

UNIVERSITÉ TOULOUSE III- PAUL SABATIER
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2018

2018 TOU3 3011

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement
par

Joséphine QUARANTA

le 22 FEVRIER 2018

LES TRAITEMENTS INNOVANTS DES MUCITES ORALES
CHIMIO INDUITES CHEZ L'ENFANT ATTEINT DE
LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE

Directeur de thèse : Dr Marie-Cécile VALERA

JURY

Président :

Pr Frédéric VAYSSE

1er Assesseur :

Dr Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

2ème Assesseur :

Dr Marie GURGEL-GEORGELIN

3ème Assesseur :

Dr Marie-Cécile VALERA



Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

Mr Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONJOT

CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN

Mr Franck DIEMER

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Muriel VERDAGUER

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE +

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

➔ ÉMÉRITAT

Mr Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

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

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr. VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme NOIRRI-ESCLASSAN, Mme VALERA, Mr. MARTY

Assistants : Mme DARIES, Mme BROUTIN

Adjoint d'Enseignement : Mr. DOMINE, Mme BROUTIN, Mme GUY-VERGER

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL, Mr. ROTENBERG,

Assistants : Mme YAN-VERGNES

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mr. HAMEL)

Professeurs d'Université : Mr. SIXOU, Mme NABET, Mr. HAMEL

Maître de Conférences : Mr. VERGNES,

Assistant: Mr. ROSENZWEIG,

Adjoints d'Enseignement : Mr. DURAND, Mlle. BARON

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (Mr. COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mr. BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN
 Maître de Conférences Associée : Mme VINEL
 Assistants : Mr. RIMBERT, Mr. ANDUZE-ACHER
 Adjoints d'Enseignement : Mr. CALVO, Mr. LAFFORGUE, Mr. SANCIER, Mr. BARRE, Mme KADDECH

CHIRURGIE ORALE

Maîtres de Conférences : Mr. CAMPAN, Mr. COURTOIS, Mme COUSTY
 Assistants : Mme COSTA-MENDES, Mr. BENAT
 Assistante Associée : Mme GEORG,
 Adjoints d'Enseignement : Mr. FAUXPOINT, Mr. L'HOMME, Mme LABADIE, Mr. RAYNALDI, Mr MINTY

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : Mr. KEMOUN
 Maîtres de Conférences : Mr. POULET, Mr BLASCO-BAQUE
 Assistants : Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE, Mr. TRIGALOU, Mme TIMOFEEVA
 Adjoints d'Enseignement : Mr. PUISSOCHET, Mr. FRANC

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (Mr ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : Mr. DIEMER
 Maîtres de Conférences : Mr. GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE
 Assistants : Mr. BONIN, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN, Mme PECQUEUR, Mr. DUCASSE, Mr FISSE
 Adjoints d'Enseignement : Mr. BALGUERIE, Mr. MALLET, Mme FOURNIER

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : Mr. ARMAND, Mr. POMAR
 Maîtres de Conférences : Mr. CHAMPION, Mr. ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr. DESTRUHAUT
 Assistants : Mr. EMONET-DENAND, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mr. LEMAGNER, Mr. HENNEQUIN
 Adjoints d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA Mme. LACOSTE-FERRE
 Mr. POGÉANT, Mr. GINESTE, Mr. CHAMPION, Mr. LE GAC, Mr. GAYRARD, Mr.
 COMBADAZOU, Mr ARCAUTE, Mme DE BATAILLE

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme JONJOT, Mr. NASR, Mr. MONSARRAT
 Assistants : Mr. CANCEILL, Mme. GARNIER, Mr. OSTROWSKI
 Adjoints d'Enseignement : Mr. AHMED, Mme MAGNE, Mr. VERGÉ, Mme BOUSQUET

Mise à jour pour le 10 janvier 2018

A mes parents, qui m'ont permis de réussir, grâce à leur amour et leur présence. Je vous remercie pour tout.

A mes sœurs adorées, Diane et Hortense, que j'aime par-dessus tout.

A ma cousine, Clotilde, pour sa douceur et sa gentillesse, qui m'a beaucoup apporté tout au long de mes études.

A Thibaud, pour son humour et qui m'a toujours bien conseillée.

A mes grands-parents, qui m'ont toujours soutenue et choyée.

A Célia, que j'ai connue dès le début de mes études dans les circonstances les moins drôles de notre vie...et pourtant ! 7 ans déjà, où nous avons partagé de si bons moments, qu'il n'y aurait pas assez de lignes pour le dire ! Je te remercie pour ton soutien sans faille et pour ton amitié inconditionnelle.

