présentent une couleur noirâtre dite « dent d'ébène ». Ces caries peuvent aboutir à des sensibilités, des douleurs dentaires et parfois des nécroses pulpaire (Otmani et coll., 2005).

3.2.4.4.2. Les atteintes parodontales

La xérostomie entraîne une augmentation du dépôt de tartre. Le tartre entraîne le développement d'une gingivite, qui peut être à l'origine à cours ou moyen terme d'une parodontopathie (Vaillant et coll., 1997).

3.2.4.4.3. Les candidoses buccales

La diminution du pH, du flux salivaire et des IgA sécrétoires liée à la xérostomie, favorise la croissance du germe *candida albicans* et son adhésion à la muqueuse. L'association de la xérostomie avec la mucite potentialise le risque de développer une candidose buccale (Vaillant et coll., 1997).

3.2.4.4.4. Autres conséquences

Les autres conséquences de la xérostomie sont d'ordre fonctionnel. L'enfant peut présenter une dysphagie (perturbation de la digestion), une dysgueusie (altération du goût) et une difficulté de mastication et d'élocution (Vaillant et coll., 1997).

3.2.5. Prise en charge de la xérostomie

La prise en charge de la xérostomie en oncologie pédiatrique s'appuie sur des gestes simples de substitution ou de stimulation salivaire. Lorsqu'elle est définitive ou de longue durée, elle peut être prise en charge par un traitement médicamenteux de fond.

3.2.5.1. Stimulation salivaire

La stimulation de la sécrétion salivaire est facilitée par le goût, la mastication et la pression sur les récepteurs proprioceptifs. Par ailleurs, certaines substances peuvent stimuler ces récepteurs oraux comme l'acide ascorbique (retrouvé dans les citrons, les jus de fruits et les légumes frais), l'acide malique (pommes, poires, jus de raisin), l'acide citrique (citrons) et le sucre. Les chewing-gums favorisent la mastication et donc la salivation. Le jus de citron peut être utilisé en stimulant salivaire dans une formule magistrale : 5 ml de jus de citron, 45 ml de glycérine et 50 ml d'eau stérile. Ces produits sont à manier avec beaucoup de précautions, car ils participent à la destruction de l'émail (acides) et à la cariogenèse (sucres, bonbons et chewing gums sucrés). Il est donc indispensable de faire un bilan et une surveillance dentaire avant et pendant l'utilisation de ces substances. Les chewing gums et bonbons utilisés doivent être sans sucres (Vaillant et coll., 1997).

Des médicaments parasymphicomimétiques ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la xérostomie comme la pilocarpine, qui est un agoniste cholinergique stimulant une augmentation rapide du flux salivaire. Cependant, l'utilisation de ce médicament perturbe la composition salivaire et peut entraîner des effets secondaires tels qu'une transpiration accrue, un larmoiement, une pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions) ou une rhinite. Ce médicament existe sous forme de pastilles de façon à potentialiser l'effet local et à diminuer les autres effets indésirables ; ces pastilles sont surtout utilisées dans le cas des xérostomies radio-induites. D'autres drogues parasymphicomimétiques, comme les cholines, la métacholine ou le charbacol ont prouvé leurs intérêts dans le traitement de la xérostomie. Ces médicaments existent sous forme de traitements locaux [la teinture de Jaborandi : (10 gouttes 3 fois/jour avant le repas)] ou sous forme de traitement généraux [Bromhexine (BISOLVON[®] : 6 comprimés / jour), Anétholtrithione (SULFARLEM S 25[®] : 3 comprimés / jour), Eseridine (GENESERINE[®] : 3 à 6 comprimés / jour)] (Vaillant et coll., 1997 ; Holmes, 1998).

3.2.5.2. Substitution salivaire

Lorsque la production salivaire est insuffisante, la prise d'une gorgée d'eau toutes les heures peut dans certains cas suffire, mais elle reste assez contraignante pour le patient. L'utilisation de substituts salivaires peut également permettre de retrouver un confort. Ils sont

simples d'utilisation, mais ils ont l'inconvénient de nécessiter des applications régulières et ne représentent en aucun cas un traitement de fond de la xérostomie. Ils conviennent très bien dans les cas de xérostomie transitoire chez l'enfant sous chimiothérapie. Les salives artificielles ont une composition proche de la salive naturelle, contenant ainsi des mucines ou de la carboxyméthylcellulose. Certaines contiennent du calcium, du phosphate ou des ions fluorures de façon à promouvoir la reminéralisation de l'émail. Leur efficacité est plus subjective qu'objective. Des études ont en effet montré que l'amélioration subjective de la salivation est de l'ordre de 12 à 18 min et l'amélioration objective de l'ordre de 5,5 à 11,5 min. Ces substituts existent sous forme de spray (ARTISIAL[®], SYALINE spray[®]) et doivent être utilisés sous la forme d'une double pulvérisation avant et après chaque repas, ainsi que le matin au lever et le soir au coucher. La pulvérisation doit être faite sur l'ensemble de la muqueuse buccale et sous la langue de façon à former un petit réservoir. Un autre substitut se présente sous forme de gel (ORALBALANCE[®]), il doit être appliqué au moins trois fois par jour. D'autres substituts peuvent se présenter sous forme de pastilles (Vaillant et coll., 1997 ; Holmes, 1998).

4. Conduite à tenir odontologique et rôle du chirurgien dentiste dans le service d'oncologie pédiatrique

Le chirurgien dentiste a un rôle dans le suivi au long terme des enfants malades et dans la formation du personnel soignant au dépistage et au suivi bucco-dentaire lors des traitements anticancéreux. En effet, la prise en charge bucco-dentaire des enfants hospitalisés en oncologie est indispensable. Le traitement des effets indésirables bucco-dentaires des thérapeutiques anticancéreuses (mucites, douleurs, infections, xérostomie...) est assurée par l'équipe d'oncologie. Le chirurgien dentiste doit quant à lui assurer la prévention, l'enseignement de l'hygiène bucco-dentaire et le suivi odontologique (avant, pendant et après le traitement) (Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

Lorsque cela est possible, le chirurgien dentiste est sollicité par l'oncologue pour établir un bilan bucco-dentaire avant le début d'un traitement anticancéreux. Ce bilan doit être individualisé et adapté au type de pathologie de l'enfant et au traitement envisagé. Quand cette préparation n'est pas possible, le chirurgien dentiste intervient pendant le traitement. Les objectifs sont les mêmes, mais les thérapeutiques bucco-dentaires ne peuvent être réalisées que lorsque le protocole de chimiothérapie et l'état général de l'enfant le permettent (Borowski, 2002).

