

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB-BLIDA



FACULTÉ DE MÉDECINE DE BLIDA

DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DENTAIRE

Mémoire de fin d'étude pour
l'obtention du
DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE
INTITULÉ

LES HÉMOPATHIES MALIGNES

Présenté et soutenu publiquement le :

14 / 07 / 2021

Par

AOUAK Ali

BEGHLOUL Yousra

BEN YAKOUB Assia

BENNADJI Hicham El mokhtar

BETTAHAR Aboubakr

MERZOUK Soheyb

Promoteur : Pr. Lamraoui

Jury composé de :

Président : Dr. Bareche

Examineur : Dr. Zeggar

1	Introduction	7
2	Parodonte	7
2.1	Rappel sur le parodonte sain:	7
2.1.1	La gencive:.....	7
2.1.1.1	Aspect clinique d'une gencive saine	7
	Couleur:.....	7
	Volume:.....	7
	Contour:	7
	Consistance:.....	7
	Texture:.....	8
2.1.1.2	Aspect microscopique d'une gencive saine:	8
	Épithélium faisant face à la cavité buccale :	8
	2-Épithélium faisant face à l'émail dentaire :	8
	3-Épithélium de jonction (attache épithéliale) :	9
	2.1.1.2.1.1 Membrane basal interne :	9
	2.1.1.2.1.2 Hémidesmosomes :.....	9
	2.1.1.2.1.3 Produit organique :.....	9
2.1.1.3	La physiologie de la gencive :.....	9
2.1.2	Le desmodonte :.....	10
2.1.2.1	HISTOLOGIE :.....	10
2.1.2.2	Physiologie de desmodonte :.....	11
2.1.3	Le cément.....	11
2.1.3.1	Structure du cément :	12
2.1.3.2	Physiologie du cément :.....	12
2.1.4	L'os alvéolaire :.....	12
2.1.4.1	HISTOLOGIE:.....	13
	LE PERIOSTE :	13
	La corticale externe.....	13
	La corticale interne	13
2.1.4.2	PHYSIOLOGIE :.....	13
	La labilité osseuse :	13
	FORCES OCCLUSALES ET OS ALVEOLAIRE :	14
	AUTRES FONCTIONS :.....	14
3	LES HEMOPATHIES MALIGNES	15

3.1	Rappel hématologique :	15
3.1.1	Hématologie générale :	16
3.2	Définition de l'hémopathie maligne :	17
	Facteurs génétiques constitutionnels :	18
	Anomalies chromosomiques constitutionnelles :	18
	Déficits immunitaires :	18
	Les facteurs acquis :	18
	Les syndromes myéloprolifératifs :	18
	Les syndromes myélodysplasiques :	18
	L'hémoglobinurie nocturne paroxystique (HPN) :	19
	Autres néoplasies et virus :	19
	Les agents leucémogènes :	19
	Les toxiques :	19
	Les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II :	19
	Les agents physiques :	19
3.3	Classification des hémopathies malignes :	19
3.3.1	Les hémopathies myéloïdes :	19
3.3.1.1	Les hémopathies myéloïdes aiguës.....	19
3.3.1.2	Les hémopathies myéloïdes chroniques.....	20
3.3.2	Les hémopathies lymphoïdes :	22
3.3.2.1	Les hémopathies lymphoïdes aiguës	22
3.3.2.2	Les hémopathies lymphoïdes chroniques.....	22
3.4	Traitement des hémopathies malignes :	23
3.4.1	La chimiothérapie :	23
3.4.2	Les biphosphonates :	24
3.4.3	La radiothérapie :	24
3.4.4	La greffe de cellules souches hématopoïétiques :	24
4	Les manifestations buccales des hémopathies malignes :	26
4.1	Manifestations liées à la maladie elle-même	26
4.1.1	Manifestations gingivales	26
4.1.1.1	Gingivorragies	26
4.1.1.2	Gingivite ulcéro-nécrotique	27
4.1.1.3	Changement de volume de la gencive	28
4.1.1.4	Changement de couleur de la gencive.....	30
4.1.1.5	Anesthésie et paresthésie gingivale.....	30

4.1.2	Manifestations muqueuses.....	31
4.1.2.1	Lésions rouges.....	31
4.1.2.2	Glossites	32
4.1.2.3	Ulcérations	32
4.1.3	Manifestations dentaires	35
4.1.3.1	Nécroses pulpaire.....	35
4.1.3.2	Mobilités dentaires	35
4.1.3.3	Péricoronarites :.....	36
4.1.4	Manifestations osseuses.....	37
4.1.5	Autres manifestations.....	38
4.1.5.1	Tuméfaction	38
4.1.5.2	Infections fongiques, virales ou bactériennes	41
4.1.5.3	Trismus.....	41
4.2	Manifestations liées aux différents traitements.....	41
4.2.1	Manifestations buccodentaires de la chimiothérapie anticancéreuse.....	41
4.2.1.1	Les manifestations précoces	41
	Les mucites.....	41
	La xérostomie.....	43
	Les infections.....	44
4.2.1.2	Les manifestations tardives :	50
	Les anomalies dentaires :	50
	La susceptibilité à la carie :	52
	Toxicité endo buccale des thérapies ciblées :.....	52
4.2.2	Manifestations buccodentaires de la radiothérapie.....	53
4.2.2.1	Les manifestations précoces	53
	La xérostomie.....	53
4.2.2.2	Les manifestations tardives	53
	La xérostomie.....	53
	L'ostéoradionécrose.....	53
	Association chimio/radiothérapie.....	54
	Au niveau du parodonte	54
4.2.3	Manifestations buccodentaires des traitements contre la GVHD	55
4.2.3.1	Effets des médicaments anti rejet	55
	Effet de la ciclosporine.....	55
	Manifestation de la DGIO :.....	56

4.2.3.2	Réaction du greffon contre l'hôte	56
	Manifestations stomatologiques de la GVHD aiguë	56
	Manifestations stomatologiques de la GVHD chronique.....	57
	Complications stomatologiques tardives de la TCSH et de la GVHD	59
4.2.4	Impact de la malnutrition sur le parodonte.....	60
4.2.4.1	Effets de la malnutrition sur la salive.....	60
4.2.4.2	Effets de la malnutrition sur le parodonte.....	60
4.2.5	Les effets du stress sur la sphère bucco-dentaire.....	61
5	La prise en charge des manifestations bucco-dentaires des hémopathies malignes :.....	62
5.1	Anamnèse :	62
5.2	Examen clinique :	62
5.3	Examens complémentaires.....	63
5.4	La prise en charge proprement dite :.....	63
5.4.1	Les patients traités par la radiothérapie :.....	63
5.4.2	Les patients traités par la chimiothérapie anticancéreuse :.....	64
5.4.3	Les patients traités par biphosphanate :	64
5.4.4	1 –patients traités par biphosphonate sans évidence d'ostéonécrose :	65
5.4.5	Patients atteints d'une ostéonécrose avérée :	65
5.5	La prise en charge d'autres manifestations buccales :	67
5.5.1	Gingivorragies :	67
5.5.2	Hypertrophie gingivale :.....	67
5.5.3	Gingivite ulcéro-nécrotique :	67
5.5.4	Sarcome myéloïde :.....	67
5.5.5	Trismus :.....	67
5.6	Surveillance et maintenance parodontale.....	68

1 Introduction

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Parmi cet ensemble, on distingue : les leucémies, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes.

La plupart des hémopathies malignes n'ont pas d'étiologie identifiée. Elles résultent probablement de mutations qui se produisent dans un clone cellulaire, suite à des accidents survenus sur l'ADN lors de sa duplication au cours des mitoses.

C'est en général, une série de mutations successives qui semblent conférer sa pleine malignité au clone concerné. En anatomie pathologique, le diagnostic d'hémopathie maligne est habituellement porté soit sur un prélèvement tissulaire d'une adénopathie ou d'une lésion tumorale (tube digestif, poumon, peau...), soit sur une biopsie réalisée lors d'un bilan d'extension (biopsie ostéomédullaire, biopsie hépatique...), ou plus rarement sur un prélèvement liquidien (épanchement pleural, ascite, LCR...)

Les relations entre l'hématologie et odontostomatologie ont toujours été étroites; les manifestations odonto-stomatologiques de nombreuses maladies hématologiques sont fréquentes et importantes à des titres divers :

Elles peuvent être révélatrices, ou très évocatrices d'un mécanisme au sein d'un tableau hématologique donné, ou mineures et devant systématiquement être recherchées car pouvant peser sur le pronostic d'une affection hématologique.

2 Parodonte

2.1 Rappel sur le parodonte sain:

2.1.1 La gencive:

2.1.1.1 Aspect clinique d'une gencive saine

Couleur:

La couleur de la gencive attachée et marginale est rose pâle (due à la vascularisation, l'épaisseur et le degré de kératinisation de l'épithélium ainsi que la présence des cellules pigmentaires). Elle est plus rose que les autres muqueuses de la bouche car elle contient (comme la peau mais dans une moindre mesure) de la kératine

Volume:

Il correspond au volume total des éléments cellulaires et intercellulaires et de leur réseau capillaire.

Contour:

La forme de la gencive varie, elle dépend de la forme des dents, de leur alignement sur l'arcade, de l'emplacement et de la taille de la zone de contact proximal et des dimensions des embrasures gingivales. Elle suit un tracé festonné sur les faces vestibulaires et linguales.

Consistance:

La Gencive est ferme, élastique et fermement attachée à l'os sous-jacent.

Texture:

La gencive attachée présente une surface vestibulaire granitée dite en (peau d'orange) on voit plus facilement cet aspect granitée lorsqu'on sèche la gencive. La réduction ou la disparition de l'aspect granité est un signe courant de gingivopathie.

On peut différencier deux secteurs gingivaux : la gencive libre et la gencive attachée.

- a- **La gencive libre** : est la partie de la gencive située au-dessus de sillons marginales.
- 1- **La gencive libre, ou gencive marginale** : est constituée par la partie périphérique ou cervicale de tissu gingival. Elle entoure toute la dent en suivant une ligne sinueuse parallèle à la jonction amélocémentaire. Le bord cervical de la gencive libre recouvre l'émail. Cette partie de la gencive n'est pas attachée mécaniquement à la dent : elle est fixée par simple adhérence.
- 2- **La gencive papillaire**
- 3- **Le sillon marginal (sillon gingivo-dentaire)** : Ce sillon d'une profondeur de 0,5 à 2 mm est mesuré à partir de l'extrémité coronaire de la gencive. Situé entre l'émail d'une part et la partie interne de l'épithélium gingival d'autre part
- b- **La gencive attachée, ou gencive adhérente** : de hauteur très variable, elle est fermement adhérente au tissu osseux alvéolaire sous-jacent par des fibres collagènes. Elle a un aspect granité en « peau d'orange » de couleur rose pâle.

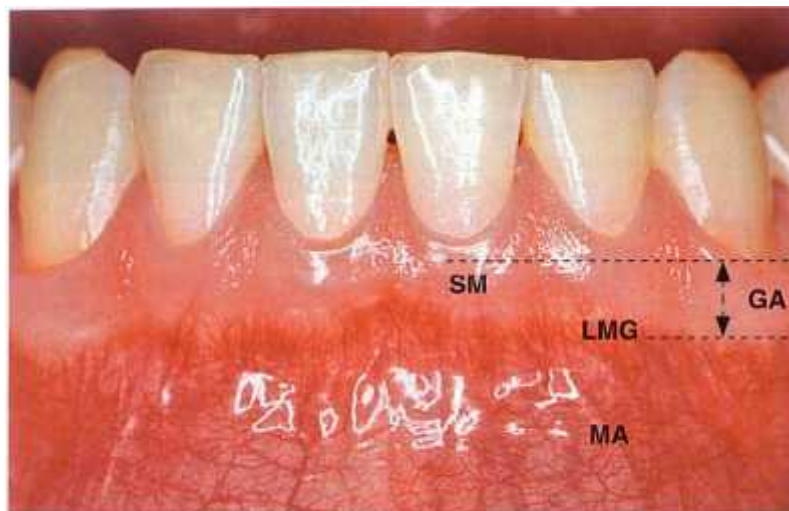


Figure 1 : Aspect clinique de la gencive saine chez l'adulte jeune . Sextant mandibulaire antérieur . Noter l'aspect ferme et rose corail de la gencive comparée à la muqueuse alvéolaire rouge sombre et élastique sous laquelle on distingue le réseau vasculaire .

SM : sillon marginal ; GA : gencive attaché ; LMG : ligne mucco-gingivale ; MA = muqueuse alvéolaire (Document Phillippe Bouchard)

2.1.1.2 Aspect microscopique d'une gencive saine:

Épithélium faisant face à la cavité buccale :

Il s'agit d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé qui présente des digitations épithéliales dans le chorion gingival.

2-Épithélium faisant face à l'émail dentaire :

Il s'agit d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé

3-Épithélium de jonction (attache épithéliale) :

C'est l'union entre les cellules épithéliales d'une part, et la surface dentaire d'autre part. Cette union est constituée par les hémidesmosomes et la membrane basale interne interposée entre les cellules épithéliales et la surface dentaire calcifiée. Histologiquement, l'attache épithéliale est constituée par :

2.1.1.2.1.1 Membrane basal interne :

-une lamina densa -une lamina lucida.

2.1.1.2.1.2 Hémidesmosomes :

Ce sont des excroissances situées sur la face interne des cellules épithéliales appelées plaque d'attache.

2.1.1.2.1.3 Produit organique :

C'est un produit **polymucosaccharidique** sécrété par les cellules épithéliales.

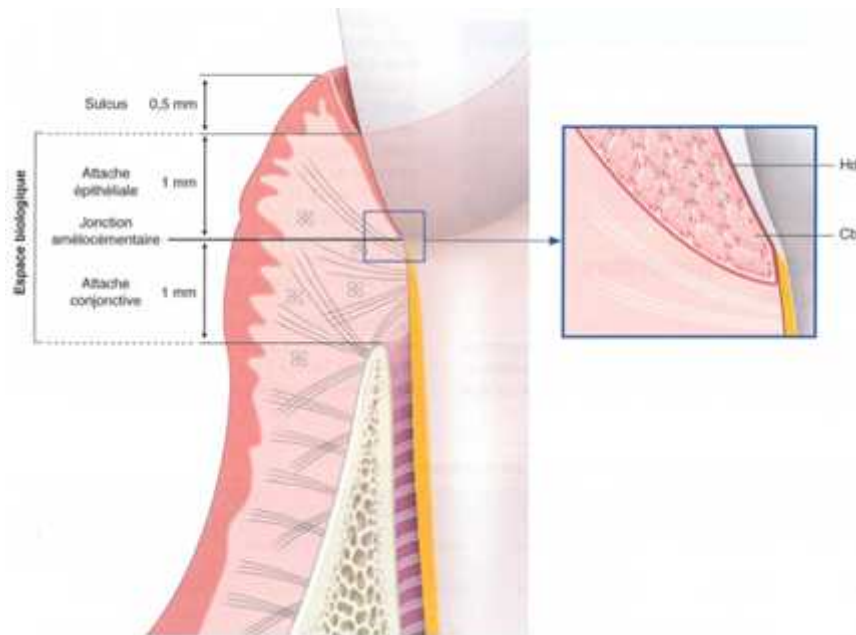


Figure 2 : Le système d'attache sain. Cbc : cellule basale cuboïde ; Hd : Hémidesmosome

Rôle de l'attache épithéliale : L'attache épithéliale constitue une barrière de protection du parodonte profond contre les agressions. Ce rôle est assuré par le :

- Système d'adhésion.
- Turn-over rapide des cellules épithéliales.
- Dynamisme de l'attache épithéliale.
- Potentiel de défense assurée par l'épithélium jonctionnel.

2.1.1.3 La physiologie de la gencive :

- Rôle de protection des tissus sous-jacents (revêtement).
- Rôle émonctoire (élimination des déchets).
- La kératinisation.
- Rôle de défense.

-Rôle nutritif.

2.1.2 Le desmodonte :

Est une lame de tissu conjonctif fibreux qui entoure la racine et qui, par l'intermédiaire des fibres de Sharpey, attache la dent à l'alvéole osseuse.

2.1.2.1 HISTOLOGIE :

Les débris épithéliaux de Malassez mis à part, les principaux éléments du desmodonte sont des éléments conjonctifs:

A. Substance fondamentale : • Les muco-polysaccharides • L'eau est un élément important

B. Cellules : Les fibroblastes sont les cellules les plus abondantes, elles sont responsables de la formation des fibres parodontales En moins grand nombre que les fibroblastes, en rencontre d'autres cellules

-Les ostéoblastes et les ostéoclastes le long de l'os

-Les cémentoblastes le long du ciment

-Les cellules sanguines à l'intérieur des vaisseaux

-Des histiocytes

-Quelques lymphocytes

C. Fibres desmodontales :

C.a. Fibres de collagène :

1-Fibres de la crête alvéolaire

2-Fibres horizontales

3-Fibres obliques

4-Fibres apicales ou radiaires

5-Fibres interradiculaires

C.b. Fibres de réticuline.

C.c. Fibres élastiques, pré élastique et "oxytalan".

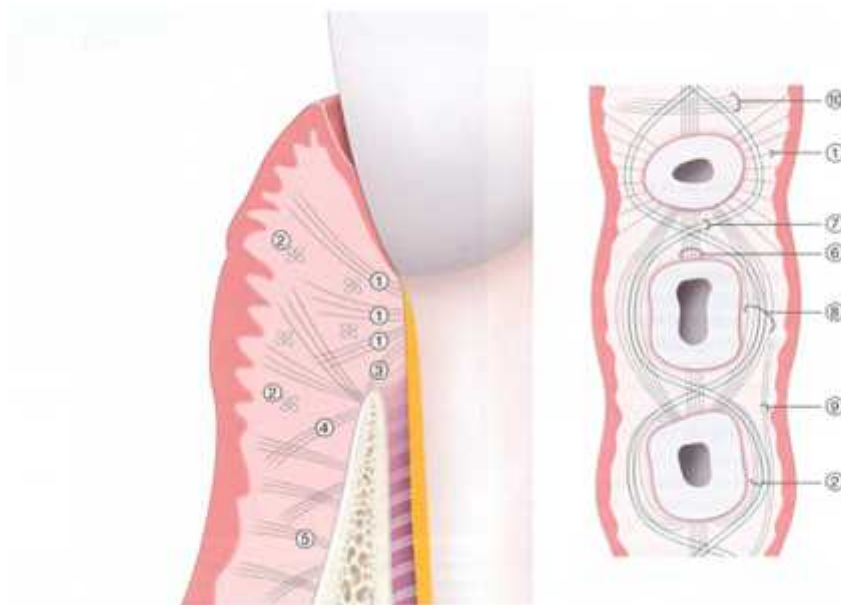


Figure 3 : Les fibres gingivales . 1 :dentogingivale ; 2 :circulaire/semi-circulaires ; 3 :dentopériostées ; 4 :alvéologingivales ; 5 :périostogingivales ou gingivopériostées ; 6 :transeptales ; 7 :transgingivales ; 8 :intercirculaires ; 9 :intergingivales ; 10 : interpapillaires

2.1.2.2 Physiologie de desmodonte :

-le desmodonte joue plusieurs rôles :

1- rôle d'ancrage : permet l'attachement de la dent à son alvéole par ses fibres

2- rôle de l'amortissement des forces occlusales : par l'intermédiaire de ses fibres, surtout les fibres obliques

3- rôle de nutrition : le réseau vasculaire et lymphatique apporte les nutriments au ciment, l'os et la gencive.