A Solène, ma plus grande amie de dentaire, avec qui j'ai partagé de magnifiques voyages, de grands fou rires, d'innombrables mascarades et de mémorables soirées, et cela n'est pas prêt de s'arrêter ! Je te remercie pour ton éternelle bonne humeur, et ton amitié indéfectible.

A Claire, surtout à ces moments passés ensemble lors de nos remplacements, avec tellement de rigolades et de soirées inoubliables. Tu es une véritable amie, ne change rien.

A Constance, sans qui ma 6^{ème} année n'aurait pas été si géniale ! Ta gentillesse et ta simplicité ont fait, que je t'ai adorée immédiatement, et ce, pour longtemps encore !

A Tom, mon binôme de clinique et, à présent, mon binôme dans la vie. Merci de toujours m'encourager, de me soutenir et de vouloir le meilleur pour moi.

Au Dr Valéra, pour son aide précieuse, sa disponibilité et sa bienveillance. Je vous remercie de tout cœur de m'avoir épaulée pendant toute la préparation de ma thèse.

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Frédéric VAYSSE,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Chef du service d'odontologie
- Chef adjoint du pôle CVR
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

*Je vous remercie de nous faire l'honneur d'être le président du jury.
Merci aussi pour votre enseignement durant mes années universitaires qui ont enrichi ma formation en odontologie.
Veuillez trouver dans ce travail, toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

- Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Ancienne Interne des Hôpitaux
- Docteur de l'Université Paul Sabatier
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Je vous remercie pour votre participation dans ce travail à travers vos articles, et d'avoir accepté d'être présente en tant que jury de thèse.

Je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Veillez accepter dans ce travail toute ma reconnaissance et ma gratitude.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Marie GURGEL-GEORGELIN,

- Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Maîtrise des Sciences Biologiques et Médicales
- D.E.A MASS Lyon III
- Ancienne Interne des Hôpitaux
- Doctorat d'Université – Université d'Auvergne-Clermont

Je vous remercie d'avoir accepté spontanément d'être mon jury de thèse. Votre gentillesse, votre rigueur et votre disponibilité au sein de l'hôpital durant toutes ces années m'ont permis de progresser et je vous en remercie. Veuillez accepter dans ce travail mon profond respect et toute ma reconnaissance.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Marie-Cécile VALERA,

- Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Docteur de l'Université Paul Sabatier – Spécialité : Physiopathologie cellulaire, moléculaire et intégrée.
- Master 2 recherche, mention Physiologie cellulaire intégrée
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ce travail, et de m'avoir guidée dans la démarche et dans la réflexion à mener.

Votre savoir-faire et votre dynamisme m'ont permis de trouver un très grand intérêt à l'odontologie pédiatrique au sein de l'hôpital.

Votre collaboration a été très précieuse et m'a permis d'aborder sereinement la réalisation de ma thèse.

Veillez trouver dans ce travail toute ma gratitude, et mon profond respect.

Table des matières

INTRODUCTION.....	11
PARTIE I.....	12
I LA LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE.....	13
1.1 Généralités	13
1.2 Prise en charge thérapeutique chez l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique	14
1.3 Manifestations buccales liées à la chimiothérapie	16
PARTIE II.....	18
II LES MUCITES	19
2.1 Généralités sur les mucites.....	19
2.2 Physiopathologie	21
2.3 Les différentes phases de l'initiation à la cicatrisation	22
2.3.1 Initiation.....	22
2.3.2 Potentialisation et production de médiateurs actifs	22
2.3.3 Signal et amplification.....	23
2.3.4 Ulcération.....	23
2.3.5 Cicatrisation	23
2.4 Les signes cliniques	24
2.5 Evaluation de la sévérité de la mucite	25
2.6 Outils d'évaluation de la douleur chez l'enfant.....	27
2.6.1 Auto-évaluation.....	27
2.6.2. Hétéro-évaluation	28
PARTIE III.....	31
III.PRISE EN CHARGE DES MUCITES ORALES CHIMIO INDUITES CHEZ L'ENFANT ATTEINT DE LEUCEMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE	32
3.1 Classique	32
3.1.1 Hygiène buccale et alimentaire.....	32
3.1.2 Traitements adjuvants	33
3.1.3 Cryothérapie endo-buccale.....	35
3.1.4 Analgésiques	37
3.1.5 Antiseptiques locaux	38
3.1.6 Corticoïdes	40
3.1.7 Traitement des infections opportunistes.....	41
3.1.8 Anesthésiques locaux.....	42
3.2 Laser de basse fréquence	44
3.3 Nouvelles thérapeutiques.....	50
3.3.1 Palifermine	50
3.3.2 Amifostine.....	52
3.3.3 Facteurs de croissance GM-CSF	53
PARTIE IV	54
IV AUTOUR D'UN CAS CLINIQUE.....	55
CONCLUSION	58
TABLE DES ILLUSTRATIONS	58
BIBLIOGRAPHIE.....	60