4.1. Soins bucco-dentaires avant le début de la thérapie anticancéreuse

La prise en charge bucco-dentaire de l'enfant avant le début de sa thérapie anticancéreuse est une étape primordiale et ne doit pas être négligée. Les deux principaux objectifs sont :

- identifier, stabiliser ou éliminer les foyers infectieux actifs ou potentiel, et les facteurs irritants locaux. Le but est également de ne pas compliquer ou retarder le traitement anticancéreux à venir ;
- éduquer les parents et les enfants sur l'importance de l'hygiène et des soins bucco-dentaire avant, pendant et après le traitement.

(American academy of pediatric dentistry, 2004)

Avant le début du traitement, il est nécessaire de réaliser une évaluation initiale. Cette évaluation concerne l'histoire de la maladie, les antécédents bucco-dentaires et le bilan bucco-dentaire :

- l'histoire de la maladie : le type de maladie (hémopathie maligne ou tumeur solide), le protocole de traitement prévu (chimiothérapie, radiothérapie ou greffe de moelle), l'état hématologique et immunitaire envisagé, les allergies et les autres antécédents médicaux et chirurgicaux de l'enfant ;
- les antécédents bucco-dentaires : les habitudes d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire, les traumatismes passés et les soins antérieurs ;
- le bilan bucco-dentaire : il doit permettre d'évaluer l'hygiène et de diagnostiquer des lésions dentaires ou parodontales. Le bilan débute par un examen clinique complet dentaire et parodontal. Il se poursuit par un examen radiologique complet via une radiographie panoramique et des clichés intra-oraux.

(American academy of pediatric dentistry, 2004)

4.1.1. Prévention

De manière générale, il est conseillé d'effectuer un brossage 3 fois par jour avec une brosse à dents souple et du dentifrice fluoré en fonction de l'âge (sans agents abrasifs) (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004). Les bains de bouche peuvent être recommandés en alternant bicarbonate de sodium ou digluconate de chlorhexidine en fonction de l'indication. Ils peuvent contenir certains aditifs : xylocaïne et/ou antifongique selon les posologies et les protocoles abordés précédemment. (Bonnaure-Mallet et coll., 2007).

Il est suggéré que le brossage mécanique avec une brosse à dents comporte un risque infectieux et hémorragique lorsque le nombre de neutrophiles est inférieur à 500 et le nombre de thrombocytes inférieurs à 40000 ou 20000 par mm^3 de sang. Il est préférable dans ces conditions de réaliser un nettoyage mécanique doux avec l'utilisation de compresses de gazes humidifiées (Folwaczny et coll., 2004).

L'utilisation du fluor à effet topique (gel, dentifrice, bains de bouche ou vernis) peut être indiquée pour les enfants où le risque carieux est élevé, notamment en présence de xérostomie (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004).

Le régime alimentaire fait également partie des conseils d'hygiène. L'enfant doit éviter les aliments cariogènes (sucreries, boissons sucrées...) et les aliments irritants ou pouvant traumatiser la muqueuse (aliments croquants, durs, épicés ou acides). Les médicaments par voie orale utilisés en pédiatrie sont à manipuler avec précaution ou à substituer dans la mesure du possible car ils sont très riche en saccharose (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004 ; Bonnaure-Mallet et coll., 2007).

4.1.2. Soins

4.1.2.1. Préalable : connaître le statut hématologique de l'enfant

Avant tout soin bucco-dentaire, il est indispensable pour le chirurgien dentiste de connaître le statut hématologique de l'enfant. Pour cela, le pédodontiste doit prendre

connaissance des résultats des examens hématologiques les plus récents et s'intéresser en particulier à la numération des plaquettes et des neutrophiles. L'enfant sain a une numération plaquettaire comprise entre 150.000 et 400.000 / mm³ et un nombre de neutrophiles compris entre 2000 – 6000 / mm³.

Polynucléaires neutrophiles (PNN) :

- > 1000 / mm³ : une antibioprophylaxie n'est pas recommandée pour les soins dentaires. S'il existe une infection avérée, l'antibiothérapie peut être recommandée.
- < 1000 / mm³ : il est nécessaire de reporter autant que possible les soins dentaires jusqu'à la remontée des polynucléaires. S'il y a urgence, une antibiothérapie peut être administrée.

(American academy of pediatric dentistry, 2004)

Numération plaquettaire :

- > 75000 / mm³ : il n'y a pas de recommandation particulière, mais le praticien doit être prêt à traiter les saignements prolongés en utilisant des sutures, des agents hémostatiques (collagène, colles biologiques)...
- entre 40000-75000 / mm³ : une transfusion de plaquettes peut être réalisée 24 heures avant l'intervention à risque de saignement. De plus, le praticien doit être prêt à traiter les saignements prolongés ;
- < 40000 / mm³ : il est nécessaire de différer les soins dans la mesure du possible. En cas d'urgence dentaire, il faut en référer au médecin oncologue pour trouver la solution la plus adaptée. Quand l'intervention ne peut pas être retardée, il faut prévoir le maximum de précautions : transfusion de plaquettes, contrôle du saignement, hospitalisation.

(American academy of pediatric dentistry, 2004)

4.1.2.2. Protocole de soins

En oncologie, la plupart des protocoles de soins (chimiothérapie et radiothérapie) sont divisés en cycles. Les constantes sanguines commencent à baisser jusqu'au 5^{ème} / 7^{ème} jour après le début du traitement, elles se stabilisent ensuite pendant 14 à 21 jours, puis remontent à une valeur normale. Les soins sont à réaliser avant le début du traitement anticancéreux. Lorsqu'ils ne peuvent être réalisés avant, il est possible de temporiser pendant le cycle et de reprendre juste avant le début du prochain cycle. Le traitement des infections, les extractions, les soins parodontaux et l'éviction des facteurs irritants doivent être réalisés en priorité. Ensuite, il est possible d'envisager le traitement des dents cariées, l'endodontie des dents permanentes et la réfection des soins défectueux (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004). Dans tous les cas, la réalisation de ces actes doit être discutée avec le service d'oncologie.

4.1.2.2.1. Soins parodontaux

L'examen parodontal se fait par une évaluation de l'état des muqueuses, des gencives et du parodonte, de l'indice de plaque, une palpation des ganglions et une recherche de malpositions et de facteurs locaux aggravants.

La séance débute par un détartrage s'il est nécessaire. Elle comporte aussi le traitement des facteurs locaux aggravants dans la mesure du possible (obturation débordante, éruption ou résorption dentaire, malpositions...) et se termine par une éducation à l'hygiène orale (Borowski et coll., 1987 ; Otmani et coll., 2003 ; Folwaczny et coll., 2004).