4- rôle de protection : Le desmodonte à un double rôle

- Fixation de la dent dans son alvéole
- Transmission des forces occlusales à l'os en les amortissant (absorption du choc)

5-Rôle sensoriel : par les éléments du système nerveux qu'il contient
6-Rôle du desmodonte dans la cicatrisation du parodonte
7-Participation du desmodonte à l'immunité du parodonte

6-Rôle du desmodonte dans la cicatrisation du parodonte

7-Participation du desmodonte à l'immunité du parodonte

2.1.3 Le ciment

Il s'agit d'un tissu calcifié d'origine conjonctive entoure la racine en recouvrant la dentine radiculaire en couche mince. Il ressemble à l'os, mais il n'est ni vascularisé ni innervé.

Composition du ciment :

Sa composition se rapproche du tissu osseux : le ciment est formé d'une matrice organique (23 % du poids humide) surtout constituée de collagène, de sels minéraux (65 % du poids humide, surtout l'hydroxyapatite) et d'eau (12 % du poids humide). D'un point de vue histologique, on distingue un ciment acellulaire et un ciment

cellulaire. En principe, le cément acellulaire recouvre toute la racine et le cément cellulaire se situe uniquement au tiers apical. À ce niveau, la dentine est recouverte par une légère couche de cément acellulaire et ensuite par une couche de cément cellulaire située à l'extérieur.

2.1.3.1 Structure du cément :

Fibres de Sharpey : Il s'agit de faisceaux en structure radiale qui pénètrent dans le cément. Ces faisceaux de fibres sont produits par les fibroblastes du ligament. Leur incorporation dans la masse calcifiée du cément participe à l'ancrage de la dent dans l'alvéole osseuse. Les fibres de Sharpey représentent la partie calcifiée des fibres ligamentaires.

Fibres matricielles : Ces fibres représentent un axe parallèle à la surface radiculaire. Elles sont produites par les cémentoblastes et fixent les fibres de Sharpey. Ainsi se crée un réseau de fibres calcifiées entrecroisées qui lient les fibres de Sharpey au cément.

Ligne de croissance : La croissance du cément est irrégulière. Dès lors apparaissent des lignes de croissance qui donnent au cément un aspect lamellé.

Cément acellulaire : Le cément acellulaire recouvre anormalement toute la dentine radiculaire. Une grande partie de la matrice organique calcifiée est constituée par les fibres de Sharpey, les fibres d'ancrage de la dent dans l'alvéole. Le dépôt de ce type de cément est lent, les lignes de croissance sont donc très proches.

Cément cellulaire : Ce cément contient des cémentocytes. Comme son dépôt est beaucoup plus rapide, les lignes de croissance sont donc plus espacées. Il se situe au tiers apical. Des fibres de Sharpey se trouvent dans les parties superficielles.

2.1.3.2 Physiologie du cément :

Le cément est un tissu ni innervé ni vascularisé mais cela n'empêche pas qu'il fait partie des tissus vivants en participant aux échanges avec la pulpe et le desmodonte. Il est caractérisé par une apposition continue tout le long de la vie et une sélectivité de perméabilité suivant les substrats et le sens du passage. Le cément a un rôle très important dans l'attachement et la fixation de la dent, assure la protection de la dentine et rentre dans les processus de réparation des lésions radiculaire. Grâce aux fibres de Sharpey, le cément procure l'ancrage de la dent, les fibres de Sharpey se trouvent aussi au niveau de la corticale interne de l'os alvéolaire et par l'intermédiaire de fibres desmodontales, l'ancrage de la dent se trouve ainsi réalisé.

Rôle de protection : Le cément joue un rôle dans la protection de la dentine, le phénomène d'hyperesthésie du collet apparaît, lorsque la dentine n'est plus protégée par le cément.

Rôle de compensation : Les dents continuent leurs éruptions afin de compenser la perte de substance dentaire par usure occlusale et incisive. Au cours de l'éruption, la partie de la racine qui demeure dans l'alvéole diminue, affaiblissant ainsi le soutien des dents. Ce phénomène est composé par dépôt continu de cément qui se produit sur la surface radiculaire, en plus grande quantité dans la zone des apex de furcation, pour but d'allonger la racine

2.1.4 L'os alvéolaire :

Les procès alvéolaires se constituent conjointement avec le développement et l'éruption des dents et se résorbent progressivement après leur chute.

L'os alvéolaire est la partie de l'os maxillaire et de l'os mandibulaire qui contient les alvéoles dentaires.

2.1.4.1 HISTOLOGIE:

Sur le plan histologique, l'os alvéolaire se présente sous la forme d'une enveloppe d'os compact à la périphérie entourant au centre un os spongieux parsemé d'espaces médullaires. De l'extérieur vers l'intérieur, on distingue :

1-le périoste.

2-la corticale externe (os compact)

3-la couche intermédiaire ou centrale (os spongieux)

4-la corticale interne (os compact)

LE PERIOSTE :

Membrane blanchâtre et fibreuse qui recouvre la surface externe de l'os auquel elle y adhère Rôle très important dans les remaniements Tissu Osseux superficiel tissu osseux ostéogène (Formé par des cellules osseuses jeunes : ostéoblastes)

La corticale externe

-Elle forme une enveloppe continue

-Elle est plus épaisse coté palatin ou lingual que du côté vestibulaire.

-Elle est constituée d'un os compact, continu avec celui de l'os basal.

La corticale interne

-Elle est essentiellement discontinue (percée de pertuis : canaux de VOLKMAN)

-Ces canaux permettent le passage d'éléments vasculonerveux appelés aussi : lame cribliforme ou lame criblée Elle permet l'ancrage des fibres desmodontales appelées à son niveau : fibres de SHARPEY.

Radiologiquement, elle est appelée : lamina dura

2.1.4.2 PHYSIOLOGIE :

La labilité osseuse :

-contrairement à l'apparence de rigidité qu'il donne, l'os alvéolaire est le moins stable des tissus parodontaux, sa structure est constamment remaniée.

-la labilité physiologique de l'os est maintenue par un équilibre très sensible entre l'apposition et la résorption osseuse, réglée par des influences locales et générales.

ZONE DE PRESSION :

Diminution de la circulation sanguine au niveau du desmodonte

Transformation des fibroblastes en OSTÉOCLASTES (cellules osseuses géantes dont le cytoplasme est comblé par des structures lytiques)

Destruction osseuse par RESORPTION.

ZONE DE TENSION :

Circulation sanguine active

Transformation des fibroblastes en OSTÉOBLASTES (sécrétion d'une substance ostéide)

Formation osseuse par APPPOSITION.

FORCES OCCLUSALES ET OS ALVEOLAIRE :

Deux aspects de relation existent entre les forces occlusales et l'os alvéolaire :

-l'os alvéolaire est conçu afin de supporter les dents au cours de leur fonction.

-la préservation de la structure osseuse dépend de la stimulation qu'elle reçoit.

L'os alvéolaire subit un remodelage constant en fonction des forces occlusales cela se traduit par un alignement des travées osseuses afin d'offrir un maximum de résistance à ces forces.

• lorsque la force occlusale dépasse la capacité d'adaptation de l'os : TRAUMA OCCLUSAL

-Si la force occlusale augmente sans dépasser la capacité d'adaptation de l'os, le nombre et l'épaisseur des travées spongieuses s'accroissent l'os se dépose sur la face externe des tables vestibulaires et linguale ou palatines.

-Si la force occlusale diminue, l'os alvéolaire se résorbe, sa hauteur diminue, le nombre et l'épaisseur des travées osseuses diminuent : ATROPHIE PAR HYPOFONCTION.

AUTRES FONCTIONS :








1-L'AMARRAGE : L'os alvéolaire permet la fixation des fibres de SHARPEY (enchâssées dans le tissu osseux d'un côté et dans le tissu cémentaire d'un autre côté) qui assurent le maintien de la dent sur l'arcade.

2-LE SOUTIEN DES DENTS : L'os alvéolaire contribue au calage des dents face aux forces masticatrices.

3-LA NUTRITION : L'os alvéolaire permet l'échange entre le desmodonte et le tissu gingival.

4-L'EQUILIBRE CALCIQUE : L'os alvéolaire participe au maintien de l'équilibre calcique du corps (Réservoir calcique).

3.1.1 Hématologie générale :

Cellules	Image	Durée de vie	Fonction
PN neutrophiles		Quelques heures dans le sang Puis quelques jours dans les tissus	<ul style="list-style-type: none"> Phagocytose Bactéricide
PN éosinophiles		Quelques heures dans le sang Puis quelques jours dans les tissus	<ul style="list-style-type: none"> Réponse allergique Destruction des parasites (helminthes)
PN basophiles		Quelques jours dans le sang Puis plusieurs semaines dans les tissus sous forme de mastocytes	<ul style="list-style-type: none"> Réactions d'hypersensibilité (récepteurs aux IgE) : rhinite, asthme, anaphylaxie
Monocytes		Quelques jours dans le sang Puis plusieurs mois dans les tissus sous forme de macrophages histiocytes	<ul style="list-style-type: none"> Phagocytose Bactéricide et destruction des agents intracellulaires (listéria monocytogènes, mycobactéries, levures) Présentation antigénique aux lymphocytes T
Lymphocytes		Variable	Réponse immunitaire spécifique : <ul style="list-style-type: none"> Lymphocytes B: immunité humorale (Ac) Lymphocytes T: immunité cellulaire Cellules NK: immunité innée (cytotoxicité)
GR		120 jours	<ul style="list-style-type: none"> Transport de O_2 par l'intermédiaire de l'Hb
Plaquette		10 jours	<ul style="list-style-type: none"> Hémostase passive et coagulation

PN: polymorphonucléaire, GR: globule rouge, NK: natural killer

Figure 2 : Principales caractéristiques des cellules sanguines [2]

	Lignée érythrocytaire	Lignée leucocytaire	Lignée plaquettaire
Âge	Hb > 140 g/L chez nouveau né, Hb > 110 g/L à 5 ans, Chiffres de l'adulte à partir de la puberté	PNN > 10 G/L avant 1 an, ↑ des lymphocytes vers 5 ans, ↓ des PNN vers 5 ans	
Sexe	Hb > chez l'homme après la puberté		
Ethnie		Neutrophilie (mais reste > 1 G/L) par margination chez la population noire sans conséquence	
Grossesse	↓ Hb par hémodilution (mais reste > 105 g/L)	↑ des PNN notamment au 3 ^e trimestre	Diminution modérée
Tabac		↑ des PNN, ↑ des lymphocytes	
Alcool	↑ du VGM (macrocytose)		
Effort ou stress intense		↑ des PNN transitoire (démargination)	
Altitude	↑ Hb et Ht (polyglobulie secondaire)		

Figure 3 : les principales cellules sanguines [2]

HÉMOGRAMME NORMAL (en gras les valeurs à connaître) (1 G/L = 10 ⁹ /l = 1 000/mm ³)		
Lignée érythrocytaire		
	Homme	Femme
Globules rouges	4,5-6,2 Tl	4,0-5,5 Tl
Hémoglobine	13-18 g/dL	12-16 g/dL
VGM	80-100 fl.	
CMH	32-36 g/dl	
TCMH	27-32 pg	
Hématocrite	40-54 %	35-47 %
Réticulocytes	25-150 G/L	
Lignée leucocytaire		
Leucocytes	4-10 G/L	
Neutrophiles	1,7-7 G/L	
Éosinophiles	< 0,5 G/L	
Basophiles	< 0,05 G/L	
Monocytes	0,1-1 G/L	
Lymphocytes	1,4-4 G/L	
Lignée plaquettaire		
Plaquettes	150-450 G/L	

Figure 4 : numération formule sanguine et Variation physiologique [2]

3.2 Définition de l'hémopathie maligne :

Est un cancer développé à partir d'une cellule provenant de l'hématopoïèse, à un moment donné de son parcours de différenciation, se définit par la nature de la cellule qui développe les caractéristiques tumorales, il est classé selon 4 lignées de différenciation : myéloïde, lymphoïde, histiocytaire/dendritique et mastocytaire. Elles se manifestent soit par une leucémie (= envahissement sanguin et médullaire) soit sur un mode tumoral (on parle alors de lymphome pour les hémopathies lymphoïdes) [3].

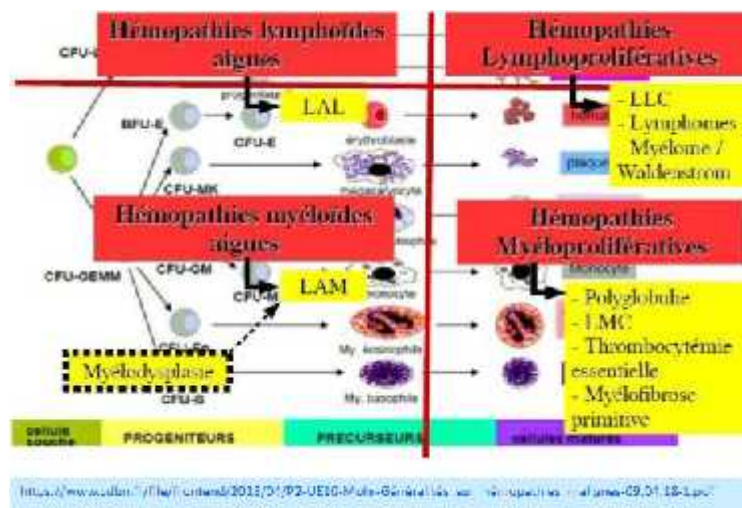


Figure 7 : tableau descriptive des hémopathies malignes [3]

Classification OMS 2016 des maladies hématologiques malignes

Classification OMS des leucémies aiguës myéloïdes

Classification OMS des Syndromes Myélodysplasiques et des Syndromes Myélodysplasiques / Myéloprolifératifs

Classification OMS des syndromes myéloprolifératifs et maladies myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie

Classification OMS des LA lymphoblastiques et des LA de lignée ambiguë

Classification OMS des tumeurs à cellules B matures, T matures, NK, histiocytaires, et maladie de Hodgkin

Classification OMS des tumeurs myéloïdes avec prédisposition germinale

Figure 8 : classification de l'OMS (2016) des principales hémopathies malignes [3]*

Les facteurs favorisants :

Facteurs génétiques constitutionnels :

Des facteurs génétiques constitutionnels associés peuvent favoriser le phénomène d'instabilité génétique et/ou affaiblir celui de la réparation des modifications accidentelles ou induites des acides nucléiques. Ce sont des maladies associées à une instabilité chromosomique comme :

Anomalies chromosomiques constitutionnelles :

- La trisomie 21 : la fréquence des LA est 20 fois supérieure à la normale, à noter qu'une trisomie 21 acquise peut se voir dans les LAL.
- Syndrome de Turner.
- Syndrome de Klinefelter.
- Syndrome de Bloom.
- Anémie de Fanconi.

Déficits immunitaires :

- Syndrome de Wiscott Aldrich.
- L'ataxie télangiectasie : favorise la survenue de LAL T avec anomalies chromosomiques impliquant le chromosome 14.

Les facteurs acquis :

Les syndromes myéloprolifératifs :

- Les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) se transforment en LAM ou plus rarement en LAL.
- La maladie de Vaquez a un taux de transformation en LA de 15 à 20%.
- La splénomégalie myéloïde présente un taux de transformation de 20%.
- La thrombocythémie essentielle présente un taux de transformation en LA très faible < 5%.

Les syndromes myélodysplasiques :

Dans l'anémie sidéroblastique, les transformations en LA sont de l'ordre de 10 à 15%. Les leucémies myélo-monocytaires chroniques ont également un taux de transformation de 30% en LA.

L'hémoglobinurie nocturne paroxystique (HPN) :

Affection rare résultant d'une mutation clonale acquise du gène PIG-A. L'évolution peut se faire exceptionnellement vers une leucémie aigüe.

Autres néoplasies et virus :

D'autres pathologies, lymphomes, myélomes, carcinomes sont associés à une augmentation de la fréquence des LA. Cependant, la part respective de la maladie et des traitements reçus reste à préciser dans le processus de la leucémogénèse. Certains virus sont connus pour augmenter le risque de LA : EBV, HTLV1.

Le pronostic de ces leucémies aiguës secondaires est plus grave que celui des LA dites de novo.

Les agents leucémogènes :

Les toxiques :

Le benzène est une substance fortement leucémogène, son utilisation obéit à une réglementation stricte dans le cadre du travail. Si une LA se déclare parmi le personnel manipulant du benzène, celle-ci peut être déclarée comme une maladie professionnelle.

Les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II :

Les chimiothérapies anticancéreuses jouent un rôle dans le développement de certaines LA. Parmi ces traitements, deux familles de produits sont spécialement incriminés : les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II (Etoposide, téniposide, anthracyclines). Il semble que le risque de développer une LA persiste jusqu'à 10 ans après un traitement par chimiothérapie.

Les agents physiques :

Le rôle leucémogène des radiations ionisantes a clairement été démontré. Pour une dose reçue comprise entre 0.5 Gy et 9 Gy, le risque de leucémie est linéairement corrélé à la dose.

3.3 Classification des hémopathies malignes :

3.3.1 Les hémopathies myéloïdes :

3.3.1.1 Les hémopathies myéloïdes aiguës

Leucémie myéloblastiques :

La leucémie aiguë myéloïde ou myéloblastique (LAM) est une des hémopathies malignes les plus fréquentes survenant principalement chez l'adulte, et dont l'incidence augmente avec l'âge. La LAM comprend plusieurs types se distinguant par leurs caractéristiques cliniques biologiques, cytogénétiques et moléculaires.

Les leucémies aiguës myéloïdes sont définies comme un ensemble de proliférations malignes aboutissant à l'accumulation dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes, de précurseurs des cellules sanguines (blastes) de nature myéloïde avec blocage à un stade précoce de leur différenciation.

Sur le plan clinique, les LAM se manifestent par des signes d'insuffisance sanguine à type d'anémie, d'infection et d'hémorragie associés dans certains cas à un syndrome tumoral à type d'adénopathies, splénomégalie et de douleurs osseuses.

Le diagnostic repose sur un bilan biologique mettant en évidence la présence de cellules leucémiques appelées myéloblastes dans le sang circulant et la moelle osseuse (dont le taux doit dépasser 20% de l'ensemble des cellules médullaires); d'autres examens complémentaires spécialisés tels que l'immunophénotypage par cytométrie en flux, la cytogénétique et la biologie moléculaire sont indispensables afin de définir les groupes pronostiques.