INTRODUCTION

La prise en charge bucco-dentaire des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique se fait la plupart du temps dans un cadre hospitalier. Cette population s'expose à des effets indésirables bucco-dentaires liés à la maladie et ses traitements, et cela nécessite l'intervention du chirurgien-dentiste afin d'atténuer les conséquences néfastes dont ils sont responsables.

Les mucites orales chimio-induites sont les manifestations buccales les plus fréquentes chez l'enfant subissant un traitement de chimiothérapie. Elles engendrent une diminution de la qualité de vie de ces patients pédiatriques et nécessitent la mise en œuvre d'une prise en charge pluridisciplinaire.

Nous commencerons par définir ce qu'est la leucémie aigüe lymphoblastique avant d'évoquer la mucite orale chez l'enfant. Nous aborderons par la suite les différentes thérapeutiques en déterminant quelles sont les nouvelles avancées concernant la prise en charge.

PARTIE I

I LA LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE

1.1 Généralités

1750 nouveaux cas de cancer sont détectés chaque année chez l'enfant. (1)

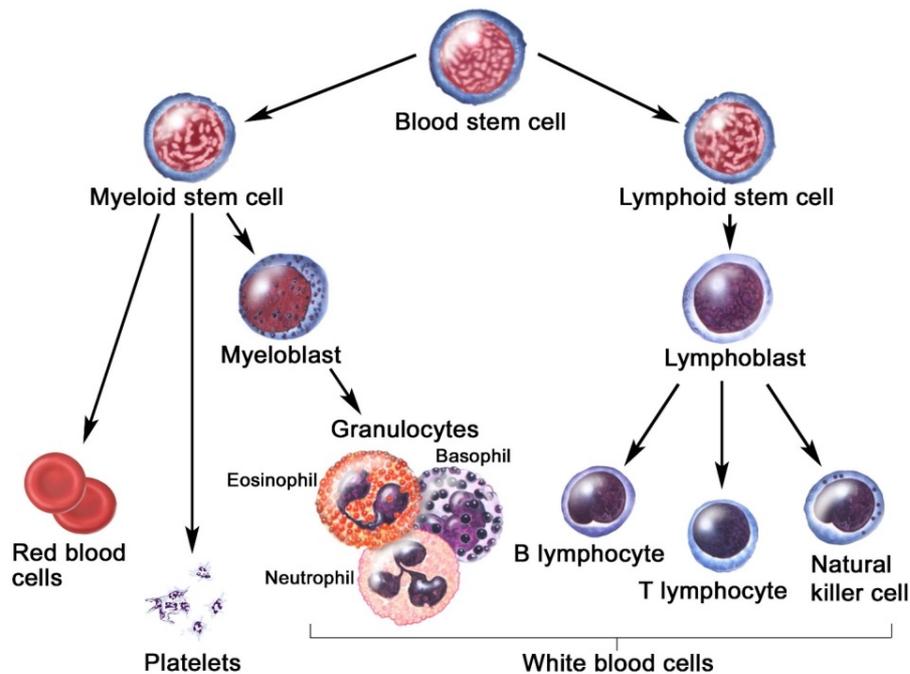
La leucémie représente la première cause avec 28% des cas, suivie des tumeurs du système nerveux central à 25% et des lymphomes à 11%.

Les leucémies aiguës sont causées par des proliférations monoclonales de précurseurs hématopoïétiques, bloqués à un stade précoce de leur maturation. (2)

En effet, le développement des cellules sanguines est classé en deux lignées selon la cellule souche sanguine de départ : la cellule souche lymphoïde et la cellule souche myéloïde.

La lignée lymphoïde aboutit aux lymphocytes B, T et aux cellules Natural Killer appartenant aux globules blancs. La lignée myéloïde quant à elle, est à l'origine des globules rouges, des plaquettes et des globules blancs : granulocytes et monocytes.