La prévention des ulcérations traumatiques se fait par l'éviction quasi systématique des appareillages fixes d'orthodontie, car ils risquent de blesser la muqueuse, de limiter l'accès au brossage et de favoriser les phénomènes de résorption interne de la dent. Cette dépose des appareils peut être discutée lorsque la chimiothérapie est moins agressive (Borowski et coll., 1987 ; Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

Les molaires en éruption peuvent être à l'origine d'une péricoronarite. Le chirurgien dentiste peut alors pratiquer un Distal Wedge (excision du tissu gingival sus jacent) si le statut hématologique le permet (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004).

4.1.2.2.2. Soins conservateurs et endodontiques

Les lésions carieuses non symptomatiques, les obturations défectueuses et les soins débordants doivent être repris ou réajustés. Les points de contacts déficients doivent être restaurés (Borowski et coll., 1987 ; Chazanne-Dierckx et coll., 2004). Les anesthésies intra-septales sont proscrites (Borowski et coll., 1987).

La réalisation des traitements endodontiques sur dents permanentes dépend de l'atteinte pulpaire et de la symptomatologie. Les canaux des dents permanentes vitales ou non vitales présentant une symptomatologie clinique mais pas d'image radiologique peuvent être traités. Le traitement endodontique doit être réalisé en une séance sous digue. Il est nécessaire de laisser une semaine de délai entre le traitement canalaire et le début de la chimiothérapie, de façon à juger de la réussite du traitement endodontique. Lorsque ce délai ne peut être respecté, il est préférable d'extraire la dent. Les dents infectées ou nécrosées présentant une lésion apicale doivent être extraites. Les dents permanentes déjà obturées qui présentent un traitement canalaire incomplet ou symptomatologique doivent être extraites (Otmani et coll., 2003 ; American Academy of Pediatric Dentistry, 2004).

Les pulpotomies des dents temporaires sont déconseillées. Les dents de laits mobiles ou présentant des caries très délabrantes doivent être extraites (Borowski et coll., 1987).

4.1.2.2.3. Chirurgie buccale

Le détartrage doit toujours précéder un acte de chirurgie buccale. Les actes de chirurgie buccale doivent être réalisés au moins deux à trois semaines avant le début du traitement, afin d'assurer un délai suffisant pour la cicatrisation. En fonction du statut hématologique abordé précédemment, il peut être envisagé une antibioprophylaxie ou des mesures de prévention du risque hématologique. Les actes doivent être aussi atraumatiques que possible. Il ne doit pas subsister de bords tranchants ou d'épines osseuses. Les plaies doivent être suturées (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004).

Les actes de chirurgie buccale doivent être effectués en milieu hospitalier quand l'enfant est en agranulocytose. Lorsque le traitement anticancéreux nécessite l'utilisation de

biphosphonates ou l'irradiation de la sphère oro-faciale, les indications d'extraction sont plus larges. Le but est d'éviter l'apparition d'ostéoradionécrose (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004).

Les dents temporaires mobiles sont extraites lorsque leur exfoliation risque de survenir pendant le traitement. Les dents temporaires trop délabrées sont également extraites pour prévenir le risque d'infection ou d'hémorragie pendant les cures (Chazanne-Dierckx et coll., 2004).

Il est préférable d'extraire les dents permanentes non restaurables, mobiles, les racines résiduelles, les dents avec une poche parodontale supérieure à 6 mm, les dents en désinclusion symptomatique, les dents présentant une infection aiguë, une perte osseuse ou une atteinte de la furcation (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004).

S'il persiste un saignement à la suite d'une extraction dentaire pratiqué en phase de thrombopénie, la prise en charge débute par le curetage de la plaie (s'il subsiste une épine osseuse ou du tissu de granulation). Ensuite, l'alvéole est obturée par une compresse hémostatique type SURGICEL[®] ou une colle biologique type TISSUCOL[®], BERIPLAST[®], puis elle est refermée par une suture berge à berge. Une gouttière de compression en complément peut être indiquée. Le patient doit respecter un protocole durant son hospitalisation afin d'obtenir l'hémostase : une alimentation mixée et froide pendant 3 jours, une application locale de glace, un positionnement nocturne semi-couché, une activité réduite, une application passive d'EXACYL[®] est prescrite pendant 10 jours (Ahossi et coll., 2004).

4.2. Soins bucco-dentaires pendant la thérapie anticancéreuse

Les soins bucco-dentaires réalisés pendant la thérapie anticancéreuse ont trois objectifs :

- maintenir un état bucco-dentaire optimal lors du traitement ;
- gérer les complications bucco-dentaires des thérapies anticancéreuses ;
- renforcer l'éducation à l'hygiène bucco-dentaire des enfants et des parents, toujours pour minimiser les problèmes bucco-dentaires et l'inconfort des thérapies anticancéreuses.

(American Academy of Pediatric Dentistry, 2004)

Pendant la thérapie anticancéreuse, il est recommandé de suivre les mêmes consignes de prévention et d'hygiène bucco-dentaire et alimentaire :

- brossage doux avec un dentifrice fluoré sans agent abrasif ;
- bains de bouche ;
- fluoration par voie topique ;
- soins des lèvres avec un gel de Lanoline ;
- régime sans aliment cariogène ou irritant.

(American Academy of Pediatric Dentistry, 2004)

Les soins bucco-dentaires pouvant être réalisés dépendent de l'état hématologique obtenu par la chimiothérapie anticancéreuse. La période qui sépare deux cures de traitement peut être l'occasion de réaliser des soins urgents.

4.2.1. Soins dentaires durant une chimiothérapie hypoplasiante

La cure de chimiothérapie est dite hypoplasiante lorsque le taux de plaquettes est supérieur à $100\,000/\text{mm}^3$ et le nombre de neutrophiles supérieur à $1000/\text{mm}^3$ (Borowski et coll., 1987).

Les soins conservateurs peuvent être réalisés pendant toute la durée du traitement. Les dents délabrées peuvent être dépulpées et celles présentant un traitement radiculaire satisfaisant peuvent être conservées (Borowski et coll., 1987).

Les actes sanglants comme les extractions, les pulpectomies et les anesthésies peuvent être réalisés pendant les périodes entre deux cures, lorsque le taux de plaquettes et de neutrophiles le permet (paragraphe du statut hématologique) (Borowski et coll., 1987).

Lorsque le patient présente une infection dentaire pulpaire, apicale, parodontale ou péri-coronaire, il est préférable qu'il soit hospitalisé. Le traitement est d'abord antibiotique et analgésique en attendant la remontée des constantes hématologiques. Si cela ne suffit pas, le traitement peut être complété par un drainage par voie endodontique ou une irrigation du parodonte avec une solution antiseptique. Si une extraction ne peut attendre la période entre deux cures, elle doit être réalisée sous couvert d'une antibiothérapie et d'une transfusion plaquettaire lorsque le taux de plaquettes est inférieur à $50\,000/\text{mm}^3$. De plus, tous les moyens locaux d'hémostase doivent être mis en œuvre pour prévenir le risque hémorragique (Guichard et coll., 1999).