Leur traitement repose sur une chimiothérapie, la thérapie ciblée et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

3.3.1.2 Les hémopathies myéloïdes chroniques

La leucémie myéloïde chronique :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif, défini par une prolifération clonale de cellules anormales de la lignée granuleuse issue d'un précurseur pluripotent, résultant ainsi en une augmentation de la population des polynucléaires neutrophiles, accompagnée d'un maintien modéré de la différenciation (Fialkow et al, 1977). [4]

La LMC représente environ 15% à 20 % de tous les cas de leucémies, elle prédomine chez l'adulte jeune.

La LMC est caractérisée par une translocation chromosomique réciproque entre les chromosomes 9 et 22. Cette anomalie est constamment présente dans les cellules des patients atteints de LMC chez 95% des cas (Faderl et al, 1999). [5]

Sur le plan clinique, le symptôme majeur est la splénomégalie parfois volumineuse.

Sur le plan biologique, la LMC est caractérisée par une hyperleucocytose pouvant être majeure avec une myélémie supérieure à 20% ; le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de chromosome Philadelphie par la cytogénétique conventionnelle ou par biologie moléculaire.

Le traitement repose sur l'utilisation d'une thérapie ciblée appartenant à la classe des inhibiteurs des tyrosines kinases.

Polyglobulie de vaguez :

La PV est une affection clonale acquise, d'étiologie inconnue, de la cellule souche hématopoïétique caractérisée par une production excessive de précurseurs érythroblastiques associée parfois à une hyperleucocytose et une thrombocytose [6,7].

Elle partage plusieurs similitudes avec d'autres maladies caractérisées par une prolifération clonale de cellules myéloïdes. Ces maladies sont classiquement identifiées sous l'appellation de syndromes myéloprolifératifs [8].

L'âge médian des patients diagnostiqués avec une PV est de 60 ans, même si elle peut survenir chez des personnes de tout âge avec une légère prédominance chez les hommes [5, 9].

L'incidence est de 2,3 cas sur 100.000 personnes par an. [9].

Sur le plan clinique, elle est caractérisée par une érythrose cutanée et des muqueuse avec le plus souvent une splénomégalie. Un syndrome d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, acouphènes et troubles visuels) peut s'observer dans 50% des cas.

Sur le plan biologique, elle est définie par une augmentation du taux d'hématocrite > 50% chez l'homme et > 45% chez la femme.

Au cours de la polyglobulie de Vaquez, une mutation génétique du JAK2 est observée chez > 90% des cas.

Le traitement repose sur des saignées, une chimiothérapie (Hydroxyurée) et l'Interféron.

Thrombocytémie primitive :

La Thrombocytémie essentielle (TE) est une maladie clonale, caractérisée par une expansion excessive de la lignée myéloïde avec une prédominance sur la lignée mégacaryocytaire entraînant une production excessive de plaquettes (thrombocytose) (el Kassar et al, 1995). [10]

L'âge moyen de diagnostic est de 50 à 55 ans avec une légère prédominance féminine. Son incidence est de 1.5 à 2/100 000 personnes/an.

D'un point de vue clinique, dans 2/3 des cas, cette maladie est asymptomatique et découverte avec un hémogramme, dans 1/3 des cas, ce sont des signes cliniques, accidents thrombotiques et/ou hémorragiques qui les caractérisent. Les thromboses sont les plus fréquentes, 3 fois plus souvent artérielles (cerveau, cœur, rein, membres inférieurs) que veineuses (membres inférieurs, porte, hépatique, pulmonaires).

Des microthrombi peuvent provoquer des troubles de la microcirculation (érythromélgie, maux de tête, paresthésie, ischémie des extrémités) (Michiels and Juvonen, 1997) [11]

Une splénomégalie est observée dans près de 50% des cas.

A l'hémogramme une thrombocytose > 450 000/mm³ souvent aux alentours de 1 million/mm³. Les plaquettes sont géantes.

Une mutation du gène codant pour le JAK2 dans 50 à 60% des cas.

Le traitement repose sur les anti-aggrégants plaquettaires, une chimiothérapie (Hydroxyurée) et l'Interféron.

Splénomégalie myéloïde primitive (myélofibrose primitive) :

La myélofibrose primitive décrite pour la première fois en 1879 par Gustav Heuck, encore appelée « splénomégalie myéloïde » ou « myélofibrose chronique idiopathique » est le plus rare des syndromes myéloprolifératifs. Elle se caractérise par une prolifération excessive de la lignée myéloïde avec une hyperplasie mégacaryocytaire comportant des mégacaryocytes dystrophiques et en amas associés à un envahissement progressif de la moelle osseuse par un tissu fibreux et apparition d'une hématopoïèse extra-médullaire (Tefferi, 2008). [12]

La myélofibrose primitive peut être la conséquence de l'évolution d'une polyglobulie primitive ou d'une thrombocytémie essentielle. Dans 15-30% des cas, elle évolue vers une leucémie aigüe myéloïde (Beer et coll, 2010) [13]

Cliniquement, une splénomégalie est notée dans 95% des cas.

L'hémogramme retrouve une anémie, une hyperleucocytose et une thrombocytose. La présence de dacryocytes (cellules en larme) et d'une erythromyélie est habituelle.

La biopsie ostéo-médullaire permet de faire le diagnostic en retrouvant une myélofibrose classée en différents stades en fonction de l'évolution.

Le traitement repose sur l'inhibiteur du JAK2.

3.3.2 Les hémopathies lymphoïdes :

3.3.2.1 Les hémopathies lymphoïdes aiguës

Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) :

La LAL est une prolifération des précurseurs lymphoïdes (B ou T). La multiplication incontrôlée des lymphoblastes qui envahissent la moelle osseuse, empêche cette dernière d'assurer la production des cellules sanguines normales. On parle alors d'insuffisance médullaire. Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont surtout observées chez l'enfant mais aussi chez l'adulte après 50-60 ans [14].

3.3.2.2 Les hémopathies lymphoïdes chroniques

Leucémies lymphoïdes chronique (LLC) :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies chroniques. Elle est définie par une lymphocytose absolue ($> 4 \times 10^9/l$) durable avec à l'examen du frottis sanguin des cellules lymphoïdes matures de petite taille. Le score immunologique RMH établi sur cinq critères (positivité du CD5 et du CD23, négativité du FMC7 et expression faible des Igs et du CD22 ou du CD79b) est de 4 ou 5. La classification clinique de Binet définit trois stades d'évolution différente : les stades A (65 % des cas) et B (28 %) sans ou avec au moins trois aires ganglionnaires atteintes en l'absence d'anémie ou de thrombopénie et le stade C avec anémie (hémoglobine inférieure à 10 g/dl) ou thrombopénie (plaquettes inférieures à $10 \times 10^9/l$) [15].

Les lymphomes non hodgkiniens:

Les lymphomes se présentent sous forme tumorale et peuvent concerner les lymphocytes B, T ou NK (Natural Killer). Les lymphomes non hodgkiniens représentent environ 5 % des cancers de l'enfant et sont la 3ème cause de cancer après les tumeurs cérébrales et les leucémies. Ils sont rares avant l'âge de 2 ans. L'âge médian est de 7 ans et il existe une prédominance masculine de 3/1. Le lymphome apparaît à un stade plus avancé de la différenciation par rapport à la leucémie : lorsque le lymphocyte a terminé sa différenciation médullaire et qu'il se dirige vers les organes lymphoïdes secondaires. Dans ce cas, il peut aussi y avoir des syndromes tumoraux, de type adénopathie. Les lymphomes touchent souvent les ganglions lymphatiques, mais plus de la moitié des lymphomes ont une localisation initiale extra ganglionnaire [16].

Maladie de Kahler (myélome multiple):

Le myélome multiple est une maladie de la moelle osseuse caractérisée par la multiplication dans la moelle osseuse d'un plasmocyte anormal. Le rôle des plasmocytes est de produire les anticorps (protéines appelées aussi immunoglobulines) dont l'organisme a besoin pour se défendre contre les infections. Il arrive qu'une de ces cellules devienne maligne et se multiplie à l'identique en très grand nombre; on dit alors qu'elle forme un clone de plasmocytes malins, tous identiques. Toutes ces cellules produisent alors le même anticorps, désigné sous le terme de protéine ou immunoglobuline monoclonale [17].

Leucémie à tricholeucocytes:

La leucémie à tricholeucocytes (LT) est une forme rare de leucémie à évolution lente qui prend naissance dans une cellule B (lymphocyte B). Dans la LT, en raison d'erreurs génétiques, la cellule B continue de se multiplier et

de se diviser. Chaque cellule générée à partir de la cellule leucémique initiale contient également de l'ADN muté. C'est pourquoi les cellules leucémiques se multiplient de façon anarchique. Elles s'infiltrent habituellement dans la moelle osseuse et la rate et peuvent aussi envahir le foie et les ganglions lymphatiques. La leucémie à tricholeucocytes (tricho signifie poil ou cheveu) est appelée ainsi en raison des prolongements courts et fins à la surface des cellules, qui leur donnent un aspect chevelu lorsqu'on les examine au microscope [18].

3.4 Traitement des hémopathies malignes :

3.4.1 La chimiothérapie :

Principe :

La chimiothérapie est le traitement de référence en onco-hématologie.

Elle consiste en l'administration d'un ou d'une association de médicaments (polychimiothérapie) qui détruisent les cellules tumorales, stabilisent ou arrêtent leur multiplication anarchique. Son but est d'inhiber la croissance tumorale en:

- interférant dans la synthèse d'acides nucléiques.
- bloquant la division cellulaire.
- inhibant la néo-vascularisation des tumeurs.
- induisant ou restaurant l'apoptose.
- stimulant la réponse immune.

Les drogues utilisées dans ces traitements sont non spécifiques aux cellules cancéreuses et vont donc être aussi toxiques pour les cellules normales.

En général, le recours à l'association de plusieurs molécules est fréquent pour plusieurs raisons:

- l'association de drogues dont le mécanisme d'action différent permet que l'effet soit additif ou synergique.
- il évite l'émergence de clones résistants.
- il majore le bénéfice thérapeutique en associant les drogues de toxicité différente et de mode d'action différent.

La chimiothérapie a une toxicité de deux grands types:

- une toxicité commune à la plupart des drogues par effet antiprolifératif. Cette toxicité est d'autant plus importante que les tissus sont à prolifération rapide comme la moelle osseuse, le tube digestif,... La toxicité médullaire est le premier facteur limitant du traitement (leucopénie, neutropénie).
- une toxicité spécifique au type de drogue : cardiaque, neurotoxicité, pulmonaire.

Les rythmes d'administration :

La chimiothérapie peut être administrée:

Par cures discontinues intermittentes :

Des cures (1 à 5 jours) sont entrecoupées de période de repos (2 à 3 semaines). C'est le traitement de référence pour la plupart des hémopathies.

Dans le cas de leucémies aiguës ou des lymphomes, ce traitement est à visée curative (avec pour but la guérison du patient).

En continu: ce traitement est fréquent en hématologie pour le traitement des leucémies chroniques, le plus souvent en per os.

Cette thérapeutique est en général accompagnée de traitements associés en parallèle: anti émétiques, corticoïdes, facteurs de croissance hématopoïétiques, anti infectieux.

3.4.2 Les biphosphonates :

Cette classe de molécules, employée lors du traitement du myélome multiple, peut être la source d'une **complication orale redoutée: l'ostéo chimio nécrose**.

Leur rôle est de limiter la destruction osseuse par les plasmocytes tumoraux, ce qui diminue le risque de fractures, l'hypercalcémie, et atténue les douleurs osseuses.

Ils bloquent l'activité des ostéoclastes permettant ainsi d'accroître la densité osseuse de 5 à 10%, et de diminuer de 40% le risque de fracture.

3.4.3 La radiothérapie :

Définition :

La radiothérapie est une composante du traitement du cancer, le plus souvent en **association** avec de la chimiothérapie dans le cadre du traitement des hémopathies malignes.

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations ionisantes pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques, afin de limiter au maximum les complications.

Mode d'action des radiations ionisantes :

La mort cellulaire est l'action essentielle des rayonnements.

Ainsi, seules les cellules en division sont radiosensibles. Les cellules tumorales ont cette propriété de se diviser plus vite; elles seront donc plus sensibles aux rayonnements.

Toute fois certains organes à risque, non-impliqués, recevront une certaine dose d'irradiation d'où les effets secondaires observés.

3.4.4 La greffe de cellules souches hématopoïétiques :

De façon générale, une greffe est l'**implantation** d'une portion de tissu ou d'organe venant de l'individu lui-même ou d'un tiers.

Dans le cas des hémopathies malignes, cette thérapeutique vise à **rétablir** le bon fonctionnement de la moelle osseuse, en apportant chez le receveur des cellules souches hématopoïétiques fonctionnelles.

Les cellules souches greffées proviennent :

Soit d'un prélèvement de moelle osseuse (cellules souches médullaires) réalisé sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques postérieures.

Soit d'un prélèvement sanguin (cellules souches périphériques) par cytophérèse après stimulation par un facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF).

Soit de sang placentaire prélevé au niveau du cordon ombilical.

Il est important de différencier :

La greffe autologue: provenant de la propre moelle osseuse du patient,

La greffe allogénique : qui consiste à injecter chez le receveur des cellules sanguines qui ont été recueillies chez un donneur.

Cette procédure est précédée d'un **conditionnement prégreffe** qui a pour but d'entraîner une myélo-ablation pour fournir de la place au greffon, ainsi qu'une immunosuppression pour assurer la prise de la greffe. On observe alors une destruction du tissu hématopoïétique. En général, ce conditionnement est obtenu par chimiothérapie seule, ou une combinaison de chimiothérapie et d'irradiation corporelle totale.

La complication la plus redoutable de la greffe de cellules souches hématopoïétiques est appelée **maladie du greffon contre l'hôte, ou GVHD (Graft versus Host Disease)**.

En fonction du **temps de survenue** après la greffe, on parle de GVHD aigüe (survenue rapide) ou de GVHD chronique.

Les symptômes de la GVHD aigüe peuvent affecter la peau (81%), le tractus intestinal (dont la **bouche**) (54%) et le foie (50%) mais pas d'autres organes. Pour prévenir ce phénomène, un traitement **prophylactique** est instauré.

Il consiste en l'administration d'immunosuppresseurs.

- **GVHD chronique**

4 Les manifestations buccales des hémopathies malignes :

Les hémopathies malignes sont à l'origine de nombreuses manifestations buccales dues aussi bien à la prolifération des cellules malignes qu'au syndrome d'insuffisance médullaire. Le chirurgien-dentiste doit être vigilant par rapport à toute manifestation suspecte au niveau de la cavité buccale sans cause évidente qui peut éventuellement être le signe d'appel d'une hémopathie maligne.

Par ailleurs, le traitement des hémopathies malignes repose sur la chimiothérapie, la radiothérapie et la greffe de moelle hématopoïétique. Les effets secondaires de ces thérapeutiques, au niveau de la cavité buccale, ne sont pas négligeables. Ces lésions sont fréquentes, douloureuses, et nécessitent parfois une modification du traitement.

Cependant, un traitement bucco-dentaire préventif permet de limiter leur intensité et leur durée. Le praticien joue donc un rôle important dans la prise en charge bucco-dentaire du patient et doit adapter sa thérapeutique selon l'état hématologique du patient.

Les odontologistes seraient responsables du diagnostic de 25 % des patients avec une leucémie aiguë myéloblastique et 33 % des patients avec une leucémie aiguë myélomonocytaire, d'où l'importance de savoir reconnaître ces lésions.

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

4.1 Manifestations liées à la maladie elle-même

Dans certains cas, l'odontologiste peut faire la découverte de certaines pathologies ou anomalies hématologiques d'une manière fortuite et précoce. En effet, les manifestations buccales, notamment parodontales, sont les premières à apparaître et peuvent orienter vers le diagnostic précoce et la possibilité d'une prise en charge précoce. Ces manifestations orales, notamment dans le cas de la leucémie, peuvent apparaître précocement dans l'évolution de la maladie et à un temps donné servir d'indicateurs de diagnostic.

4.1.1 Manifestations gingivales

Les lésions gingivales peuvent être dues à une infiltration directe des cellules néoplasiques ou à des conséquences des effets de la maladie ou des traitements qui entraînent une anémie, une neutropénie et une thrombopénie qui auront des répercussions buccales. [25]

Les principales manifestations buccales :

4.1.1.1 Gingivorragies

Ce sont des saignements de la gencive qui peuvent être provoqués ou spontanés et qui touchent uniquement la gencive. Il n'y a pas d'atteinte du parodonte profond. La couleur de la gencive peut aller du rouge foncé jusqu'au violet. Lorsque les saignements dépassent la localisation gingivale, il s'agit alors d'une gingivo-stomatite.



Figure 1: Gencive inflammatoire, rouge sombre avec des papilles œdématisées et boursouflées

Les gingivorragies se traduisent par un suintement de sang, un peu pâle, au niveau de la sertissure gingivale du collet des dents



Figure 2 : présence de gingivorragies lors d'une LLA

Lors de la consultation, il faut tout d'abord évaluer l'hygiène du patient et la quantité de plaque et de tartre avant de rechercher des causes générales pouvant expliquer ces saignements. Différents diagnostics différentiels doivent être successivement éliminés avant de conclure à un désordre hématologique, les saignements gingivaux étant l'une des premières manifestations des processus inflammatoires [26] :

- ♦Gingivite chronique
- ♦Gingivite agressive
- ♦Malpositions dentaires facilitant l'accumulation de plaque entraînant une inflammation gingivale
- ♦Déficit en vitamine K ou vitamine C
- ♦Changements hormonaux comme la puberté ou la grossesse
- ♦Traumatisme au niveau de la gencive
- ♦Prise de médicaments comme les antivitaminés K ou les antiagrégants plaquettaires
- ♦Troubles de l'hémostase primaire avec atteinte des plaquettes ou anomalie vasculaire (maladie de Rendu-Osler, purpura rhumatoïde ou syndrome de Schoenlein-Henoch)
- ♦Troubles de la coagulation : hémophilie, maladie de Willebrand
- ♦Thrombopénies acquises comme le purpura thrombopénique idiopathique, les thrombopénies associées aux pathologies auto-immunes, les thrombopénies virales et bactériennes, les thrombopénies médicamenteuses

Ainsi, tout saignement gingival persistant suite à la thérapeutique étiologique initiale doit faire l'objet d'investigations supplémentaires.

4.1.1.2 Gingivite ulcéro-nécrotique

Il s'agit d'une gingivite aiguë se mettant en place chez un individu immunodéprimé. Cliniquement, elle se caractérise par une inflammation gingivale sévère avec la présence d'un enduit pseudomembraneux et une

décapitation des pointes papillaires. Les saignements sont importants. Elle s'accompagne de douleurs, d'une halitose et fréquemment de fièvre.

Des antibiotiques seront prescrits afin d'éliminer une étiologie locale. Si aucune amélioration n'est observée après quelques jours, un trouble systémique majeur sera recherché et notamment une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une hémopathie maligne.