4.2.2. Soins dentaires durant une chimiothérapie aplasante

Durant une cure de chimiothérapie aplasante les soins bucco-dentaires sont très limités. Il s'agit souvent de solutions d'expectative dans l'attente d'une remontée des constantes biologiques entre deux cures (Borowski et coll., 1987 ; Otmani et coll., 2003).

Les manifestations inflammatoires des infections sont très discrètes en raison de l'immunodépression. Elles se manifestent sous forme de phlegmons, de nécroses osseuses ou de muqueuses douloureuses. Les plus fréquentes sont liées aux périecoronarites des molaires en désinclusion et aux abcès hémorragiques au niveau des dents temporaires. Le traitement, qui se limite à un drainage de l'abcès par trépanation coronaire, doit être réalisé en milieu hospitalier sous couvert d'une antibiothérapie spécifique et intense et d'une transfusion plaquettaire lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 50 000/mm³. Les périecoronarites sont également traitées par un écouvillonnage sous muqueux au PAROEX[®] (Borowski et coll., 1987 ; Otmani et coll., 2003).

Le brossage n'est pas contre-indiqué en période d'aplasie lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 20 000/mm³. En revanche, si le parodonte n'est pas sain ou qu'il y a d'autres troubles de la coagulation associés, le brossage peut être substitué par une toilette orale au moyen d'une compresse imbibée de PAROEX[®] (Borowski et coll., 1987 ; Otmani et coll., 2003).

4.3. Soins bucco-dentaires lors d'une greffe de moelle osseuse

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques nécessite une préparation du receveur radicale. L'immunodépression se prolonge jusqu'à 9 ou 12 mois après la greffe (ou plus en cas de GHVD). Ce protocole nécessite donc l'éradication de tout foyer infectieux actif ou potentiel avant le conditionnement. La prise en charge bucco-dentaire pré-greffe doit donc être plus radicale et être terminée avant le début du conditionnement (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004).

Durant la phase de conditionnement, aucun soin dentaire n'est permis. Ils doivent être repoussés autant que possible. Pendant le début de la reconstitution hématopoïétique (juste après la greffe), un examen bucco-dentaire doit être réalisé. Seuls les soins non invasifs sont autorisés avec l'accord du service d'oncologie. Lors de la phase de reconstitution immunitaire, 100 jours après la greffe, les examens bucco-dentaires doivent être poursuivis et seuls les soins non invasifs sont autorisés jusqu'à ce que l'enfant retrouve une fonction immunitaire correcte (American Academy of Pediatric Dentistry, 2004).

4.4. Soins bucco-dentaires après la thérapie anticancéreuse

En fin de traitement et lors de la rémission le chirurgien dentiste a toujours un rôle important. Si le cancer a été traité, de nombreuses séquelles, bucco-dentaires entre autres, perdurent ou apparaissent. Les séquelles sont principalement liées à la radiothérapie. La chimiothérapie a également une responsabilité, mais moindre. Les effets de ces deux traitements se potentialisent (Batarseh-Gozzo et coll., 2004 ; Salagnac, 1989).

Lorsque la dose de radiothérapie est très élevée au niveau de la sphère oro-faciale, les effets indésirables sur les muscles, les glandes salivaires et les muqueuses peuvent être irréversibles (trismus, xérostomie ...). Le trismus est lié à la sclérose post-radique des muscles masticateurs irradiés. L'étiologie est l'hypocellularité et l'hypovascularisation. Le trismus peut avoir des conséquences sur la croissance crânio-faciale et compliquer les soins dentaires par la suite. A cela, s'ajoutent toutes les conséquences des rayons sur la dentition et les

maxillaires, surtout lorsque ceux-ci sont en croissance. Il y a de multiples incidences sur le développement de la dentition : agénésie dentaire, microdontie, arrêt du développement des racines (figure n°20), racines courtes ou en V, fermeture prématurée des apex et hypoplasie de l'émail. La conséquence de la radiothérapie la plus dommageable et dangereuse pour l'enfant, est le risque d'ostéoradionécrose post-radique. Il est très élevé lorsque l'irradiation concerne la mandibule et qu'elle dépasse 60-70 Gy. Les séquelles sur la croissance osseuse et crânio-faciale se traduisent par une réduction des valeurs de céphalométrie d'environ 5 à 11%. Il existe des déformations crânio-faciales de type hypoplasies, liées à l'irradiation. Ces hypoplasies stoppent ou freinent la croissance au niveau des cartilages, du périoste et des sutures (Salagnac, 1989 ; Batarseh-Gozzo et coll., 2004).

Les conséquences à long terme des drogues chimiothérapeutiques employées sont peu étudiées. Cependant, certains auteurs décrivent des amélogénèses imparfaites, des microdonties des prémolaires et des racines grêles avec une chambre pulpaire élargie (Salagnac, 1989).



Figure n°20 : Radiographie panoramique chez un enfant de 8 ans, atteint d'un rhabdomyosarcome à l'âge de 5 ans (photo Dr E. ROY).

5. Conclusion

L'enfant atteint du cancer fait l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire. Le but du chirurgien dentiste dans le service est de suivre l'enfant durant toutes les étapes de la thérapeutique anticancéreuse. La sélectivité et l'efficacité des différents traitements s'améliorent constamment. Cependant, ils restent toujours très lourds de complications et nécessitent une éradication radicale, préalable de tous foyers infectieux (actifs ou potentiels). Le chirurgien dentiste a pour rôle de se placer au sein de cette équipe, de façon à préparer au mieux l'enfant aux différents traitements et à prévenir, sinon alléger les complications bucco-dentaires de ces thérapeutiques.

Au niveau bucco-dentaire, les principales complications rencontrées sont la mucite, les infections, les hémorragies et la xérostomie. En fonction des protocoles, propres à chaque service, la gestion de ces complications est assurée par le chirurgien dentiste ou l'oncologue. L'agressivité des traitements rend ces complications souvent incontournables. Cependant, la mise en place d'une prévention de chaque instant permet de réduire efficacement leur intensité. L'apparition des stomatites buccales, regroupées sous le terme de mucites, restent une problématique importante dans la gestion des complications des traitements anticancéreux. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pour soigner ou éviter l'apparition de la mucite. Seule une prévention accrue et une gestion de la douleur efficace permettent de réduire l'intensité de la mucite. De nombreuses recherches ouvrent des pistes sur un traitement de la mucite, mais, elles n'en sont qu'au stade expérimental et elles sont très discutées. La gestion des complications hémorragiques, infectieuses ou salivaires, peut quand à elle, être assurée par des traitements adaptés (transfusions, moyens d'hémostase locaux, antibiotiques, antiviraux, antifongiques, substituts ou stimulants salivaires...). Cependant, la prévention de ces complications est primordiale de façon à ne pas surajouter de problèmes à l'enfant.

Le chirurgien dentiste en tant qu'acteur de l'équipe d'oncologie doit préparer l'enfant avant le début de la thérapie. Cette préparation se fait par une prévention et une éducation à l'hygiène orale de l'enfant et des parents avant et tout au long de l'hospitalisation. Elles doivent être adaptées à l'âge de l'enfant, au type de cancer et aux traitements prévus. La préparation se fait également par un examen clinique et radiologique bucco-dentaire approfondi. L'examen bucco-dentaire complet doit permettre de prévoir les soins, de les adapter au type de traitement et de les prioriser lorsque le délai de prise en charge est limité.

Le chirurgien dentiste suit l'enfant tout au long de sa thérapeutique et peut être amené à soigner l'enfant pendant le traitement. Ces soins doivent de préférence être réalisés en milieu hospitalier. Le moment d'intervention doit s'adapter au mieux aux constantes hématologiques et au calendrier des cures. Lorsqu'il y a une urgence bucco-dentaire durant une période d'aplasie ou d'hypoplasie, la réalisation d'un soin d'expectative est indispensable et doit toujours se faire en accord avec le service d'oncologie.

La rémission complète doit toujours s'accompagner d'un suivi bucco-dentaire rigoureux.

Références Bibliographiques

1- AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Recommandations de bonne pratique : prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë et chronique chez l'enfant.

Paris : AFSSAPS, 2009:1-13.

2- AHOSSI V, PERROT G, THERY L et coll.

Urgences odontologiques.

Encycl Med Chir (Paris), Médecine 1, 25-170-A-10, 2004, **22**.

3- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY.

Clinical guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation.

Pediatr Dent 2004;**26**(7):144-149.

4- ANDRE N, PASQUIER E, VERSCHUUR A et coll.

Chimiothérapie métronomique en oncologie pédiatrique : effet de mode ou espoir réel ?

Arch Pediatr 2009;**16**(8):1158-1165.

5- BARASCH A, PETERSON DE, TAMER JM et coll.

Helium-Neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients.

Cancer 1995;**76**(12):2550-2558.

6- BATARSEH-GOZZO S, ALDIN P et FORTIER JP.

Radiothérapie de l'enfant cancéreux, séquelles odontologiques.

Chir Dent Fr 2004;1154:27-34.

7- BELFIELD PM et DWYER AA.

Oral complications of childhood cancer and its treatment: current best practice.
Eur J Cancer 2004;**40**(7):1035–1041.

8- BERCY P et TENEBBAUM H.

Parodontologie, du diagnostic à la pratique. 1^{ère} édition.
Bruxelles : De Boeck Université, 1996.

9- BERNIER-CHASTEGNER V.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques en pédiatrie.
Cancer Radiother 2009;**13**(6/7):543–549.

10- BONNAURE-MALLET M, BUNETEL L, TRICOT-DOLEUX S et coll.

Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing.
Eur J Cancer 1998;**34**(10):1588-1591.

11- BONNAURE-MALLET M et GANDEMER V.

Oncologie pédiatrique et odontologie pédiatrique.
Rev Fr Odontol Pediatr 2007;**2**(2):67-72.

12- BOROWSKI B.

Soins dentaires et chimiothérapie aplasiantes : conseils pratiques.
Chir Dent Fr 2002;1065:43-46.

13- BOROWSKI B et KALIFA C.

Soins dentaires et chimiothérapie chez l'enfant.
Rev Odontostomatol 1987;**16**(2):105-116.

14- BOUGUILA H, MALEK I, BOUJEMAA C et coll.

Le pronostic du rétinoblastome, à propos de 50 cas.
J Fr Ophtalmol 2001;**24**(10):1053-1056.

15- BOUKHETTALA N, IBRAHIM A, CLAEYSSENS S et coll.

Un régime nutritionnel spécifique contenant des protéines de lactosérum, de la glutamine et du TGF-beta module le métabolisme protéique intestinal au cours d'une mucite chimio induite chez le rat.

Gastroentérol Clin Biol 2009;**33**(3):A115.

16- BRUNETEL L et BONNAURE-MALLET M.

Oral pathoses caused by Candida Albicans during chemotherapy, update on development mechanisms.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1996;**82**(2):161-163.

17- CARRIEA C et MAHEB MA.

Organisation de la radiothérapie pédiatrique en France.

Cancer Radiother 2009;**13**(6/7):525-526.

18- CATALA M, ANDRE JM et POIRIER J.

Histologie : organes, systèmes et appareils. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, université Paris VI. 2008.

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/histop2.pdf>

19- CHAZANNE-DIERCKX C, BERTHT A et JACQUELIN LF.

Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant traité en hémato-oncologie.

J Odontostomatol Pediatr 2004;**11**(3):145-152.

20- CHENG KKF.

Oral mucositis: a phenomenological study of pediatric patients' and their parents' perspectives and experiences.

Support Care Cancer 2009;**17**(7):829-837.

21- CHOA SA, PARKA JH, SEOK SH et coll.

Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on 5-FU-induced ulcerative mucositis in hamster buccal pouches.

Exp Toxicol Pathol 2006;**57**(4):321-328.

22- COUANET D et VALTEAU-COUANET D.

Neuroblastome.

Encycl Med Chir (Paris), Pédiatrie, 4-100-E-80, 2006, **15**.

23- CRUZ LB, RIBEIRO AS, RECH A et coll.

Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with Cancer receiving chemotherapy.

Pediatr Blood Cancer 2007;**48**(4):435–440.

24- D’ANDON A, CALMANTI S et VALTEAU-COUANET D.

Neuroblastome. Institut de Cancérologie Gustave Roussy. 2008.

http://www.igr.fr/index.php?p_m=pediatrie&p_id=1974

25- D’ANDON A, PATTE C, BRUGIERES L et coll.

Les lymphomes malins non hodgkiniens. Institut de Cancérologie Gustave Roussy. 2008.

http://www.igr.fr/index.php?p_m=pediatrie&p_id=1976

26- D’ANDON A, OBERLIN O, COUANET D et coll.

La maladie de Hodgkin. Institut de Cancérologie Gustave Roussy. 2008.

http://www.igr.fr/index.php?p_m=pediatrie&p_id=1976

27- DA FONSECA MA.