Figure 3: Ulcérations nécrotiques recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire

4.1.1.3 Changement de volume de la gencive

Il s'agit d'une augmentation du volume de la gencive qui commence au niveau de la papille interdentaire avant de gagner la gencive libre marginale et la gencive attachée. Dans les cas les plus sévères, la gencive peut aller jusqu'à recouvrir la face occlusale des dents. Il y a une perte du piqueté caractéristique de la gencive.

L'hypertrophie gingivale est un signe clinique et sera à différencier de l'hyperplasie gingivale (augmentation du nombre de cellules) suite à une analyse histologique.

Dans le cas des hémopathies, le principal phénomène mis en jeu est l'hyperplasie gingivale, s'accompagnant ou non d'inflammation.

Les infiltrations gingivales représentent 5 % des manifestations initiales des leucémies aiguës myéloïdes essentiellement de type monocytaire.

Le développement de cet infiltrat gingival se développerait davantage chez les individus avec des hauts taux de leucocytes sanguins.

Les infiltrations gingivales peuvent précéder les manifestations sanguines et médullaires.

Les infiltrats de cellules leucémiques ne sont pas observés chez les patients édentés, suggérant qu'un facteur local d'irritation ou de traumatisme associé avec la présence des dents peut jouer un rôle dans la pathogénèse de cette anomalie. L'hémopathie est un facteur prédisposant et aggravant mais il faut une irritation locale pour induire une modification au niveau de la muqueuse orale.

Néanmoins, les hyperplasies gingivales se produisaient également chez des patients avec une excellente hygiène bucco-dentaire, montrant ainsi que les infiltrations de cellules leucémiques ne sont pas forcément dues à des facteurs irritants locaux. Une mauvaise hygiène orale prédispose à une infiltration de cellules leucémiques mais ne suffit pas à l'expliquer. [27]



Figure 4 : Hypertrophie gingivale lors d'une LLC due



Figure 5 : Hypertrophie gingivale lors d'une LLC dues à l'infiltration gingivale par les cellules leucémiques.



Figure 6 : Elargissement gingival antérieur maxillaire

Il paraît donc ici essentiel que le chirurgien-dentiste soit méfiant face à un élargissement gingival local ou généralisé et continuant à augmenter de taille malgré un traitement prophylactique oral.

Lorsque l'hyperplasie gingivale est locale, il conviendra d'éliminer différents diagnostics différentiels :

- ♦ Epulis fibreux
- ♦ Granulome pyogénique
- ♦ Granulome périphérique à cellules géantes
- ♦ Kyste gingival

Lorsque l'hyperplasie gingivale est généralisée, l'étiologie sera à rechercher parmi ces principaux diagnostics différentiels :

- ♦ Médications (antiépileptiques, inhibiteurs calciques, ciclosporine)
- ♦ Inflammation liée à une mauvaise hygiène bucco-dentaire
- ♦ Cause génétique (fibromatose gingivale héréditaire)
- ♦ Cause idiopathique
- ♦ Cause

hormonale liée à certains états comme la grossesse ♦Cause liée à une carence en vitamine C ♦Inflammation liée à une respiration buccale ♦Cause liée à une maladie systématique (maladie de Crohn, sarcoïdose, granulomatose de Wegener, tuberculose) [28]

Dans le cas des hémopathies malignes, la gencive est ferme et saigne facilement au contact. Elle est tendue et perd en élasticité [29]. Généralement, des ulcérations nécrotiques et hémorragiques apparaissent rapidement sur ces zones hyperplasiées

4.1.1.4 Changement de couleur de la gencive

La pâleur gingivale est un signe quasi pathognomonique de l'anémie, qui dans le cas d'une hémopathie peut-être une anémie inflammatoire (dans le cas des lymphomes hodgkiniens par exemple) ou une anémie par insuffisance médullaire quantitative.

La pâleur est souvent très marquée dans les phénomènes malins aigus comme les leucémies aiguës lymphoblastiques.

Toute pâleur des muqueuses doit donc faire suspecter un trouble sanguin que le chirurgien-dentiste devra explorer en réalisant une NFS et en adressant le patient à son médecin généraliste.

La pâleur n'est pas uniquement présente au niveau de la gencive mais peut également être présente au niveau des muqueuses et de la peau.



Figure 7 : Pâleur extrême gingivale

4.1.1.5 Anesthésie et paresthésie gingivale

Il convient tout d'abord de définir ces deux termes:

Paresthésies : anomalies de la perception des sensations, consistant en un retard, persistance, erreur de localisation, des excitations tactiles. Elles regroupent plusieurs symptômes et ont la particularité d'être désagréables mais non douloureuses: fourmillements, picotements, engourdissements.

Anesthésie : privation complète ou partielle de la sensibilité.

Ces deux symptômes peuvent être rencontrés lors des hémopathies malignes, avec en première ligne le myélome multiple, et résultent le plus souvent de lésions du système nerveux périphérique.

Dans le cas d'un myélome, on observe fréquemment des paresthésies à l'examen physique dues à l'infiltration du nerf périphérique par les cellules tumorales (ou des dépôts amyloïdes), ou quelque fois, par compression du nerf. Les leucémies peuvent également donner lieu à des troubles de la sensibilité gingivale, ainsi que les lymphomes quand ceux-ci sont extra nodaux et par exemple localisés au niveau de la mandibule, 80% des atteintes méningées leucémiques se manifestent par une paralysie faciale ou une anesthésie mentonnière.

Un trouble de la sensibilité doit toujours entraîner une recherche d'étiologie, surtout lorsque ce trouble est accompagné par d'autres signes cliniques (douleurs, fièvre, adénopathies).

4.1.2 Manifestations muqueuses

4.1.2.1 Lésions rouges

Plusieurs lésions rouges peuvent se manifester au niveau de la muqueuse buccale. Elles témoignent d'une vasodilatation ou d'une extravasation de sang dans les tissus.

L'érythème est la première réaction à une irritation locale et est produit par une augmentation du flux sanguin avec une dilatation des capillaires.

Les pétéchies sont des petites macules qui ne blanchissent pas sous la pression et qui correspondent à l'accumulation de sang sous la muqueuse. Leur couleur peut aller du rouge foncé au violet. Elles traduisent généralement une thrombocytopénie c'est-à-dire une diminution du nombre de plaquettes en-dessous du seuil de 150 000/mm³.

Le purpura et les ecchymoses sont également la manifestation d'accumulation de sang sous la muqueuse mais dont les volumes dépassent respectivement 3 mm et 1 cm. Ils sont habituellement causés par un traumatisme des tissus mous ayant endommagé les capillaires sanguins, permettant par conséquent au sang de diffuser dans les tissus avoisinants



Figure 8 : Erythème gingival linéaire



Figure 9 : Ecchymoses et pétéchies

En présence d'une lésion buccale, il est essentiel de chercher en premier lieu des causes locales.

Dans le cas des pétéchies, il n'y a pas de causes locales mais de multiples étiologies générales. Suite à l'interrogatoire et à l'examen clinique, le dentiste doit chercher à éliminer les causes non malignes des pétéchies.

Parmi celles-ci on peut citer :

- ♦ Une vaccination récente (notamment au vaccin rougeole/rubéole/oreillons)
- ♦ Une infection virale récente (3 à 6 semaines)
- ♦ La prise de médicaments antivitamine K (AVK) ou antiagrégant plaquettaire (AAP)
- ♦ Une chimiothérapie récente
- ♦ Des antécédents de vascularite.

En l'absence de l'une de ces causes, il est important de soupçonner l'existence d'une hémopathie maligne ou non, telle qu'une leucémie.

En observant cliniquement une ecchymose, l'odontologiste doit déterminer l'existence ou non d'un traumatisme local :

-En présence d'un traumatisme, il convient d'en éliminer la cause puis de vérifier la résorption de l'ecchymose dans un délai de 7 à 15 jours. La persistance ou l'augmentation de la lésion indique la nécessité d'orienter le patient vers un spécialiste qui recherchera une hémopathie à l'aide d'examen complémentaires tels que la NFS, la VS ou l'hématocrite.

-En absence de traumatisme, le patient doit être immédiatement orienté vers un spécialiste.

4.1.2.2 Glossites

Bien que plus rarement que la gencive, la langue est parfois impliquée dans des cas de leucémies sous la forme d'une glossite ulcérate. La langue est alors enflammée et présente un gonflement. Il s'agit, comme dans le cas des hyperplasies gingivales, de l'infiltration de l'épithélium lingual par des cellules néoplasiques. [30]



Figure 10: Photographie de la langue montrant un gonflement épithélial

4.1.2.3 Ulcérations

Une ulcération est une perte de substance profonde avec destruction à la fois de l'épithélium et du chorion. C'est une lésion élémentaire secondaire qui fait le plus souvent suite à une bulle ou à une vésicule.

Elles peuvent traduire une neutropénie par insuffisance médullaire (taux de PNN inférieur à 1500/mm³).

Les ulcérations neutropéniques s'accompagnent rarement d'une inflammation et elles sont recouvertes par un enduit blanchâtre. Ces lésions se résolvent d'elles-mêmes avec l'augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles dans la circulation sanguine [31].

Les lymphomes, en particulier non hodgkiniens, s'expriment fréquemment sous la forme de lésions ulcérate chroniques (plus de 3 semaines sans cicatrisation) isolées inflammatoires de la muqueuse buccale.

En cas de traumatisme local, le chirurgien-dentiste doit éliminer la cause et surveiller la cicatrisation de l'ulcération. Si celle-ci ne disparaît pas en 8 à 15 jours ou si une autre étiologie est privilégiée, il est nécessaire de réaliser des examens complémentaires, surtout si elle est associée à des adénopathies, de la douleur et de la fièvre.

Différents diagnostics différentiels sont ainsi à envisager face à une ulcération buccale :

- ♦ Origine traumatique
- ♦ Origine infectieuse (herpès, varicelle, zona, tuberculose, syphilis, HIV)
- ♦ Origine maligne (hémopathie maligne, carcinome)
- ♦ Origine bactérienne (gingivite ulcéro-nécrotique)



Figure 11 : Ulcération linguale



Figure 12 : masse intrabuccale

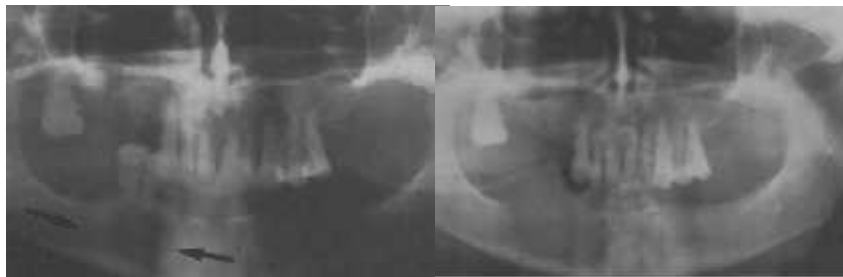


Figure 13 : Panoramique préalable à l'extraction Figure 14 : Augmentation de la destruction de 44 et 45 osseuse 2 mois plus tard

Plus rarement, la présence de plusieurs lésions ulcérées peut être mise en évidence et ce sans présence de masse tumorale.



Figure 15 : Ulcération irrégulière

Le mycosis fongoïde ou lymphome cutané primitif à cellules T peut également se manifester oralement sous la forme de lésions ulcérées. Seule une trentaine de cas ont été rapportés dans la littérature. Les zones les plus touchées sont la gencive, le palais, la langue, les lèvres, la muqueuse buccale et enfin la région amygdalienne.

Lorsque la gencive est touchée, la lésion peut apparaître initialement sous la forme d'une érosion érythémateuse et œdémateuse se transformant en masse par la suite. Les lésions de la langue apparaissent, elles, sous la forme de nodules qui confluent pour former une large tumeur s'ulcérant en son centre par la suite, tandis que les lésions palatines se manifestent, elles, couramment par des plaques ulcérées ou par des tumeurs.



Figure 16 : tumeur gingivale ulcérée



Figure 17: masse palatine ulcérée

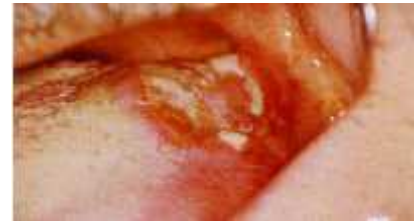


Figure 18 : ulcération linguale

Bien que peu rapporté par la littérature, le lymphome de Burkitt peut lui aussi se présenter sous la forme d'une ulcération.



Figure 18 :Lymphome de Burkitt apparaissant comme un ulcère palatin

○Leucémies

Des cas d'ulcérations ont été également décrits dans la littérature chez des patients souffrants de leucémie.



Figure 19 : leucémie aigüe homme de 74ans ulcération jugale



Figure 20 : leucémie aigüe enfant de 12ans nécrose palatine

4.1.3 Manifestations dentaires

4.1.3.1 Nécroses pulpaires

L'infiltration orale par des cellules leucémiques implique principalement la gencive mais il arrive cependant que dans certains cas, cet infiltrat vienne se positionner dans la région du péri-apex et au niveau de la pulpe dentaire, imitant alors les signes d'une pulpite aigüe irréversible.

4.1.3.2 Mobilités dentaires

Un des principaux signes cliniques du lymphome de Burkitt est la présence de mobilités dentaires, impliquant souvent plusieurs dents. Ces mobilités peuvent s'accompagner de déplacements dentaires et d'extrusions. Ce phénomène peut être expliqué radiographiquement par la destruction de l'os alvéolaire, la perte précoce de la lamina dura puis l'élargissement du ligament alvéolo dentaire. Le patient se plaint ainsi souvent de difficultés à mastiquer.

Cette mobilité pourrait s'expliquer par l'envahissement du ligament et de l'os alvéolaire par les mêmes cellules néoplasiques qui auraient infiltré la gencive. De plus, dans certains troubles hématologiques, certains facteurs activateurs des ostéoclastes seraient produits, entraînant une destruction de l'os environnant.

L'hémopathie peut ainsi mimer une maladie parodontale et retarder le diagnostic positif et ainsi le traitement du cancer.

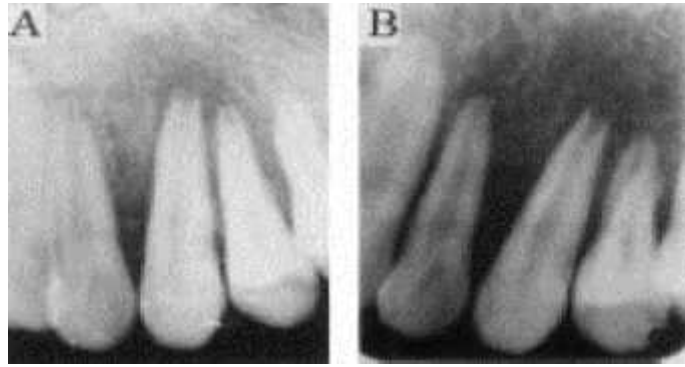


Figure 21 : Rétro alvéolaire A/ J-1 :B/ J-17



Figure 22 : Radio panoramique J-1

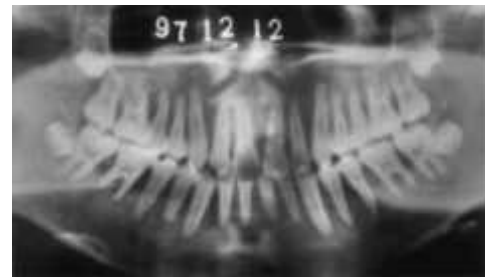


Figure 23 :Radio panoramique J-17

Il est important de noter que le lymphome de Burkitt est l'une des rares tumeurs à infiltrer les tissus dentaires (pulpe, ligament alvéolo-dentaire et follicule dentaire en développement) mais qu'après la chimiothérapie, les tissus dentaires précédemment infiltrés redeviennent sains.

Une mobilité dentaire peut également être présente dans le cas du lymphome hodgkinien.



Figure 24 : Radio panoramique montrant une image radio-claire en regard de 48 et 47

4.1.3.3 Péricoronarites :

Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse autour des dents en éruption partielle ou totale. La majorité des cas implique les dents de sagesse pendant l'adolescence. Dans certaines situations, des bactéries opportunistes peuvent envahir la zone chez des individus immunodéprimés dont les patients atteints de leucémies aiguës.



Figure 24: Photographie intraorale de l'inflammation gingivale en regard de 38

Dans ce cas-là, les diagnostics différentiels suivants ont été évoqués :

- ♦ Péricoronarite
- ♦ Problème d'évolution de la gaine épithéliale de Hertwig
- ♦ Inflammation liée à l'accumulation de la plaque
- ♦ Kératokyste odontogénique
- ♦ Traumatisme occlusal
- ♦ Tumeur de novo
- ♦ Métastase

Seuls les examens complémentaires ont permis de poser le diagnostic final.

4.1.4 Manifestations osseuses

Au cours du Lymphome de Hodgkin à un stade avancé, l'implication osseuse est assez fréquente mais elle est rarement localisée au niveau des maxillaires. Il peut s'agir de lésions ulcérées accompagnées de dénudations osseuses. La lésion est alors très douloureuse, l'os est dénudé de la muqueuse et prend une apparence nécrotique grisâtre. La muqueuse adjacente est ulcérée et œdémateuse. La localisation mandibulaire serait plus fréquente que la localisation maxillaire.

A la radiographie, un motif trabéculaire anormal avec des zones de radio-clarté est visible. L'os devient friable par envahissement de cellules lymphatiques atypiques parmi lesquelles les cellules de Reed-Sternberg sont retrouvées permettant de poser le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Cette fragilité peut aller jusqu'à entraîner la fracture du corps de la mandibule.



Figure 25: Nécrose et destruction de l'alvéole maxillaire

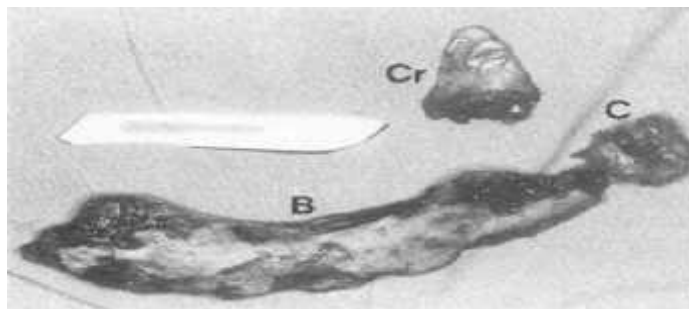


Figure 26: Corps de la mandibule d'aspect nécrotique

4.1.5 Autres manifestations

4.1.5.1 Tuméfaction

Les manifestations orales des lymphomes non hodgkiniens sont rarement primaires, il s'agit le plus souvent de signes secondaires de la maladie correspondant à la propagation de celle-ci. Ces signes sont essentiellement des tuméfactions tendres, diffuses, avec une ulcération superficielle et qui touchent en premier lieu l'anneau de Waldeyer (53 % des cas) et en particulier les amygdales [31]. La cavité orale et les glandes salivaires sont les lieux les plus atteints au niveau de la région maxillo-faciale après l'anneau de Waldeyer. Dans la cavité orale, le palais est l'endroit le plus touché alors qu'il s'agit de la parotide dans le cas des glandes salivaires.