Dental care of the pediatric cancer patient: literature review.

Pediatr Dent 2004;**26**(1):53-57.

28- DELAIN M.

Leucémies Aigues Myéloblastiques(LAM). Service d’Oncologie Médicale, CHU Tours. 2003.

<http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/LA/LA.html>

29- DELARUE A, COZE C, GORINCOURT G et coll.

Tumeurs du rein de l’enfant.

Encycl Med Chir (Paris), Pédiatrie, 4-088-D-10, 2007, **19**.

30- DHEDIN N et VERNANT JP.

Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les hémopathies malignes et les aplasies médullaires : réalisation et complications.

Encycl Med Chir (Paris), Hématologie, 13-061-A-10, 2002, **17**.

31- DOZ F.

Rétinoblastome : aspects récents.

Arch Pediatr 2006;**13**(10):1329-1337.

32- DONNELLY JP, BELLM LA, EPSTEIN JB et coll.

Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis.

Lancet Infect Dis 2003;**3**(7):405–412.

33- EPSTEIN JB et SCHUBERT MM.

Management of orofacial pain in cancer patients.

Eur J Cancer B Oral Oncol 1993;**29**(4):243-250.

34- FEUILHADE DE CHAUVIN M et LACROIX C.

Candidoses. Thérapeutique dermatologique. Médecine-Sciences Flammarion.2001.

http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=42

35- FOLWACZNY M et HICKEL R.

Aspect de la prise en charge médico-dentaire des patients immunosupprimés – 1^{ère} partie.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 2001;**111**(10):1215-1224.

36- FORD AM, POMBO DE OLIVEIRA MS, MC CARTHY KP et coll.

Monoclonal Origin of Concordant T-Cell Malignancy in Identical Twins.

Blood 1997;**89**(1):281-285.

37- FRANCOUAL H et JASMIN JR.

Le pédodontiste face à l'enfant leucémique.

Pedod Fr 1985;19:70-75.

38- GANDEMER V.

Prévention de la mucite chez l'enfant. Unité d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Rennes. 2008.

<http://www.oncobretagne.fr/telechargt/pedia/greffeCSHenfant/3.1/PO3.1.9-Realiserlaprophylaxieanti-infectieuse.pdf>

39- GANDEMER V et BONNAURE-MALLET M.

Prise en charge de la cavité buccale en oncologie pédiatrique.
Inf Dent 2006;**88**(14):779-782.

40- GATBOIS E et ANNEQUIN D.

Prise en charge de la douleur chez l'enfant d'un mois à 15 ans.
J Pediatr Puer 2008;**21**(1):20-36.

41- GOUBIN A et CLAVEL J.

Incidence des leucémies et lymphomes non hodgkiniens de l'enfant en France, 1990-1999.
Bull Epidémiol Hebdo 2004;**49**:229-231.

42- GUICHARD M et PLANCHAND PO.

Conduite à tenir chez les patients sous chimiothérapie.
Cah ADF 1999;**4**:10-17.

43- HALL RK.

Pediatric orofacial medicine and pathology.
London: Chapman and Hall, 1994.

44- HOLMES S.

Xerostomia: aetiology and management in cancer patients.
Support Care Cancer 1998;**6**(4):348-355.

45- INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE

Investigation du signalement de deux cas de cancer à l'école de Ruitz. INVS 2008.
http://www.invs.sante.fr/publications/2008/ecole_ruitz/Ruitz_edition.pdf

46- JOHNSON MJ.

Bleeding, Clotting and Cancer.
Clinic Oncol 1997;**9**(5):294-301.

47- LANDMAN-PARKER J et GORDE-GROSJEAN S.

Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes.
Arch Pediatr 2009;**16**(6):667-668.

48- LASKARIS G.

Atlas des maladies buccales. 2^{ème} éd.
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1997.

49- LEBLANC T.

Lymphome de Hodgkin de l'enfant : stratégies thérapeutiques en Europe.
Arch Pediatr 2009;**16**(6):672-674.

50- LEMERLE J, KALIFA C, OBERLIN O et coll.

Cancers de l'enfant.
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2008.

51- LESEUR J, CARRIE C, LE PRISE E et coll.

Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité des tumeurs pédiatriques.
Cancer Radiother 2009;**13**(6/7):536-542.

52- LEVY-PIEDBOIS C et HABRAND JL.

Radiothérapie des hémopathies malignes de l'enfant.
Cancer Radiother 1999;**3**(2):181-186.

53- MASCARD E et GINUEBRETIERE JM.

Sarcome d'ewing.
Encycl Med Chir (Paris), Appareil Locomoteur, 14-756, 2001, **13**.

54- MICHEL G.

Léucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et de l'adolescent : clinique et traitement.
Encycl Med Chir (Paris), Hématologie, Pédiatrie, 4-080-D-10, 2008, **11**.

55- MILLER D et ANDRASSY R.

Complications in pediatric surgical oncology.

J Am Coll Surg 2003;**197**(5):832-837.

56- MORVAN FO, GODEAU G, BARRITAUT D et coll.

Traitement de mucites expérimentales chimio-induites par des agents mimétiques des héparanes sulfates, les RGTA.

Cah ADF 2003;**14/15**:64-71.

57- MOUTON C et ROBERT JC.

Bactériologie bucco-dentaire.

Paris : Masson, 1994.

58- MUELLER BU.

Cancers in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children.

J Natl Cancer Inst Monog 1998;**23**:31-35.

59- ONCOMIP.

Prise en charge des mucites en hémato-oncologie pédiatrique. ONCOMIP. 2000.

<http://www.oncomip.fr/ONCOPEDIATRIE/mucite.htm>

60- ONCORA

Fiche pratique sur la mucite buccale. Version 1. 2006.

http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes_pratiques/pdf/mucite.pdf

61- OTMANI N et ALAOUI FM.

Complications et séquelles de la radiothérapie des voies aéro-digestives supérieures chez l'enfant.

J Odontostomatol Pediatr 2005;**12**(1):107-114.

62- OTMANI N, NACHEF MN et ALAOUI FM.

Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant atteint de leucémie aiguë.

Rev Odontostomatol 2004;**33**:17-27.

63- PANG D, MC NALLY R et BIRCH JM.

Parental smoking and childhood cancer: result from the United Kingdom Childhood Cancer Study.

Br J Cancer 2010;**88**(3):373-381.

64- PIZZO P et POPLACK D.

Principles and practice of pediatric oncology.

Philadelphia-NewYork : Lippincott-Raven, 1997.

65- QUEIROGA EM, GUALCO G, CHIOTO L et coll.