○Lymphomes non hodgkiniens :

Alors que le lymphome de Burkitt atteint préférentiellement les maxillaires, le reste des LNH se manifeste peu à cet endroit. Les symptômes les plus fréquents sont une tuméfaction locale, bilatérale ou non, sans douleur et ulcérée ou non. La muqueuse peut être érythémateuse et l'aspect clinique est assez semblable à un carcinome épidermoïde. Un lymphome siégeant dans les amygdales provoque généralement une sensation de corps étranger et une dysphagie [32].



Figure 27: Tuméfaction bilatérale palatine ulcérée

○Lymphome de Burkitt

Cliniquement, le lymphome de Burkitt se caractérise souvent par une masse exophytique ou un gonflement facial. Cette masse est généralement non fluctuante, ferme, plutôt non douloureuse et les gencives sont non affectées dans la majorité des cas. Dans les zones non endémiques, l'élargissement est souvent contenu dans un seul quadrant mandibulaire tandis qu'une manifestation généralisée touchant les 4 quadrants buccaux est la manifestation la plus courante du lymphome de Burkitt endémique, où 83 % des patients ont plus d'un quadrant touché.

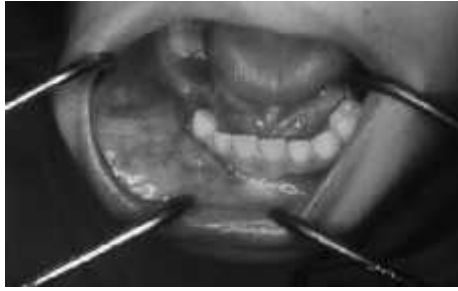


Figure 28 : Masse tumorale asymptomatique dans la zone prémolaire mandibulaire



Figure 29 : Tuméfaction jugale gauche

Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont :

- ♦L'abcès dentaire alvéolaire aigu
- ♦L'ostéomyélite
- ♦Le Fibrome ossifiant
- ♦Le kyste dentigère

Bien que le diagnostic de lymphome de Burkitt soit compliqué, il est essentiel que le chirurgien-dentiste fasse preuve de suspicion face à une volumineuse masse exo phytique. En effet, cette maladie implique souvent les maxillaires dès le stade précoce.

○Sarcome myéloïde

Les sarcomes myéloïdes (appelés en anglais chloroma ou sarcoma) sont des tumeurs malignes extra-médullaires composées de cellules myéloïdes immatures, selon la classification de l'OMS des néoplasies lymphoïdes et myéloïdes. Ce sont des tumeurs très rares. Ces tumeurs se retrouvent principalement dans les leucémies aiguës myéloïdes, les maladies chroniques myéloprolifératives et les syndromes myélodysplasiques. Les sarcomes ne sont présents que dans 1 à 8 % des LAM et surtout dans les sous-types myéloblastiques et myélomonoblastiques [33].

Ce sont des dépôts de cellules myéloïdes avec une teinte blanche ou verte et avec une synthèse de myéloperoxydase.

Les sites préférentiels de cette tumeur sont les tissus mous, le périoste, l'os, la peau et les ganglions lymphatiques. Elle est retrouvée parfois au niveau des gencives et des lèvres mais cela reste rare.

Seulement deux cas ont été décrits jusqu'en 2010 pour décrire un sarcome myéloïde touchant simultanément la gencive maxillaire et mandibulaire.

Une biopsie doit être réalisée afin de retrouver une expression positive à CD45 pour confirmer l'origine hématologique de la tumeur.

Les sarcomes myéloïdes apparaissent chez plusieurs types de patients :

- ♦ Un patient déjà diagnostiqué d'une leucémie aiguë myéloïde
- ♦ Un patient avec une leucémie chronique myéloïde qui s'intensifie avec une transformation blastique terminale
- ♦ Un patient avec un désordre myéloprolifératif
- ♦ Un patient sans pathologie connue

La présence de cette tumeur est un facteur de mauvais pronostic car c'est une tumeur très agressive.

Le diagnostic d'un sarcome myéloïde est très difficile car il apparaît souvent avant même des signes hématologiques. De plus, les diagnostics différentiels sont nombreux :

- ♦ Lymphome non hodgkinien
- ♦ Carcinome
- ♦ Tumeur métastatique
- ♦ Sarcome d'Ewing
- ♦ Abscès parodontal
- ♦ Granulome géant périphérique
- ♦ Granulome pyogénique
- ♦ Infiltration de cellules leucémiques



Figure 30: Sarcome myéloïde au niveau d'une alvéole dentaire mandibulaire



Figure 31: Gonflement de la région droite du palais



Figure 32: Prolifération gingivale généralisée

4.1.5.2 Infections fongiques, virales ou bactériennes

Du fait du déficit immunitaires des patients atteints d'hémopathies malignes, des infections virales comme l'herpès, fongiques comme la candidose ou opportunistes par des bactéries GRAM négatives peuvent se développer (*Klebsiella pneumoniae*, *enterobacter aerogenes* et *staphylococcus epidermidis*).

Les manifestations orales peuvent-être le reflet d'infections disséminées dans l'organisme entier (septicémie).

4.1.5.3 Trismus

Les hémopathies malignes peuvent se manifester par des trismus c'est-à-dire une contraction involontaire et durable des muscles masticateurs qui diminue ou empêche l'ouverture buccale.

C'est le cas de LAL en rapport avec une infiltration par les cellules leucémiques de la partie profonde des muscles masticateurs [34].

4.2 Manifestations liées aux différents traitements

Les traitements anti cancéreux ont de nombreux effets secondaires sur la cavité buccale et peuvent aggraver des pathologies préexistantes. A l'inverse, celles-ci peuvent se manifester au cours du traitement anti cancéreux et engendrer des complications.

Les deux disciplines oncologique et odontologique sont donc étroitement liées. Les effets secondaires des thérapeutiques en oncologie, principalement par chimiothérapie ou radiothérapie, sur la cavité orale sont nombreux. Les manifestations cliniques buccales, qu'il s'agisse d'une infection, d'une mucite ou d'une ostéo-radionécrose, peuvent avoir un impact sur la santé générale du patient, pouvant parfois engager le pronostic vital. Une collaboration entre le médecin oncologue et le chirurgien-dentiste est donc essentielle, afin de prévenir ou minimiser ces conséquences.

4.2.1 Manifestations buccodentaires de la chimiothérapie anticancéreuse

4.2.1.1 Les manifestations précoces

Les mucites

-Définition : La mucite est une inflammation des muqueuses localisée le plus souvent au niveau de la bouche (stomatite) et du tube digestif, mais peut être associée à des lésions plus diffuses (muqueuse génitale et conjonctive de l'œil). La mucite buccale est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques induits par chimiothérapie.

-Mécanisme d'apparition : La mucite orale peut survenir à la suite d'effets directs (interférence de la molécule dans la prolifération cellulaire, la maturation et le renouvellement cellulaire) et indirects (action des médicaments myélosuppresseurs, induisant une dérégulation du système immunitaire, responsable des surinfections) de la chimiothérapie.

-Classification :

- **La classification de l'OMS** (Organisation Mondiale de la Santé) : simple et facile à utiliser, cette échelle définit la gravité de la mucite selon 5 grades, en fonction de l'intensité de la douleur, des signes d'érosion de la muqueuse buccale et de la capacité à s'alimenter par voie orale.

Grade	Classification de l'OMS
0	Pas de mucite
1	Erythème, sensation désagréable (douleur)
2	Erythème, ulcères, alimentation solide possible
3	Ulcères, alimentation liquide uniquement possible
4	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

Tableau 1 : Classification de la gravité de la mucite selon l'OMS

-Echelle NCI-CTCAE versions 3 et 4

Cette échelle classe la gravité de la mucite selon des aspects cliniques et symptomatologiques.



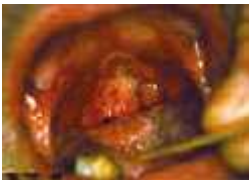

Grade	Signes cliniques CTCAE v3	Signes fonctionnels CTCAE v3	Signes fonctionnels CTCAE v4
0	Pas de mucite	Pas de mucite	Pas de mucite
1 	Érythème de la muqueuse	Symptômes minimes, alimentation normale	Asymptomatique ou symptômes légers ; pas de prise en charge nécessaire
2 	Ulcérations isolées Oupseudomembranes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

Tableau 2 : Classification de la gravité de la mucite selon l'échelle NCI-CTCAE versions

- **Les facteurs de risque** : Le risque de développer une mucite buccale est influencé par de nombreux facteurs liés au cancer, au traitement cytotoxique et au patient.

→Facteurs liés au type de cancer et au traitement cytotoxique :

La nature de la chimiothérapie, la dose et le nombre de cycles administrés sont des facteurs influençant l'apparition d'une mucite.

Les antimétabolites et les agents alkylants entraînent une plus grande incidence et une plus grande sévérité de la mucite.

L'administration prolongée ou répétée à petites doses d'agents cytotoxiques est associée à un risque supérieur de développer une mucite en comparaison à l'administration en bolus.

→Facteurs liés au patient :

Les facteurs de risque individuel influencent également la survenue et la sévérité de la mucite comme :

-L'âge : on note une augmentation de la prévalence des mucites chez les enfants et les patients plus âgés.

-Le sexe : une tendance vers un risque plus élevé chez la femme.

-L'état bucco-dentaire : une mauvaise hygiène bucco-dentaire où une parodontopathie chronique sont des terrains favorables aux infections et exposent les muqueuses à des traumatismes physiques qui peuvent provoquer des altérations de celles-ci.

La xérostomie

-Définition : il s'agit d'une sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient due à une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires qui se traduit soit par une diminution du flux salivaire (hyposialie), soit par une sécrétion salivaire nulle ou asialie. Elle peut entraîner de nombreuses anomalies en raison des rôles variés de la salive et un déséquilibre de la flore buccale.

-Mécanisme d'action : les agents de chimiothérapie donneraient lieu à une délitation canalaire, à une dégénérescence des cellules acineuses, à la formation de kystes et à une inflammation dans les tissus glandulaires engendrant une réduction de la sécrétion salivaire. Après le traitement, le flux salivaire revient à la normale. Parfois, l'hyposialie persiste mais n'entraîne pas de sensations importantes de sécheresse buccale [34].

-Classification : L'évaluation de la xérostomie est basée sur l'examen clinique, sur des questionnaires standardisés et sur la mesure du flux salivaire. Il existe trois degrés de sévérité :

Grade	Paramètres d'évaluation subjectifs et objectifs
0	Aucun symptôme
1	(Sécheresse ou salive épaisse) sans altération significative de la nutrition ; flux salivaire non stimulé > 0,2 ml/min
2	Symptomatique et altération significative de la nutrition v.o. (ex : prise excessive d'eau, utilisation de lubrifiants, régime type purée, prise d'aliments humidifiés) ; flux salivaire non stimulé entre 0,1 et 0,2 ml/min
3	Symptômes empêchant une alimentation orale adéquate ; hydratation iv,

sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de < 0,1 ml/min
--

Tableau 3 : Classification de la xérostomie selon l'OMS

Les infections

Pour les patients sous chimiothérapie, les infections sont les complications les plus importantes et les plus menaçantes. Elles peuvent être le point de départ d'une septicémie, toujours grave pour les patients en aplasie médullaire. Toutes ces infections orales sont extrêmement dangereuses et potentiellement mortelles. Elles sont liées à l'importance de la leucopénie et sa durée.

Ces infections peuvent être bactériennes, fongiques ou virales et résultent des effets immunosuppresseurs des molécules utilisées. [35, 36]

○ Les infections bactériennes

Les infections bactériennes sont essentiellement d'origine dentaire ou muqueuse et peuvent toucher n'importe quelle partie de la muqueuse buccale. Chez le patient en aplasie médullaire, tout micro-organisme présent dans les VADS peut potentiellement devenir un agent pathogène. Les germes mis en cause lors de ces infections sont variés. On note les germes à gram négatif comme *le Pseudomonas* qui provoquerait des abcès et des nécroses muqueuses et osseuses, et des germes gram positif tels que *les streptocoques* et *les staphylocoques*, qui eux provoqueraient des lésions souvent surinfectées à *Candidas Albicans (CA)* ou à *Herpès Simplex Virus (HSV)*.

- Les cellulites :

Tout foyer infectieux dentaire ou péri dentaire (foyer infectieux apical, accident d'éruption...) a tendance à se propager plus facilement chez le patient neutropénique, rendant le patient très vulnérable. Les cellulites peuvent être aiguës et circonscrites séreuses ou suppurées. La propagation et la multiplication peuvent aboutir à des ostéites.

-Les ostéites:

Les ostéites sont des affections inflammatoires du tissu osseux lorsqu'il est infecté par une ou plusieurs bactéries le plus souvent au staphylocoque, ou d'une atteinte parasitaire ou chimique. Les causes des ostéites de la face sont essentiellement microbiennes et locales tout particulièrement dento-alvéolaire. Le polymorphisme clinique est important, la majorité des formes sont localisée mais il existe des formes diffuses. Elles peuvent être aiguës ou chroniques.

Ce foyer infectieux est facilement propagé chez un patient neutropénique.

-Les abcès dentaires :

L'abcès dentaire est une infection de la bouche ayant toujours une cause bucco-dentaire bien précise, Il existe deux types d'abcès dentaire :

♦L'abcès parodontal : est une infection purulente localisée au niveau des tissus parodontaux, cette lésion est le terrain idéal pour que les bactéries se développent et prolifèrent dans les tissus.

♦L'abcès péri apical : est un abcès purulent qui survient au niveau de la racine, dans la pulpe dentaire et à l'intérieur de l'os alvéolaire. Cet abcès est provoqué par la présence d'une carie et par la nécrose du nerf. Le pus d'un abcès dentaire propage ensuite dans la gencive par le canal dentaire dans lequel passe les vaisseaux sanguin et les nerfs. Cette infection est plus grave devant un patient en aplasie médullaire où la propagation des bactéries dans les tissus est plus facile.

-Les parodontopathies :

Les maladies parodontales désignent l'ensemble des affections à composantes inflammatoires résultant d'une agression bactérienne de l'espace gingivo-dentaire, modulées par les facteurs immunologiques de l'hôte qui en déterminent l'évolution.

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

L'intégrité muqueuse perturbée et la fonction immunologique altérée permettent aux micro-organismes et à leurs toxines de diffuser dans le tissu environnant et génèrent un abcès parodontal.

-Les gingivites bactériennes : La gingivite ulcéro-nécrotique aigue (GUNA) neutropénique est causée par la synergie entre la Fusobacterie et la Borrelia Vincentii (Spirochète Oral). Elle peut débiter au niveau d'une dent ou d'un groupe de dents mais elle s'étend souvent aux deux arcades. Elle évolue à partir d'une forme banale d'inflammation d'origine bactérienne. Elle est caractérisée par une ulcération et une nécrose de la papille interdentaire et de la gencive libre recouvertes d'un enduit sale jaune grisâtre. La gencive est très rouge, œdématisée et douloureuse. L'halitose est sévère et une intense hémorragie gingivale avec de mobilités dentaires. Des saignements spontanés peuvent apparaître [37,38].



Figure 33 : Gingivite ulcéro-nécrotique

-La parodontite ulcéro-nécrotique :

Elle affecte pour sa part les tissus parodontaux superficiels (nécrose interproximales) et le parodonte profond (perte d'attache, destruction osseuse). Elle dépend de la neutropénie et de l'état bucco-dentaire préalable du patient.



Figure 34 : Parodontite ulcéro nécrotiques.

-Les thrombophlébites : Tous les germes peuvent être responsables. Il s'agit d'une inflammation d'une veine dans laquelle va se former un caillot, la symptomatologie est riche et douloureuse.

Les patients cancéreux ont un risque augmenté d'évènements thromboemboliques veineux. Certaines substances utilisées lors de la chimiothérapie sont également associées au développement de thrombus.

○Les infections fongiques

Le principal germe responsable des infections buccales fongiques est *Candida Albicans*, on parle alors de candidose. La candidose buccale est une mycose superficielle due à des levures, du genre *candida albicans*, saprophytes buccaux qui deviennent pathogènes ; ils adhèrent à la surface de l'épithélium par des matériaux polymères extra cellulaire et pénètre par la libération d'enzymes. Elle se manifeste sous plusieurs formes :

-Les formes aiguës ou Muguet :

C'est la candidose pseudomembraneuse, qui se présente sous forme de pseudomembrane, s'annonce par une sensation de gout métallique ou de cuisson bientôt suivie par l'apparition de macules rouges sur la face interne des joues et des lèvres, la langue, le palais et le voile. Ces macules vont avoir une tendance à confluer. Un enduit blanchâtre apparaît d'abord au centre des macules puis s'étend en nappes irrégulières plus ou moins épaisses. Elles sont facilement détachables au raclage ou à l'abaisse langue sans saignement ou bien laisse apparaître de petites plaies superficielles qui saignent légèrement.



Figure 35 : Enduit blanchâtre sur la face dorsale de la langue

Quatre formes particulières peuvent être rencontrées : • Forme érythémateuse = candidose atrophique aiguë
• Forme avec érythème discret ou absent • Forme pseudomembraneuse vraie • Forme partielle, parfois seulement érythémateuse, comme la glossite décapillante



Figure 36: Candidose érythémateuse

- Les formes chroniques :

• La forme chronique diffuse : C'est la forme aiguë du muguet qui est passée à la chronicité, les lésions sont très adhérentes et ne peuvent être enlevées par raclage, et l'érythème est habituellement moins vif [34].

• La forme chronique en foyers : La Chéilite angulaire ou Perlèche candidosique : se présente sous forme d'érythème, de fissuration, et de croûtes au niveau des commissures des lèvres. Elle se prolonge sur le versant rétro commissural et la face interne de la joue, elle peut être isolée ou associée aux autres formes de candidoses chroniques. En général, elle est bilatérale, tenace et récidivante.



Figure 37:Perlèche bilatéral

La glossite losangique médiane : qui apparaît sous forme d'une plaque rouge et lisse au milieu du dos de la langue en avant des papilles. La langue peut être douloureuse au contact des aliments épicés. En regard de cette plaque losangique médiane, on trouve une lésion palatine, en 'miroir', fait de petites macules érythémateuses.

Il est toujours important de rappeler que la dissémination systémique est toujours possible, elle peut être pulmonaire, génitale ou encore digestive. L'infection fongique systémique a un taux de mortalité plus élevé que toutes les autres infections chez les patients immunodéprimés. L'infection fongique disséminée est rare mais gravissime.

○Les infections virales

Les virus les plus incriminés dans les manifestations buccales appartiennent à la famille des herpes viridae: Herpès simplex virus (HSV), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein –Barr (EBV), le virus varicelle –zona (VZV).