Viral studies in burkitt lymphoma association with epstein-barr virus but not HHV-8.

Am J Clin Pathol 2008;**130**(2):186-192.

66- RAOUL G, MAES JM, PASQUIER D et coll.

Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire).

Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie 1, 22-062-D-20, 2005, **21**.

67- REGISTRE NATIONAL DES HEMOPATHIES MALIGNES DE L'ENFANT

Unité INSERM 754.

<http://www.u754.idf.inserm.fr/page.asp?page=1528>

68- REGISTRE NATIONAL DES TUMEURS SOLDIES DE L'ENFANT

CHU Nancy.

<http://www.chu-nancy.fr/rntse/>

69- ROCHE (Laboratoire).

L'essentiel sur les mucites. Repère patients, Roche. 2010.

http://www.roche.fr/gear/contentstyle/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re719007&id=static/attachedfile/re7300002/re72700003/AttachedFile_06629.pdf

70- SALAGNAC JM.

Incidences des irradiations et des chimiothérapies antimitotiques sur la dentition.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 1989;**90**(5):320-324.

71- SANIKILA R, OLSEN JH, ANDERSON H et coll.

Risk of cancer among offspring of childhood-cancer survivors.
N Engl J Med 1998;**338**(19):1339-1344.

72- SCULLY C et EPSTEIN JB.

Oral health care for the cancer patient.
Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;**32**(5):281-292.

73- SIXOU JL, DE MEIDEROS-BATISTA O et BONNAURE-MALLET M.

Modifications of the microflora of the oral cavity arising during immunosuppressive chemotherapy.
Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;**32**(5): 306-310.

74- SOMMELET D, CLAVEL J et LACOUR B.

Apport des registres nationaux des cancers de l'enfant : surveillance et recherche.
Arch Pediatr 2005;**12**(6):814-816.

75- SOMMELET D, CLAVEL J et LACOUR B.

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

76- SONIS ST.

A biological approach to mucositis.
J Support Oncol 2004;**2**(1):21-36.

77- SONIS ST et COSTELLO KA.

A database for mucositis induced by cancer chemotherapy.
Eur J Cancer B Oral Oncol 1995;**31**(4):258-260.

78- SONIS ST, ELTING LS, KEEFE D et coll.

Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury, pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients.
Cancer 2004;**100**(9):1995-2025.

79- SONIS ST, PETERSON RL, EDWARDS LJ et coll.

Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters.

Oral Oncol 2000;**36**(4):373-381.

80- SONIS ST, VAN VUGT AG, BRIEN JPO et coll.

Transforming Growth Factor-P3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-Fluorouracil induced oral mucositis.

Oral Oncol 1997;**33**(1):47-54.

81- SPRINZLA GM, O. GALVANA O, DE VRIESB A et coll.

Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis.

Eur J Cancer 2001;**37**(16):2003–2009.

82- STELIAROVA-FOUCHER E, STILLER C, LACOUR B et coll

International classification of childhood cancer, third edition.

Cancer 2005;**103**(7):1457-1467.

83- STEVENS A et LOWE J.

Histologie humaine. 2^{ème} éd.

Bruxelles : De Boeck Université, 1997.

84- SULLENDER WM, ARVIN AM, DIAZ PS et coll.

Pharmacokinetics of acyclovir suspension in infants and children.

Antimicrob Agents Chemother 1987;**31**(11):1722-1726.

85- SZPIRGLAS H et LACOSTE JP.

Manifestations buccales des hémopathies.

Encycl Med Chir (Paris), stomatologie, 22-050-A-10,1994, **8**.

86- THYSS A et PIVOT X.

Traitements médicaux des cancers.

Paris : Masson, 1998.

87- VAILLANT L et GOGA D.

Dermatologie buccale.

Paris : Doin, 1997.

88- VECDI ERTEKIN M, KOC M, KARSLIO GLU I et coll.

Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo controlled, randomized study.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;**58**(1):167-174.

89- VIDAILHET B, ROBIN O, POLO A. et coll.

Salivation.

Encycl Med Chir (Paris), Médecine Buccale, 28-150-M-10, 2008, **8**.

90- VILMER E, CAVE H et CRANCHAMP B.

Étude de la maladie résiduelle dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant.

Arch Pediatr 1996;**3**(1):204-205.

91- WHEATER PR, YOUNG B et HEATH JW.

Histologie fonctionnelle. 4^{ème} éd.

Bruxelles : De Boeck Université 2004.

Illustrations

Figure n°1 : http://www.igr.fr/index.php?pm=pediatrie&pid=2700&plang=fr&p_lang=fr

Figure n°2 : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/histop2.pdf>

Figure n°3 : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/histop2.pdf>

Figure n°4 :

MOUTON C et ROBERT JC.

Bactériologie bucco-dentaire.

Paris : Masson, 1994.

Figure n°5 : <http://histoblog2.joueb.com/>

Figure n°6

VIDAILHET B, ROBIN O, POLO A. et coll.

Salivation.

Encycl Med Chir (Paris), Médecine Buccale, 28-150-M-10, 2008, **8**.

Figure n°7

SONIS ST.

A biological approach to mucositis.

J Support Oncol 2004;**2**(1):21-36.

Figure n°8

SONIS ST.

A biological approach to mucositis.

J Support Oncol 2004;**2**(1):21-36.

Figure n°9

SONIS ST.

A biological approach to mucositis.

J Support Oncol 2004;**2**(1):21-36.

Figure n°10

OTMANI N, NACHEF MN et ALAOUI FM.

Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant atteint de leucémie aiguë.

Rev Odontostomatol 2004;**33**:17-27.

Figure n°11 : <http://fundacionannavazquez.wordpress.com/>

Figure n°12 :

DONNELLY JP, BELLM LA, EPSTEIN JB et coll.

Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis.

Lancet Infect Dis 2003;**3**(7):405–412.

Figure n°13

BENSADOUN RJ, LE PAGE F, DAR COURT V et coll.

Mucite radio-induite des voies aérodigestives : prévention et prise en charge
Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO.

Bull Cancer 2006;**93**(2):201-211.

Figure n° 14 : <http://home.scarlet.be/~lexocon1/pdf/NE%20FR%20Pubfolder.pdf>

Figure n°15 : www.skinsight.com

Figure n°16 : www.stdsandyou.com

Figure n°17 : www.sbenzing.glogster.com/oral-herpes/

Figure n°18 : www.accentu8dental.com.au

Figure n°19 : www.hopkins-arthritis.org

Figure n°20 : photo Dr E. ROY

Annexes

ANNEXE 1

Protocole de soins de bouche chez l'enfant, dans le cadre de la prévention de la mucite dans l'unité d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Rennes, 2008

1 - But et objet

Définir les modalités de prévention de la mucite dans l'unité d'onco-hématologie pédiatrique. Cette procédure s'applique à tous les enfants pris en charge en secteur de thérapie cellulaire qu'ils soient nourrissons ou grands enfants.