-Herpès simplex virus :

L'infection à l'herpès simplex virus est la principale infection d'origine virale, elle survient à la suite d'une réactivation de ce virus chez les sujets déjà infectés, après une primo-infection, le virus reste quiescent et peut se manifester à tout moment sous des formes cliniques parfois graves. D'après certaines études, le virus HSV est retrouvé chez environ 15% à 50% des patients traités par chimiothérapie et régresserait naturellement en 7 à 10 jours. L'herpès simplex se manifeste cliniquement par de grandes ulcérations douloureuses au niveau du palais dur, des lèvres et de la gencive. Un érythème peut également être vu autour des lésions ulcéreuses, avec des bords irréguliers et un exsudat fibrineux. Il est parfois difficile de faire la différence entre une ulcération herpétique et une mucite.

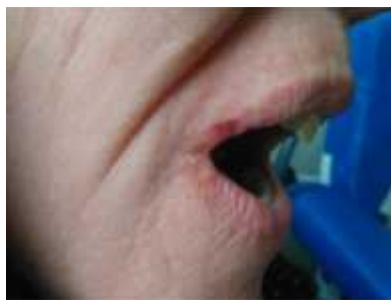


Figure 38 : Lésions herpétiques au niveau de la commissure labiale droite

-La varicelle et zona :

Les virus de la varicelle et du zona sont également retrouvés en manifestations buccales des complications infectieuses des chimiothérapies.

La varicelle et le zona sont des infections éruptives vésiculeuses, causées par le même virus herpétique HHV3. La varicelle représente la primo infection et le zona la forme récurrente.

-Cytomégalo virus :

Les infections intra-orales de CMV peuvent se présenter sous forme d'ulcérations pseudomembraneuses irrégulières avec une base granulomateuse. La dissémination du CMV peut se produire et de telles infections sont souvent mortelles chez les patients immunodéprimés [39].



Figure 39: Ulcération CMV chez un patient sous chimiothérapie

-Autres infections virales :

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

-Les infections parasitaires :

Rares, sont le plus souvent dues à pneumocystis carinii.

○ Les troubles neurosensoriels

-**Neurotoxicité** : C'est un effet indésirable d'une certaine classe de médicaments utilisés dans la chimiothérapie, comme les alcaloïdes de la Pervenche, qui provoquent une douleur cuisante, constante, semblable aux maux de dents. Ces douleurs se trouveront surtout au niveau des molaires mandibulaires. Le diagnostic se basera sur l'absence de signes radiologiques expliquant la douleur et sur le caractère bilatéral de cette même douleur.

-**Dysphagie** : Elle se produit quand une personne a des problèmes à avaler de la nourriture ou du liquide. Certains peuvent s'étouffer, tousser ou s'étouffer en essayant d'avaler, alors que d'autres peuvent avoir l'impression que la nourriture est bloquée dans la gorge.

-**Dysgueusie** : c'est une perte du goût laissant un goût métallique déplaisant, peut apparaître quelques semaines après l'injection d'agents cytotoxiques.

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

Cet effet secondaire a son importance, en effet il peut interagir avec l'appétit du patient. Elle est réversible au bout de quelques semaines.

-**Douleur** : de nombreux médicaments peuvent rendre la bouche endolorie, et c'est plus fréquent quand les doses sont élevées. La douleur dans la bouche se manifeste après environ une semaine (entre le 5e et le 14e jour) de chimiothérapie. Elle s'atténue souvent d'elle-même quelques semaines après le traitement. Plusieurs causes de douleurs buccales :

- Le plus souvent d'origine infectieuse ou inflammatoire.

- La plupart des altérations de la muqueuse buccale sont source de douleurs.
- La gingivite ulcéro-nécrotique des immunodéprimés est elle-même extrêmement douloureuse.
- Les mycoses, essentiellement par candidoses, occasionnent des douleurs à type de « cuisson » prédominant sur la langue.

-**Stomatodynies** : Ces sensations sont essentiellement de type « brûlures », sensation de « bouche en feu », ou des « picotements » évoquant parfois les aphtes. Il peut s'agir aussi de sensations de bouche « sèche », de « salive gluante », d'amertume ou d'acidité. Ces sensations siègent principalement sur la langue, mais parfois aussi dans les gencives, les lèvres, le palais ; d'où la dénomination de « stomatodynie ».

○Les hémorragies

Dans le cadre d'un traitement par chimiothérapie, les hémorragies buccales sont dues à une thrombopénie avec un nombre de plaquettes souvent en dessous 20G/l. La chimiothérapie entraîne aussi des lésions gastro-intestinales et hépatiques qui peuvent avoir comme conséquences une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles et la perturbation de la synthèse de certains facteurs de coagulation, comme le complexe prothrombine qui dépend de la vitamine K. A cela s'ajoute l'état inflammatoire des muqueuses buccales qui accroît le risque hémorragique.



Figure 40: Hémorragies spontanées chez un patient traité par chimiothérapie

-Les gingivorragies :

Sont des saignements de gencives, elles peuvent être provoquées ou spontanées. Les gingivorragies liées à la thrombopénie se traduisent par un suintement de sang un peu pâle au niveau de la sertissure gingivale du collet des dents. L'inflammation gingivale causée par des maladies parodontales, une hygiène médiocre, un traumatisme ou encore une prothèse mal adaptée va exacerber les saignements.

-Les hémorragies sous muqueuses :

•Le purpura : C'est une tache hémorragique pourpre pouvant s'accompagner de bulles hémorragiques linguales et jugales qui donnent un aspect de grappe de raisin. Ces bulles siègent préférentiellement au niveau du vestibule antérieur et peuvent se rompre en laissant place à une érosion.



Figure 41 : purpura sur la face interne de la lèvre inférieure



Figure 42 : bulles hémorragiques endo buccales

• Les pétéchiies : Ce sont des macules noirâtres et arrondies d'une taille variable entre 1 et 5 mm. Elles peuvent confluer et former de vastes placards noirs. Leur siège est au niveau du palais, de la langue, et de la face interne des joues.



Figure 43:pétéchies

• Les ecchymoses : Les ecchymoses cutanéomuqueuse sont des infiltrations sanguines tissulaires devenant noires, brunes puis jaunâtres.



Figure 44:Ecchymose

4.2.1.2 Les manifestations tardives :

Les anomalies dentaires :

Plus l'enfant est jeune lors du traitement, plus le risque augmente, les anomalies dentaires sont majorées chez les enfants ayant reçu le traitement avant l'âge de 5 ans. Lors de cette période, les odontoblastes et les améloblastes, selon leur stade de différenciation morphologique, sont agressés et vont entraîner des anomalies ou encore un arrêt de la croissance dentaire.

-Les anomalies de morphologie :

• Microdontie : la réduction de la taille des dents serait due à une perturbation du développement de la racine. L'influence de la chimiothérapie n'est pas la même sur toutes les dents atteintes. La taille et la forme de la couronne peuvent être affectées sur certaines dents, alors que sur d'autres la taille est réduite mais la forme n'est pas atteinte, cela s'explique par la structure des couronnes dentaires qui est guidée par les nœuds d'émail, centre émetteur de signaux dans l'épithélium de germe de dent. Les centres déterminent également l'emplacement et la taille des cuspidés des dents. Si le nœud d'émail est inhibé par la chimiothérapie, la dent changera de forme et de taille, sinon seule la taille de la dent sera diminuée.

- Nanisme : Au cours d'une chimiothérapie, il existe un nanisme corono-radiculaire de certaines dents comme les secondes prémolaires et les secondes molaires et est souvent associé à un retard d'éruption [34].

- Taurodontisme : C'est une anomalie de morphologie caractérisée par des dents dont la chambre pulpaire s'étend bien au-delà du collet, avec une hauteur apico-occlusale plus importante que la normale. Les molaires et en particulier les premières molaires sont les plus affectées, isolement ou non, uni ou bilatéralement, en denture temporaires et surtout en denture définitive. Le taurodontisme apparaît essentiellement chez les patients âgés de moins de 8 ans lors du début de traitement anticancéreux.

- Anomalies radiculaires : Avant l'âge des 5 ans, les atteintes sont les plus sévères et touchaient prioritairement les incisives et les premières molaires. Par contre, si la thérapie est commencée plus tardivement, les prémolaires et les deuxièmes molaires seraient les plus touchées

La chimiothérapie, en perturbant les échanges transmembranaires des cellules, perturbe leurs fonctions sécrétoires et donc altère les odontoblastes ce qui peut entraîner :

- La formation des racines courtes, fines ou émoussées.
- « V shaped root » : racine courte en forme de V.
- Racines fines et grêles avec chambre pulpaire élargie.
- Fermeture apicale prématurée.

-Les anomalies de nombre :

- L'agénésie : les agénésies des dents dont la maturation est plus tardive seraient plus fréquentes après une chimiothérapie comme par exemple les deuxièmes prémolaires ou encore les canines.

- Les dents surnuméraires : De type odontomes.

-les anomalies de structure :

- Les dysplasies de l'émail : Elles comprennent les hypoplasies et les opacités de l'émail.

- L'hypoplasie de l'émail : Elle s'agit d'un défaut quantitatif localisé à une partie plus au moins importante de la surface de l'émail d'une dent. Les aspects cliniques sont variés. La présence de puits ou de stries et aussi des plages d'émail normal. L'émail est translucide parfois d'aspect rugueux ou piquetés. Les zones atteintes se colorent secondairement en brun. Elle est très fréquemment rencontrée chez les patients après une chimiothérapie. Elle est liée à un trouble cellulaire de l'améloblaste pendant l'odontogenèse, s'exprimant par des altérations de la reproduction myéloblastique, de la fonction sécrétoire, de la perméabilité membranaire et de l'échange de calcium à travers la membrane cellulaire, l'améloblaste sécréterait transitoirement une substance anormale, inapte à la minéralisation normale. Les perturbations de la minéralisation induites par la chimiothérapie sont dans la plupart de cas des bandes d'hypo minéralisation avec seulement quelques cas d'hypoplasie totale. Ces anomalies sont ponctuelles proportionnelles à la durée de la chimiothérapie. Elles s'arrêtent brusquement dès que la cause cesse et l'amélogénèse reprend.

- Opacités de l'émail : L'opacité se définit comme un défaut quantitatif de l'émail, visuellement identifiée comme une anomalie de translucidité de l'émail. Les taches sont mates, blanchâtres, ou jaunâtres, opaques sur la face vestibulaire des incisives. Des altérations de la production des améloblastes (fonction sécrétoire), la modification de la perméabilité membranaire et des échanges de calcium peuvent être à leur origine. L'association chimiothérapie + radiothérapie sont toujours des facteurs aggravants.

- Les dysplasies dentinaires : Elles intéressent les deux dentures, La dentine atypique et granuleuse avec de pseudo vaisseaux au sein de tubuli anormaux. Des lésions microscopiques peuvent être observées au niveau de la

dentine. Dans plusieurs études, l'examen histologique des dents permanentes extraites montre une accentuation des lignes d'incrément dentinaire. Le nombre et la distribution de ces lignes sont corrélés avec l'administration intraveineuse de VINCRISTINE. La minéralisation n'est pas affectée, il s'agit plutôt d'une diminution de la sécrétion de la matrice dentinaire par les odontoblastes. Le dépôt de calcium est normal mais dans une matrice diminuée d'où l'apparition de bandes hyper calcifiées.

La susceptibilité à la carie :

La salive a un rôle antibactérien, anti cariogène et de protection des surfaces dentaires. Il a été rapporté une augmentation de l'incidence de la carie chez les patients soumis à une chimiothérapie, notamment chez les enfants. Les caries seraient indirectement liées à la xérostomie et à l'altération de la flore buccale chimio-induites, ainsi qu'à une alimentation plus cariogène et une mauvaise hygiène bucco-dentaire. La dureté dentinaire serait altérée par la chimiothérapie, ce qui favoriserait la propagation carieuse. Ces caries touchent toutes les dents, les collets sont principalement touchés sous forme de caries rampantes qui peuvent évoluer jusqu'à une fracture corono-radulaire. Les surfaces amélo-dentaires présentent une coloration brunâtre ou noire (dent d'ébène).



Figure 45:Carie rampante

Les chimio-caries se distinguent des autres caries par : • Leur agressivité. • Leur fréquence. • Leur rapidité d'installation. • Une sévérité qui est proportionnelle à l'hyposialie. De plus, ces caries sont le plus souvent asymptomatiques. Seules les dents incluses ou isolées de la salive se trouvent épargnées

Toxicité endo buccale des thérapies ciblées :

Si la toxicité des thérapies ciblées anticancéreuses sur la muqueuse buccale apparaît relativement fréquente en pratique clinique, elle n'a pas été vraiment caractérisée jusqu'ici, en dehors des ulcérations aphtoïdes des inhibiteurs mTOR. Les principales manifestations endo buccales de ces nouveaux traitements : • Les mucites induites par les anti-EGFR • Les hyperkératoses sous inhibiteurs de BRAF • Les glossites migratrices bénignes et les ostéonécroses de la mâchoire observées avec les anti angiogéniques.

Les thérapeutiques ciblées peuvent déclencher des réactions lichénoïdes, une hyperpigmentation de la muqueuse, des langues géographiques.



Figure 46 : Ulcération induite par le sunitinib

4.2.2 Manifestations buccodentaires de la radiothérapie

4.2.2.1 . Les manifestations précoces

La xérostomie

La xérostomie induite par la radiothérapie cervicale peut provoquer des effets comparables à ceux présents lors d'un syndrome de Gougerot -Sgöjren. Elle favorise l'accumulation de la plaque dentaire, facteur étiologique des parodontopathies. Sa diminution entraîne donc une augmentation du risque de perte d'os alvéolaire, une perte d'attache clinique et une augmentation de la distance jonction émail-cément/ crête alvéolaire.

4.2.2.2 Les manifestations tardives

En raison de l'augmentation de la survie des patients traités, le chirurgien-dentiste peut se trouver face à des complications tardives, qui peuvent affecter la survie à long terme et la qualité de vie du patient.

Ces cas concernent surtout les cas de lymphome hodgkinien, très radiosensibles, pour lesquels une irradiation cervicale est réalisée. Cette irradiation auparavant « en mantelet », est remplacée grâce aux nouvelles techniques de radiothérapie, par une irradiation de la région cervicale supérieure.

La xérostomie

La radiothérapie peut endommager les glandes salivaires en plus de l'effet antitumoral.

L'effet au niveau de la salive est moins étudié chez les patients hodgkiniens. Sa diminution, accompagnée de l'immunodéficience cellulaire induite par la chimiothérapie, peut entraîner une augmentation de la flore cariogène, entraînant une détérioration du statut dentaire et parodontal.

Le champ d'irradiation étendu, dit en mantelet, était surtout utilisé dans les 15 dernières années. Il impliquait les ganglions cervicaux, les glandes salivaires sub linguales, sub mandibulaires et une partie des parotides. Grâce à la radiothérapie moderne, avec les protections au niveau des tissus sains environnants, seuls les ganglions sont irradiés et les glandes salivaires sont rarement atteintes (sauf quand irradiation au niveau des ganglions supérieurs).

La diminution de salive est en relation avec la dose cumulée au niveau du cou.

Sans salive, les patients sont à haut risque carieux, avec un risque de destruction de l'alvéole dentaire suivi du développement d'une ORN.

L'ostéoradionécrose

L'ORN est une ostéite iatrogène secondaire à l'irradiation des structures osseuses situées dans le champ d'irradiation des tumeurs malignes. Son incidence est très variable. Cependant, elle reste une complication grave, encore trop fréquente dans l'évolution des cancers cervicaux et maxillo-faciaux. Son délai d'apparition peut être précoce (délai inférieur à 10 mois) ou tardif (10 à 15 mois après voire 20 ans après). Comme l'OCN, elle peut être

provoquée (par un acte dentaire invasif) ou spontanée. Au niveau clinique, elle évolue en phases, de manière assez similaire à l'ostéochimionécrose avec:

- une phase d'ulcération muqueuse, sans atteinte osseuse radiologique et une symptomatologie généralement minimale
- une évolution: soit vers la séquestration: élimination spontanée du séquestre et cicatrisation, soit vers une extension des lésions avec infection et apparition d'une ostéoradionécrose radiologique confirmée. A ce stade, les signes fonctionnels, comme des douleurs vives et une odyndophagie sont présents.

A l'examen clinique, on trouve une dénudation osseuse infectée avec des débris osseux nécrotiques. La muqueuse est rétractée et la zone périostée se décolle autour de la perte de substance.

Sa prise en charge est toutefois mieux maîtrisée que celle de l'ostéochimionécrose, les phénomènes physiopathologiques mieux compris, et les démarches thérapeutiques plus efficaces

Association chimio/radiothérapie

L'association chimiothérapie/radiothérapie, fréquente dans le traitement des hémopathies malignes, a des effets au niveau buccal et parodontal.

• Au niveau dentaire, on peut être amené à observer :

- des cas d'hypodontie (anodontie partielle), – des cas de microdontie– des altérations de l'éruption– un email de mauvaise qualité avec des dents plus vulnérables à la carie. Ces effets peuvent s'observer quand la radio-chimio a lieu lors de la formation des dents permanentes chez les enfants avant 6 ans.
- Au niveau parodontal, on peut observer :

- une résorption des racines, qui sont alors plus courtes, en forme de V , avec une perte d'os alvéolaire associé
- La diminution de la surface radiculaire due à l'exposition aux rayons X est l'une des raisons de perte précoce des dents.
- Des cas de fragilité osseuse mandibulaire et maxillaire ont également été rapportés .Ces lésions entraînent également un risque accru de perte dentaire, surtout si le traitement a été entrepris avant 6 ans.



Figure 47: vue d'une radiographie panoramique montrant des racines résorbées en forme de V avec une perte d'os alvéolaire associée au niveau mandibulaire

Ces différentes lésions ou anomalies vont entraîner chez ces patients une perte précoce des dents ainsi qu'un nombre de dents plus faible en bouche. La thérapie implantaire pourra donc être envisagée chez ces patients.

Au niveau du parodonte

•au niveau histologique :

Le parodonte est sensible aux effets des radiations .

Les vaisseaux sanguins du parodonte (du périoste et du ligament parodontal) peuvent être affectés, entraînant un élargissement de l'espace desmodontal. On observe une diminution de la vascularité et de la cellularité au niveau du desmodonte. Certaines études mettent en évidence une rupture, une désorientation des fibres de Sharpey, tandis que d'autres trouvent un alignement normal des fibres parodontales.

Le ciment apparaît complètement acellulaire et sa capacité de réparation/ régénération semble sévèrement compromise.

Le plus grand changement est une perte d'attache clinique, dans la plus grande majorité des cas au niveau de la mandibule.

Ces changements vont induire au niveau radiographique un élargissement de l'espace parodontal, avec une destruction des trabécules osseuses.

Ces changements peuvent entraîner une augmentation du risque de maladie parodontale et une incapacité de l'os à se remodeler et à se réparer.

Une destruction parodontale rampante peut alors se produire en l'absence d'une bonne hygiène bucco - dentaire.

La perte d'attache est plus importante au niveau des sites irradiés, et le plan de traitement pré radiothérapie devra tenir compte de l'impact d'une perte d'attache additionnelle dans le temps sur le devenir des dents restantes .Cette perte parodontale indique un effet local des radiations dus à des changements de cellularité, vascularité et diminution de la capacité de guérison par modification du parodonte.

•au niveau de la flore parodontale :

La composition de la microflore sous - gingivale au niveau des poches parodontales chez les patients irradiés semble rester similaire à celle de la population normale, bien que l'on puisse trouver des espèces bactériennes ou fongiques spécifiques et peu communes chez les sujets normaux .Les problèmes parodontaux chez les patients subissant uniquement de la radiothérapie semblent toutefois être inférieurs à ceux des sujets normaux à cause du développement carieux. En effet, la xérostomie induite par les rayons entraîne des changements au niveau de la micro flore orale au profit des bactéries cariogènes. L'établissement et la progression des caries radiques se fait si vite, que les dents affectées sont perdues, avant qu'une maladie parodontale ne s'installe.

4.2.3 Manifestations buccodentaires des traitements contre la GVHD

4.2.3.1 Effets des médicaments anti rejet

Dans le but de prévenir cette réaction, les médicaments anti rejet vont donc avoir pour but de bloquer l'activation lymphocytaire T. Dans le cas de greffe de cellules souches, les principaux immunosuppresseurs utilisés sont la ciclosporine, le méthotrexate et les stéroïdes. Parmi les effets secondaires observés : l'augmentation de volume de la gencive appelée Drug Induced Gingival Overgrowth (DIGO).

Effet de la ciclosporine

-Immunosuppresseurs et maladie parodontale : Le système immunitaire a un rôle essentiel dans la pathogénèse de la maladie parodontale. L'inflammation diminuée au niveau des tissus conjonctifs des patients immunodéprimés par rapport aux patients sains. Les immunosuppresseurs ne suppriment donc pas la réaction des tissus gingivaux à la plaque, mais l'inflammation gingivale sera diminuée en présence de plaques et de bactéries.

-Hyperplasie médicamenteuse : La DIGO est un effet négatif de la ciclosporine et d'autres drogues immunosuppressives. Il existe une augmentation du nombre des fibroblastes avec une accumulation de la matrice extra cellulaire dans les tissus conjonctifs gingivaux. En plus de la fibrose, la DIGO est aussi accompagnée d'un épaissement de l'épithélium gingival. On a donc une hypertrophie du stratum spinosum de l'épithélium, avec une hyperplasie au niveau de la jonction épithéliale.

Manifestation de la DGIO :

Elle débute au niveau des papilles inter dentaires, puis progresse pouvant même aller jusqu'à recouvrir les dents. Débutant d'abord en secteur antérieur au niveau des zones vestibulaires, elle touche rarement les zones édentées sauf autour des implants. L'augmentation du volume gingival entraîne des difficultés pour:

– le contrôle de plaque– les fonctions comme la mastication, l'élocution– des douleurs ou un inconfort– une gêne esthétique

L'âge est un facteur de risque connu pour l'HG. Les enfants ou adolescents prenant de la ciclosporine ont une susceptibilité augmentée à l'HG par rapport aux adultes, expliquée en partie par la fonction hormonale particulièrement active à l'adolescence. La plaque est un facteur aggravant puisque on note une forte association entre l'inflammation gingivale, la quantité de plaque et la DGIO. Un autre facteur de risque est le statut parodontal sous-jacent. Le patient est plus susceptible à une DGIO quand une inflammation est présente dans le tissu gingival préalablement à l'administration de la drogue. Dans le cas où il n'y a pas d'inflammation associée, la gencive est rose et ferme avec une surface lisse, piquetée ou granuleuse avec un aspect en grappe de raisin.



Figure 48 : Hypertrophie gingivale chez un patient de 50 ans sous ciclosporine avec un aspect inflammatoire des lésions.

Enfin, pour certains auteurs, l'hyperplasie gingivale induite par la ciclosporine A entraîne un risque plus important de survenue de carcinomes épidermoïdes.

4.2.3.2 Réaction du greffon contre l'hôte

Manifestations stomatologiques de la GVHD aiguë

○Manifestations muqueuses :

Les manifestations buccales rencontrées lors des TCSH sont fréquentes : elles surviennent chez plus de 70% des patients après TCSH allogénique. Durant les premières semaines, les lésions de la GVHD sont difficiles à identifier car elles ressemblent et se superposent à celles provoquées par le conditionnement pré-TCSH et le traitement post-TCSH ; de plus, leur aspect est souvent modifié par des infections opportunistes.

Les manifestations buccales se traduisent par l'apparition d'un érythème punctiforme ou généralisé, des stries ou des papules blanchâtres ressemblant à celles du lichen plan, de lésions érosives ou ulcéreuses, de douleurs, d'une xérostomie parfois associée à des mucocèles. Elles apparaissent en moyenne vers le 19e jour, mais elles sont quelquefois présentes dès la 1e semaine. Ce n'est qu'à partir du 21e jour après la TCSH que les lésions peuvent être clairement attribuées à une GVHD aiguë, car celles dues au traitement de conditionnement commencent à régresser. Il n'existe pas d'ordre chronologique entre l'atteinte buccale et les autres manifestations : elle peut les précéder ou apparaître secondairement.

L'érythème et les lésions discrètement kératosiques, d'aspect lichénoïde, représentent les lésions muqueuses les plus fréquentes. Les lésions érosives sont rencontrées lors de poussées sévères de GVHD et elles constituent un bon marqueur de son degré d'activité : elles disparaissent en quelques jours si la GVHD est contrôlée ou en

l'absence de nouvelles poussées. Leur distribution n'est pas uniforme : les lèvres, la langue et la muqueuse jugale représentent les régions le plus souvent touchées ; le palais dur et la gencive sont plus rarement affectés. En pratique, l'aspect clinique et histologique étant peu spécifique, tous les spécialistes ont adopté la même attitude : toute éruption cutanée de chronologie et de sémiologie compatibles avec une GVHD aiguë fait pratiquer une biopsie et entreprendre, sans attendre le résultat de l'examen histologique, un traitement comme s'il s'agissait d'une GVHD.



Figure 49 : Kératose diffuse du dos de la langue avec érythème et dépapillation de la pointe et des bords de la langue; notez également les lésions érosives et hyperkératosiques de la demi-muqueuse labiale et la kératose des commissures labiales



Figure 50 : Atteinte de la fibromuqueuse gingivale: érythème marginal avec des papilles interdentaires oedématisées et en partie détruites



Figure 51 : Lésions lichénoïdes sur la face interne des joues, les commissures et la demi-muqueuse labiale lors d'une GVHD aiguë

Manifestations salivaires :

L'hyposialie, qui est très fréquente, résulte de l'effet conjugué de trois facteurs: la chimiothérapie, l'ICT et la GVHD. La GVHD augmente fortement l'importance de l'hyposialie.

Manifestations stomatologiques de la GVHD chronique

Classiquement, les lésions surviennent après le 100ème jour post-TCSH. Néanmoins, des manifestations cliniques ressemblant à celles de la GVHD chronique peuvent apparaître dès le 40ème jour. Les lésions buccales de la GVHD

chronique sont grossièrement similaires à celles observées dans la GVHD aiguë. Elles sont plus faciles à reconnaître car les effets secondaires du traitement de conditionnement et les infections opportunistes initiales ont en général disparu. Les douleurs, associées à une majoration de la sécheresse buccale, constituent souvent les prodromes d'une poussée de GVHD chronique

○Manifestations-muqueuses :

Dans la GVHD chronique généralisée, 41% des malades se plaignent d'une sensibilité excessive de la muqueuse buccale et 27% d'une hyposalie.

L'atteinte buccale est plus souvent associée aux formes généralisées où son incidence varie entre 70 et 85%; elle est encore plus élevée dans les formes agressives. Cependant, des cas de GVHD chronique limitée à la cavité buccale ont été rapportés.

Cliniquement, la GVHD chronique se manifeste initialement par un érythème: il est présent sur la muqueuse jugale et labiale dans 73% des cas de GVHD; un érythème palatin et lingual peut également être observé.

Les lésions lichénoïdes sont facilement reconnaissables: elles touchent le plus souvent la muqueuse jugale et labiale, voire l'ensemble de la muqueuse buccale dans les formes étendues. Elles sont présentes chez 80 % des malades atteints d'une GVHD cutanéomuqueuse chronique. Elles comportent une atrophie importante, intéressant d'abord la muqueuse jugale puis la muqueuse linguale et gingivale; lorsqu'elle n'est pas associée à une kératose, la muqueuse est érythémateuse même en l'absence de phénomènes inflammatoires.

L'atteinte de la gencive se traduit par une inflammation et une perte de l'aspect granité.

L'atrophie de la muqueuse linguale entraîne une dépapillation partielle ou complète du dos de la langue.

Les lésions labiales, jugales ou palatines prennent en général un aspect réticulé ou papuleux tandis que les lésions linguales sont souvent constituées de plaques ; la kératose alterne avec des plages atrophiques.

L'importance des manifestations est très variable, allant d'une atteinte légère et localisée à une atteinte sévère et diffuse.

Les lésions lichénoïdes, qui correspondent à la phase initiale de la GVHD chronique, évoluent en quelques mois vers un état scléro-atrophique. La perte d'élasticité des tissus mous entraîne une limitation de l'ouverture buccale chez 25% des malades avec une gêne à la protraction linguale plus ou moins marquée.



Figure 52 : GVHD chronique chez un sujet de 39 ans : plages de dépapillation et d'atrophie sur le dos de la langue.



Figure 53 : *Alternance d'ulcérations et de plages kératosiques parfois verruqueuses sur le palais dans une GVHD chronique sévère interdisant le port de la prothèse dentaire amovible*



Figure 54 : *Lésions lichénoïdes ulcérées et étendues de toute la face interne de la joue, recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire dans une GVHD incontrôlable*

OPseudo-syndrome de Sjögren :

Le pseudo-syndrome de Sjögren s'accompagne d'une hyposialie d'intensité variable.

En général, on observe une sécheresse buccale importante entre le 2e et le 5e mois qui commence à diminuer vers le 6e mois. Vers le 8e mois, elle évolue quelquefois vers un pseudo-syndrome de Sjögren, et chaque poussée de GVHD est accompagnée d'une aggravation de l'hyposialie. Après 12 à 18 mois en moyenne, le pseudo-syndrome de Sjögren régresse si la GVHD est bien contrôlée ; dans le cas contraire, l'hyposialie persiste.

Souvent, le malade se plaint d'hyposialie bien que son flux salivaire soit apparemment normal. Lors d'une GVHD chronique systémique, il y a d'importantes modifications qualitatives et quantitatives de la salive: la concentration de l'albumine, du sodium, des IgG et du lysozyme est fortement augmentée, celle des phosphates inorganiques et des IgA fortement diminuée.

Complications stomatologiques tardives de la TCSH et de la GVHD

Après TCSH, certaines anomalies du système immunitaire vont persister de façon prolongée et favoriser l'action complexe de certains virus et le développement d'affections habituellement peu fréquentes.

OComplications d'origine infectieuse : Il s'agit avant tout d'infections virales, essentiellement dues aux herpes viridae, qui semblent interférer de façon importante dans le rétablissement du système immunitaire en favorisant l'apparition ou l'entretien d'un dysfonctionnement. Il s'agit d'infections surtout dues à HSV1 et HSV2. Le zona se développe en général sur des dermatomes différents de ceux qui sont touchés par les lésions lichénoïdes. Cependant, ces lésions pourraient apparaître après un zona infraclinique, comme cela a été observé pour les lésions sclérodermiformes.

La leucoplasie villeuse buccale est caractérisée par des lésions blanches, asymptomatiques, siégeant presque exclusivement sur les bords de la langue et ne s'éliminant pas au grattage ; le plus souvent, elles forment des crêtes verticales. L'EBV jouerait un rôle majeur dans son développement car il est presque toujours présent, mais certains virus des papillomes humains et le *Candida albicans* ont également été incriminés.

La leucoplasie villeuse buccale, favorisée par l'immunodépression chronique, ne nécessite pas de traitement spécifique; elle disparaît vers le 6e mois lorsque le système immunitaire retrouve son efficacité.

L'infection bactérienne pourrait aussi avoir un effet défavorable sur l'évolution de la GVHD

OLésions tumorales : L'ICT, les drogues cytotoxiques, l'immunosuppression et les diverses stimulations antigéniques constituent autant de facteurs favorisant le développement de tumeurs malignes.

La muqueuse buccale est un des tissus les plus touchés par la transformation maligne.

Les lésions tumorales rencontrées sont des carcinomes épidermoïdes de la muqueuse ou des glandes salivaires. Le rôle de la GVHD est fortement suspecté, elle pourrait intervenir par l'intermédiaire des lésions lichénoïdes qu'elle induit. Le lichen plan buccal constitue en effet une affection favorisant la transformation maligne et quelques carcinomes se sont développés plusieurs années après TCSH sur des zones qui avaient été le siège de lésions de GVHD quelques-uns se sont toutefois développés en l'absence de GVHD.



Figure 55 : Alternance d'ulcérations recouvertes d'un enduit fibrino-leucocytaire et de plages kératosiques sur le dos de la langue lors d'une GVHD chronique sévère ; on observe également une atteinte commissurale et rétro-commissurale ainsi qu'une diminution de la protraction linguale

4.2.4 Impact de la malnutrition sur le parodonte

Certains patients atteints d'hémopathies malignes remarquent que leurs habitudes alimentaires changent. Elles peuvent avoir moins d'appétit qu'auparavant. Ces changements peuvent être dus aussi bien au cancer lui-même qu'au traitement.

4.2.4.1 Effets de la malnutrition sur la salive

La salive est un des facteurs les plus importants, qui joue un rôle de balance au niveau de la cavité buccale. Par ses fonctions anti microbiennes et de lubrification, elle joue un rôle crucial dans l'initiation et la progression aussi bien des maladies carieuses que parodontales. Beaucoup d'études ont montré que le volume, les propriétés antibactériennes et physico chimique de la salive sont affectées par la dénutrition. Chez ces individus, on observe une diminution du flot salivaire, une modification de la composition avec diminution de plusieurs protéines dont l'IgA et l'amylase. Leur diminution, ainsi que celle de la protéine agglutinante de bactéries, contribuent à promouvoir la formation de plaque dentaire.

4.2.4.2 Effets de la malnutrition sur le parodonte

Une diminution de la nutrition diminue l'immunité et entraîne des dommages progressifs au niveau des muqueuses, en diminuant la résistance à la colonisation et à l'infection par les pathogènes. Chez ces patients, on observe une prévalence plus élevée de micro - organismes potentiellement pathogéniques, surtout les anaérobies qui vont avoir une capacité à stimuler les défenses de l'hôte, responsables d'un breakdown au niveau parodontal.

4.2.5 Les effets du stress sur la sphère bucco-dentaire

Il paraît nécessaire d'aborder un point primordial chez les patients atteints de cancer : l'aspect psychologique. Ces maladies, par l'annonce du diagnostic, les traitements lourds et l'évolution, sont souvent angoissantes pour le patient, qui va être confronté à un haut niveau de stress, voire pour certains, un état dépressif.

La relation entre le stress et la maladie parodontale est largement démontrée, et ce lien est étroit parce qu'il y a une interaction entre le psychisme et l'immunité. Le stress peut induire des modifications du comportement. Ces modifications ont des conséquences directes et indirectes. Conséquences directes : On se néglige et on attache moins d'importance à son hygiène buccale. Il y a une augmentation de la plaque dentaire, ce qui favorise la maladie parodontale. Conséquences indirectes : L'hygiène de vie est modifiée : le tabac, la nutrition, l'état général. Le stress agit au niveau hormonal. Il influence l'hypothalamus, l'hypophyse, les cortico surrénales et finit par inhiber le système immunitaire. Les bactéries présentes en très grand nombre dans la plaque dentaire vont se multiplier plus facilement et plus rapidement, vont coloniser les tissus et créer des poches parodontales.

Les dents souffrent également du stress, on serre les dents, on grince des dents, on les use et on souffre de douleurs musculaires. Le bruxisme est très souvent le résultat de ce stress non géré ; les conséquences du bruxisme sur les dents sont multiples : usure des dents, hypersensibilité dentaire, contractures musculaires. Le bruxisme accélère la perte osseuse dans la maladie parodontale. La prise en charge de la maladie parodontale doit donc être globale avec un suivi dentaire et aussi une recherche et un traitement des éventuels facteurs favorisants psychologiques.

5 La prise en charge des manifestations bucco-dentaires des hémopathies malignes :

Des manifestations buccales liées à la maladie peuvent être observées par le chirurgien dentiste lors d'un examen clinique rigoureux, permettant parfois d'aboutir à un diagnostic précoce de l'hémopathie notamment dans le cas de cancers agressifs, ces manifestations ne sont en aucun cas pathognomoniques.

L'examen du patient doit être mené de manière méthodique avec une démarche diagnostique (confirmées par les examens complémentaires) qui se déroule de cette manière :

5.1 Anamnèse :

- **Motif de consultation du patient:** doléances,

-**Antécédents généraux médicaux du patient:** cancer antérieur, âge, traitements,

-**Antécédents dentaires, locaux:**

-**Date d'apparition de la lésion**

-**Circonstances :**(suite d'un traumatisme, blessure),

- **Evolution:** volume, ramollissement, localisation, saignement, envahissement, sensibilité,

-**Signes fonctionnels:** Douleur, dysphagie, hémorragie, sensibilité, trismus.

-**Signes généraux:** sueurs profuses nocturne mouillant le linge, fièvre nocturne supérieure à 38 degré pendant une semaine sans foyer infectieux, amaigrissement supérieur à 10% du poids initiale du sujet récent dans les 6 derniers mois, prurit.

5.2 Examen clinique :

Examen Exo-buccal:

-**État physique général et psychologique :** Certains signes peuvent traduire une hémopathie sous - jacente: pâleur faciale évoquant une anémie.

Adénopathies cervicales: en générales elles sont les plus souvent asymétrique, sans signe inflammatoire, fermes, indolores de taille variable.

Attention: Un problème dentaire n'explique pas toujours l'apparition d'une adénopathie. Il faut toujours penser à une étiologie systémique, en fonction des territoires drainés au niveau des chaînes ganglionnaires atteintes.

Examen Endo-buccal:

Inspection visuelle: état dentaire, hygiène bucco-dentaire, état du parodonte.

évaluation de l'état parodontal: sondage parodontal minutieux.

-glossite syndrome de Plummer Vinson.

La palpation : pour apprécier la consistance d'une tuméfaction (ferme, dure) d'une ulcération.

5.3 Examens complémentaires

Numération Formule Sanguine, Biopsie, Bilan de l'hémostase (TP, TCK ..) , PT, Scanner, Une radiographie rétro-alvéolaire / panoramique dentaire.

5.4 La prise en charge proprement dite :

5.4.1 Les patients traités par la radiothérapie :

Avant la radiothérapie : le moment idéal pour la prise en charge, mais les malades sont rarement reçus pendant cette période.