2 - Exigences à appliquer

Manuel JACIE, V3. (Manuel d'accréditation)

3 - Responsabilités

Personnels soignants (IDE/PDE et AP/AS)

4 - Définitions

IDE/PDE : infirmière diplômée d'état/puéricultrice diplômée d'état

AP/AS : auxiliaire de puériculture /Aide soignante

Nourrisson : âge inférieur à 1 an

5 - Actions et méthodes

- Chez le nourrisson (sans dent) :

- 1) toilette de la bouche à la compresse imprégnée de Bicarbonate de Sodium 1,4%.
- 2) passage d'une compresse légèrement imprégnée de Fungizone.

- Chez l'enfant denté avec 6 dents minimum et jusqu'à 2 ans

- 1) brossage des dents ou nettoyage à la compresse sans Eludril ou Hextril. La brosse à dents maintenue dans le flacon d'Hextril sera rincée à l'eau minérale avant le brossage
- 2) toilette de la bouche en rinçage ou à la compresse bien imprégnée de Bicarbonate de Sodium
- 3) passage d'une compresse imprégnée de Fungizone ou une demi-cuillère à café.

- Chez l'enfant de 2 ans et plus :

1) brossage des dents sans dentifrice. La brosse à dents maintenue dans le flacon d'Hextril sera rincée à l'eau minérale avant le brossage.

- après le brossage, la brosse à dents sera replacée dans le flacon d'Hextril.

2) appliquer trois sprays d'Eludril collutoire : 1 face interne joue à gauche, à droite et 1 palais partie postérieure

3) rinçage de la bouche au Bicarbonate de Sodium .

4) 1 cuillère à café de Fungizone à déglutir.

NB : La brosse à dents aura des poils souples, synthétiques, type INAVA 7/100 ème

* **si lésions** : - Hexigel localement.

* **si douleurs locales** : - Xylocaïne gel (à éviter chez le jeune enfant).

Se référer à la procédure de prise en charge de la douleur en cas de lésions douloureuses

Si possible, ne pas suspendre les soins

6 - Documentations et renvois

- Classeur douleur des unités de soin

- Carnet de soin de l'enfant, Hippo

7 - Enregistrements

Dossier médical du patient

NB :

- IDE : infirmière diplômée d'état
- PDE : puéricultrice diplômée d'état
- AP : auxiliaire de puériculture
- AS : aide soignante

ANNEXE 2

Protocole de prise en charge de la mucite ONCOMIP, réseau de cancérologie Midi-Pyrénées.

1. Préventif

Il n'y a pas de traitement curatif des mucites mais une prophylaxie de leurs complications :

- Maintenir un état nutritionnel satisfaisant des patients.
- Réaliser des soins bucco-dentaires avant toute chimiothérapie et brossage des dents après chaque repas avec une brosse souple.
- Eviter les surinfections :
 - Soins de bouche prophylactiques 3 à 4 fois par jour après les repas par une solution magistrale : à conserver 3 jours à l'abri de la lumière.
 - Pour les moins de 6 ans : BiNa 1.4% 375 ml + 1 flacon de MYCOSTATINE®
 - Pour les plus de 6 ans : Bina 1.4% 300 ml + 1 flacon de MYCOSTATINE® + 75 ml d'ELUDRIL®
 - Prophylaxie herpès simplex virus cf *suivi des enfants sous chimiothérapie*

2. Curatif

La prise en charge des mucites reste actuellement essentiellement symptomatique :

- a. Traitement énergique de la douleur où les morphiniques ont d'emblée leur place

MUCITES GRADE II

<20kg: Sirop de Morphine

1mg/kg/j répartis en 6 prises, avant repas et/ou soins de bouche

>20kg: Morphine LP+LI

Skénan®: 0.5 mg/kg/j en 2 prises

Actiskénan®: 0.5 mg/kg/j en 6 prises, si EVA>3/10

NB: si + de 4 interdoses/j, monter la dose LP de 50%

MUCITES GRADE IV

Analgésie auto contrôlée **Morphine**

Traitement d'attaque: 1.5mg/kg/j

- 1mg/kg/j en débit continu
- 0.5mg/kg/j en bolus

CO ANALGESIE

Paracétamol si possible (aplasie)

RIVOTRIL®, solution buvable 2.5 mg/ml, a débiter 24h après la morphine De 0.01 à 0.05mg/kg/j en fonction de la tolérance et en 3 prises.NB : 0.1mg/goutte

La Kétamine® sera discutée au cas par cas

- Prise en charge nutritionnelle
- Bains de bouche avec la solution magistrale type +++ sans adjonction de Xylocaïne en raison des risques de fausse route
- Traitement de toute surinfection

LEMASSON (François). – Prise en charge bucco-dentaire des enfants hospitalisés en oncologie pédiatrique. –166f. ; 20ill. ; 19 tabl. ; 91ref. ; 30cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2010)

RESUME :

En France, un enfant sur 500 est atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. En trente ans, le taux de guérison pour ces cancers est passé de 25 à 80%. Les techniques diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine de l'oncologie pédiatrique ont considérablement évolué.

La spécificité des thérapeutiques anti-cancéreuses augmente, cependant l'agressivité et la toxicité de ces traitements demeurent une problématique pour l'enfant. Le service d'oncologie pédiatrique se compose d'une équipe pluridisciplinaire. Le chirurgien dentiste assure un rôle de prévention et de soins durant l'hospitalisation. Il doit veiller à maintenir un état bucco-dentaire aussi parfait que possible avant, pendant et après les différentes cures de traitement. Pour cela il doit dans la mesure du possible assainir la cavité buccale avant le début du traitement. Lorsque cela n'est pas possible, il doit prodiguer les soins bucco-dentaires adaptés au traitement en cours. Le chirurgien dentiste a également pour mission de prévenir ou d'atténuer les effets indésirables des traitements tels que la mucite, les infections, les hémorragies, la xérostomie...

RUBRIQUE DE CLASSEMENT :

Pédodontie

MOTS CLES MESH :

Pédodontie – Oncologie Médicale – Complications – Muqueuse Orale

Pedodontics – Medical Oncology – Complications – Mouth Mucosa

JURY :

Président : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT

Directeur de thèse : Mademoiselle le Docteur Elisabeth ROY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Caroline THOMAS

Assesseur : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

ADRESSE DE L'AUTEUR :

7, rue Louise Weiss – 44200 NANTES

flemasss@hotmail.com