- 1- Bilan radio clinique, plan de traitement et la date de début de la radiothérapie.
- 2- Extraction simple et multiples, élimination des exostoses et épines irritatives osseuses.
- 3- Traitement des dents récupérables (caries superficielles, traitement endodontiques).
- 4- Préparation des gouttières pour la fluoration des dents (gel hyperfluoré : Flucaryl gel bi-fluoré 2000ppm, le soir après le brossage des dents).
- 5- Début de la radiothérapie après la cicatrisation des plaies (15jours).



Figure 1 : gel fluoré et la gouttière d'application

Au moment de la radiothérapie : Il faut surveiller la survenue des lésions aiguës en rapport avec la radiothérapie comme :

La radiomucite aiguë : des bains de bouche, alimentation tiède, antibiotique, stéroïdes topiques (budénoside, Tacrolimus Pommade, Thalidomide topique), anesthésie topique (anesthésiques locaux: lidocaïne, tétracaïne, benzocaïne en spray, gels ou bains de bouche, La lidocaïne visqueuse est la préparation la plus utilisée), l'utilisation de laser CO2 permet de diminuer la douleur.

Candidoses : antifongiques (Fungizone 5%° ; suspension buvable ou en bains de bouche (1semaine)

Ulcérations : bain de bouche, Antibiotique en cas de surinfection, Hélixalyse comprimé : 1cp / jour pendant 5 jours.

Après la radiothérapie : Les malades sont nombreux en consultation à ce stade :

- 1- Bilan clinique et radiologique
- 2- Fiche clinique (Liaison avec le médecin traitant), Dose reçue plus de Gy (30), Les médications en cours.
- 3- Motivation à l'hygiène (Risque carieux élevé), extraction des dents irrécupérables, Prise en charge parodontale complète .
- 4- Concernant les extractions : Elles sont groupées de préférence , Antibio prophylaxie à commencer la veille de l'acte , Association synergique (Amoxicilline et Métronidazole) ou Spiramycine et Métronidazole , Anesthésie avec un vasoconstricteur , Extraction atraumatique , éliminations des septas et les épines osseuses , Suture hermétique des berges de la plaies , Maintien de l'antibiothérapie jusqu'à cicatrisation des plaies 8 à 10 jours , Soins locaux , La radiothérapie sera débuté après cicatrisation (15 -20jours) car risque d'OPR, Motivation à l'hygiène et suivi régulier .

Traitement du déficit salivaire :

-Hyposalies modérées : Sulfarlem S25 avec une posologie de : 1 comprimé 3 fois par jour.

-Hyposalies sévères : salagen 5mg 1cp 3 fois par jour , arrêt progressif dès amélioration

-Asialies « Xérostomie » : salive artificielle 4 applications par jours et stimulation des glandes salivaires avec chewing gum sans sucre.

5.4.2 Les patients traités par la chimiothérapie anticancéreuse :

Avant la chimiothérapie :

- Remise en état de la cavité buccale : extractions, soins dentaires, traitement parodontale, sutures hermétique des plaies, Orientation pour chimiothérapie si début de cicatrisation des plaies.

Au cours de la chimiothérapie :

- Risque hémorragique et septique élevé: n'intervenir que « main forcée » sinon : un Pansement calmant et ATB pour les infections : attendre le retour à la normale (21jours)
- FNS : Antibio prophylaxie si neutropénie, si thrombopénie :
 - inférieur à 150000 et supérieur à 50000/mm³ : hémostase locale,
 - inférieur à 50000/mm³ : Culot plaquettaire et hémostase locale.

5.4.3 Les patients traités par biphosphanate :

Il est préférable de ne débuter le traitement par BP, si l'état clinique du patient le permet, qu'une fois la situation dentaire assainie : il faut effectuer les soins dentaires nécessaires, éliminer tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120jours).

Avant la prescription:

-Informations de patient

- Bilan odontostomatologique clinique et radiologique :

- 1- Traitement conservateur, obturations étanches.
- 2- Traitement parodontal
- 3- Extraction des racines et dents infectées.
- 4- Restauration prothétique : bords prothétiques polis, non traumatisants.
- 5- Motivation à l'hygiène et surveillance.

5.4.4 1 –patients traités par biphosphonate sans évidence d'ostéonécrose :

- Réaliser un suivi buccodentaire : celui-ci sera pratiqué par un spécialiste tous les 4 mois
- Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible de limiter les extractions aux dents sans arrêter le traitement par BP, sous anesthésie locale ou locorégionale sans vasoconstricteur.
- Sous des antibiotiques la veille de l'extraction puis jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement), régulariser la crête alvéolaire et suturer les berges de façon hermétique.
- D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour stabiliser les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2 plutôt qu'une extraction.
- D'éviter l'extraction en présence d'une dent avec une carie délabrant mais sans mobilité pathologique, en réalisant un traitement de racine (en coupant la couronne de la dent au ras de la gencive) et en reconstituant la dent avec les techniques conventionnelles en prenant la précaution de ne pas altérer les tissus environnants
- Prothèse non traumatisantes à des bases souples, protection de l'os exposé.
- De contre indiquer les traitements parodontaux chirurgicaux.
- De contre indiquer l'implantologie, en revanche la présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ONM, ils doivent être conservés
- Reprise des BPS 1mois et demi après avulsion (cicatrisation) concertation avec le médecin prescripteur.

5.4.5 Patients atteints d'une ostéonécrose avérée :

- Réaliser un bilan radiologique (panoramique dentaire à afin d'apprécier l'importance de la nécrose.
- Eviter tout geste chirurgicale.
- Traiter médicalement la douleur.
- Poursuivre une hygiène buccodentaire stricte.
- Des rinçages quotidiens à l'aide d'une solution antiseptique.
- Les traitements chirurgicaux ne doivent s'envisager qu'à minima.

Ostéonécrose de la mâchoire



Arrêt des BPS à discuter : bénéfique /risque



La prise en charge en hospitalier :

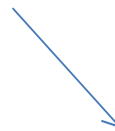
- ATBthérapie large spectre : amoxicilline , acide clavulanique , pristinamycine
- hygiène buccale, bb , sérum bicarbonaté , antalgique , antifongique si mycose associée



ONM+DOULEUR+SEQUESTRE CLINIQUE
OU RADIOLOGIQUE



-Surveillance



- Curetage osseuse
- Séquestrectomie
- Régularisation osseuse
- Suture hermétique
- Antibiothérapie de Couverture jusqu'au La cicatrisation



Figure 2 : ostéonécrose extensive au niveau du maxillaire droit avec un large séquestre



Figure 2 Clinical view of the same patient.



Figure 4 Intraoperative margins were clinically depressed by the apparatus a bleeding bone; all loose margins that were smoothed off.



Figure 5 Surgery consisted of resection of all infected and necrotic bone.



Figure 3 : chirurgie lors d'une ostéonécrose avec résection osseuse

5.5 La prise en charge d'autres manifestations buccales :

5.5.1 Gingivorragies :

La mise en place d'une hygiène bucco-dentaire efficace est essentielle pour diminuer les causes locales d'inflammation. Une brosse à dent à poils très souples doit être privilégiée pour ne pas traumatiser davantage les tissus. En cas de gingivorragies trop prononcées, la prescription d'un bain de bouche à base de Chlorhexidine peut remplacer temporairement le brossage et des anti-fibrinolytiques (Exacyl, Capramol) peuvent être appliqués à l'aide d'une compresse.

5.5.2 Hypertrophie gingivale :

Il convient de mettre en place une hygiène bucco-dentaire adaptée afin de ne pas favoriser le développement d'une inflammation sur le tissu hypertrophique ou hyperplasique. La cause n'étant pas inflammatoire mais liée à l'hémopathie, le traitement de celle-ci suffit en général à retrouver un état parodontal sain sans avoir recours à une ablation gingivale. Les traitements parodontaux (détartrage, surfaçage) ne seront menés qu'après l'obtention d'une bonne hygiène bucco-dentaire et si les conditions hématologiques le permettent.

5.5.3 Gingivite ulcéro-nécrotique :

Le chirurgien-dentiste doit associer à un détartrage sus-gingival sous anesthésie locale la mise en place d'une antibiothérapie au métronidazole dans un premier temps. Il est essentiel de revoir le patient rapidement une fois la phase algique terminée pour procéder à un détartrage supra et sous-gingival permettant d'éliminer efficacement les bactéries.

5.5.4 Sarcome myéloïde :

Le stomatologue doit réaliser une biopsie afin de déterminer la nature de l'infiltration tumorale puis un traitement antinéoplasique sera mis en place.

5.5.5 Trismus :

Le chirurgien-dentiste doit réaliser un traitement étiologique grâce à des décontractants musculaires et à de la kinésithérapie.

5.6 Surveillance et maintenance parodontale

Une maintenance régulière, avec un détartrage de routine tous les 6 mois est idéale surtout dans le cas des patients sous biphosphonates, pour prévenir l'éventuelle survenue d'une OCN. Dans le cas d'une extraction, un protocole particulier doit être appliqué:

-extraction la plus atraumatique possible

-éviter les vasoconstricteurs,

-régularisation de la crête osseuse,

-utilisation d'antiseptiques (chlorexidine) en per et post op,

-réalisation d'un lambeau d'épaisseur partielle si nécessaire, pour refermer de manière hermétique le site d'extraction et sutures étanches,

-une couverture antibiotique à large spectre (par exemple à base d'amoxicilline et d'acide

clavulanique comme l'Augmentin®) est prescrite (de J-1 jusqu'à la cicatrisation complète), maintien du traitement par biphosphonates.

Dans certains cas, des patients présentant une parodontite chronique n'ont pas pu bénéficier d'une remise en état parodontal, par faute de temps (urgence d'instaurer le traitement) ou par défaut de diagnostic (signes cliniques frustes sous chimiothérapie). Chez ces patients, on peut observer une progression des lésions parodontales, avec des phases d'exacerbations aiguës sous forme d'abcès.

Une prise en charge parodontale sera donc à effectuer avec:

Un traitement initial : initiation au contrôle de plaque, détartrage, surfaçage, extraction des dents trop atteintes, associé ou non à une prise d'antibiotiques comme le métronidazole (en cas d'abcès associés)

– suivi ou non d'une chirurgie parodontale en cas de poches parodontales résiduelles.

Une fois les valeurs sanguines revenues à la normale (plaquettes, neutrophiles,..), il n'y a pas de contre indications à la chirurgie parodontale, sauf pour les biphosphonates, où la contre indication est absolue.

Chez les patients greffés, avec d'autres médicaments associés à la ciclosporine, une antibioprophylaxie du risque infectieux doit être envisagée éventuellement, suivie d'une antibiothérapie, sur une semaine par exemple en cas de pose d'implants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles –CHRU de NANCY , Dr I.THAON –Dr E. PENVEN
- [2]livre d'hématologie adulte et pédiatrique onco-hématologique 5eme édition par Emmanuel Bachy , Roch houât , Arthur Dony
- [3] Centre de Consultations de Pathologies Professionnelles –CHRU de NANCY « séminaire »
- [3*] Le livre d'interne 3eme édition par Bruno Vart page 162.
- [4]Fialkow, P. J., Jacobson, R. J., and Papayannopoulou, T. (1977). Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *The American journal of medicine* 63, 125-130.
- [5]Calabretta, B., and Perrotti, D. (2004). The biology of CML blast crisis. *Blood* 103, 4010- 4022.
- [6]Faderl, S., Talpaz, M., Estrov, Z., O'Brien, S., Kurzrock, R., and Kantarjian, H. M. (1999). The biology of chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 341, 164- 172.
- [7]-. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol.* 2005; 42(4):206-20.
- [8]Roche-Lestienne C, Andrieux J. Cytogenetics and molecular genetics in myelofibrosis with myeloid metaplasia and polycythemia Vera. *Pathol Biol.* 2007; 55(1): 49-55.
- [9]Landolfi R, Nicolazzi MA, Porfidia A, Di Gennaro L. Polycythemia vera. *Intern Med Emerg.* 2010; 5(5) :375-84.
- [10]Stuart BJ, Viera AJ. Polycythemia vera. *Am Fam Physician.* 2004; 69(9):2139- 44.
- [11]el Kassab, N., Hetet, G., Li, Y., Brière, J., and Grandchamp, B. (1995). Clonal analysis of haemopoietic cells in essential thrombocythaemia. *Br. J. Haematol.* 90, 131–137.
- [12]Michiels, J.J., and Juvonen, E. (1997). Proposal for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera by the Thrombocythemia Vera Study Group. *Semin. Thromb. Hemost.* 23, 339–347
- [13] (Tefferi, A. (2008). The history of myeloproliferative disorders : before and after Dameshek. *Leukemia* , 22(1), 3-13.)
- [14] (Beer, P. A., Delhommeau, F.,LeCouédic, J. P., Dawson, M. A., Chen, E.,Bareford, D., et Vainchenker, W. (2010). Two routes to leukemic transformation after a JAK2 mutation-positive myeloproliferative neoplasm. *Blood*, 115(14), 2891-2900.)
- [15] Ifrah N, Cahn J-Y, Société française d'hématologie. *Hématologie*. Issy-les Moulineaux: Elsevier Elibrary; 2014.
- [16] (4) X. Troussard *Immunoanalyse et Biologie Spécialisée* 2007 ; 22 (5), 313-318.

- [17] (5) Brousse N, Vasiliu V, Michon J, Canioni D. Lymphomes non hodgkiniens de l'enfant. Ann Pathol. 2008 ; 24(6):574–86.
- [18] Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)
- [19] Ali Mohammed : Manifestations buccales des hémopathies: diagnostic précoce [en ligne]. Thèse de chirurgie dentaire. Université de Nantes 2011. Disponibles sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=8acfa780-e40c-45e8-8ac8-b6993b09901d> (consulté le 10 octobre 2012)
- [20] Bernard J., Levy JP, Vavet : Hématologie. Paris : Masson : 1996 : 7-22
- [21] Bouziane A., Benrachadi L. Maladie hématologiques : manifestations parodontales et prise en charge. Rev -Odontostomatol, 2002 ; 21 : 299-320.
- [22] Chauvergne J, Hoerni B. Chimiothérapie anticancéreuse. Paris : Masson, 1998.
- [23] Braun E, Iacono VJ. Biphosphonates : case report of nonsurgical periodontal therapy and osteochemonecrosis. Int J Periodontics Restorative Dent., 2006 ; 26(4) : 315-319
- [24] SCUOCH, Mathilde ; Hémopathies malignes de l'adulte et cavité buccale
- [25] Silva et al., « Oral manifestations ».
- [26] Gleeson, « Spontaneous gingival haemorrhage ».
- [27] Hasan, Khan, et Reddy, « Leukemic gingival enlargement : report of a rare case with review of literature ».
- [28] Dreizen et al., « Malignant gingival and skin "infiltrates" in adult leukemia ».
- [29] Bergmann, Philipsen, et Ellegaard, « Isolated gingival relapse in acute myeloid leukaemia ».
- [30] Porter, S. R. Gingival and periodontal aspects of diseases of the blood and blood-forming organs and malignancy. Periodontol 2000. 1998; 18: 102-110.
- [31] Sethi et al., « An unusual case of burkitt's lymphoma presenting as a gingival enlargement ».
- [32] Piatelli et al., « Primary non-hodgkin's lymphoma of the mandible : a case report ».
- [33] Source : Piatelli et al., « Primary non-hodgkin's lymphoma of the mandible : a case report », 1997.
- [34] [Oral non-squamous malignant tumors; diagnosis and treatment](#) January 20 [Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal](#) 12(7):E486-91 Source [PubMed](#)
- [35] Ardekian et al., « Burkitt's lymphoma of the oral cavity in Israel ».
- [36] Lee et al., « Acute myeloid leukemia presenting as obstructive jaundice caused by granulocytic sarcoma ».
- [37] « Burkitt's lymphoma presenting with jaw lesions », 2000.
- [38] Tsui, Wong, et Lam, « Burkitt's lymphoma presenting as mandibular swelling : report of a case and review of publications ».
- [38] Source : Forman et Wesson, « Hodgkin's disease of the mandible », 1970.
- [39] Cohen, Bender, et Struthers, « Hodgkin's disease of the jaws. Review of the literature and report of a case ».

[40] Tsui, Wong, et Lam, « Burkitt's lymphoma presenting as mandibular swelling : report of a case and review of publications ».

-[41]Mohamed Ali, Manifestations buccales des hémopathies : diagnostic précoce. Thèse d'exercice : chirurgie dentaire : 2011, Université de Nantes.

-[42]Aquilina-Arnold J, Grater-Nacamura C- La chimiothérapie : considération pour les hygiénistes dentaires ; juil. 2008.

-[43]Chauvergne J, Herni B- La chimiothérapie anticancéreuse; 1979.

-[44]Eyimi Abessolo FG. Complications buccales chimio-induites chez les patients traités pour cancer à l'Hôpital Général de Yaoundé; juin 2014.

-[45]Livre de pathologie bucco-dentaire: Tous Les Cours Pathologie Bucco-dentaire Alger. Université Virtuelle Algérienne www.univerta.com ; 2008/2009.

[46]Dr paul mattout- Le traitement anti-cancéreux et ses incidences buccales

[47]Terrier Dumas L- Les séquelles bucco-dentaire des traitements anticancéreux , rôle du chirurgien dentiste, conduite à tenir et prévention. Lyon: Université Claude Bernard Lyon I

[48]Institut national du cancer : Effets secondaires de la chimiothérapie.

[49]site :www.vulgaris.medical.com/encyclopedie-medecale/parodontopathie

[50]MOEHREL Bethsabée – Manifestations parodontales des hémopathies malignes lymphoïdes et leur prise en charge.Nancy, 2013:230p.:57 ill.Th d'exercice:Chir.Dent:Nancy:2013

[51]RABAH NEDIR, CLAUDINE HELG,MARK BISCHOF et JACKY SAMSON- Manifestations stomatologiques de la GVHD et leurs traitements ; Division de Stomatologie et Chirurgie Orale,Ecole de Médecine Dentaire de Genève ; Division d'Oncologie, Hôpital Cantonal de Genève

[52]BENARD Meryl – Evaluation du stress et de l'anxiété comme facteur de risque de la santé bucco-dentaire.Nancy : 2013 – 115 pages – 16 figures – 8 tableaux – 124 références.Th. Chir.-Dent. : 2013

[53]López Begonya Chaveli , Carmen Gavalda Esteve, Ma Gracia Sarrión Pérez. .

[54]Dental treatment considerations in the chemotherapy patient.

[55]Bercy, Tennenbaum. Parodontologie du diagnostic à la pratique. page 199 Paris : De Boeck Université, 1996 J Clin Exp Dent. 2011;

[56]Dr Aissaoui , cours de 4eme année : l'examen clinique 2018/2019.

[57] «3 Professeur Boukais .H , cour de 4eme année : la prise en charge bucco dentaire des patients sous radiothérapie,chimiothérapie et biphosphanates 2018/2019.

[58]Dr Boulmerka , cours 4eme année : les bi phosphanates 2019/2020.