La prolifération maligne des cellules souches lymphoïdes et myéloïdes entraînent l'accumulation de lymphoblastes et de myéloblastes dans la moelle osseuse, le sang et les organes. (Figure 1)



© 2007 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Figure 1: Maturation des lignées lymphoïde et myéloïde(1)

L'enfant leucémique est touché à 75% par la leucémie aigüe lymphoblastique. (1)(2)

La tranche d'âge la plus concernée est 1-4 ans avec 97 cas chez les garçons et 78 cas chez les filles c'est-à-dire 175 cas de leucémie aigüe lymphoblastique sur 205 cas de leucémies confondues par an, suivie des 5-9 ans. (1)

La leucémie aigüe myéloblastique représente 23 cas sur 205 chez les 1-4 ans comparée à la leucémie myéloïde chronique qui elle est inférieure à 2 cas sur 205, toujours dans la même tranche d'âge.

Les leucémies aigües lymphoblastiques diffèrent également selon la cellule atteinte : cellule B ou T ou Natural Killer.

Il y a une prépondérance du type B à 80-85% chez l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique. D'après l'étude de la distribution de cette leucémie aigüe lymphoblastique de type B, le sex-ratio est de 1,2 garçon pour 1 fille à partir de 2 ans, le pic maximum de l'atteinte étant situé à 2 ans. (1)

La leucémie aigüe lymphoblastique de type T représente seulement 15% des atteintes chez l'enfant (2)

1.2 Prise en charge thérapeutique chez l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique

La prise en charge thérapeutique chez l'enfant consiste très fréquemment en une chimiothérapie, dans de rares cas en une radiothérapie, ou en une greffe de moelle osseuse dans le cas de leucémie particulièrement agressive. (3)(4)

Le traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant est basé sur une poly chimiothérapie (association de plusieurs chimiothérapies), intensive, d'une durée de 6 à 12 mois en fonction des facteurs pronostiques. (5)

A l'origine, les traitements anticancéreux ont été découverts de manière fortuite, avec, comme premiers agents, les moutardes azotées ou l'actinomycine D. L'identification des agents anticancéreux s'est faite par rapport à leur toxicité médullaire entraînant une activité anti proliférative. A contrario, d'autres agents ont été découverts de manière plus rationnelle comme le 5-fluoro-uracile, conçu pour empêcher le fonctionnement de la thymidylate synthétase, l'enzyme responsable de la synthèse d'ADN. (6)

La plupart des agents anti-cancéreux inhibent des enzymes nécessaires à la synthèse de l'ADN. Les molécules anti-cancéreuses bloquent la cellule en phase M. Les agents

alkylants, le cisplatine, la bléomycine, agissent durant l'ensemble des phases du cycle. Les agents cycle-dépendants sont des molécules qui interagissent de façon covalente avec l'ADN, alors que les molécules phase-dépendantes interagissent avec les enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN. L'activité de ces agents phase-dépendants est augmentée par la durée d'administration de la molécule. L'inhibition durable des enzymes responsables de la synthèse d'ADN est à l'origine d'une cytotoxicité accrue. En effet, ces molécules ne sont pas dirigées sur une cible spécifique de la cellule cancéreuse ; elles fonctionnent sur le principe de différence entre la cinétique de croissance des cellules malignes et celle des cellules bénignes. (3) Les cellules cancéreuses, croissent rapidement et sont sensibles aux molécules toxiques dirigées contre elles. L'effet moindre mais également présent sur les cellules normales, entraîne des effets secondaires délétères tels que les mucites orales.

Les différentes phases du traitement de chimiothérapie se succèdent :

-La pré phase ou induction, constitue la première partie du traitement. Elle est composée de corticoïdes, pour tester la sensibilité des lymphoblastes à la corticothérapie (évaluation du nombre de globules blancs dans la prise de sang au 8ème jour du traitement) ainsi que de trois molécules anti-tumorales : vincristine, daunorubicine, et asparaginase. Dans 98% des cas, ce traitement permet une rémission complète c'est-à-dire qu'il y a moins de 5% de cellules anormales sur le myélogramme. (5)(7)

-La consolidation de la rémission a une durée de 4 à 8 mois et pourra être réalisée en hospitalisation de jour.

-Une thérapeutique d'entretien sera nécessaire pendant 2 à 3 années. Elle est composée de methotrexate et de mercaptopurine par voie orale.

A l'issue de ces trois phases, une surveillance de 5 années permettra de dépister toute éventuelle rechute.

Le dernier risque possible causé par la leucémie aigüe lymphoblastique est l'atteinte du système nerveux central par les cellules leucémiques. La prévention de l'atteinte neuroméningée fait donc partie du traitement.

1.3 Manifestations buccales liées à la chimiothérapie

La chimiothérapie, qui permet certes de réduire la prolifération des cellules malignes par cytotoxicité, entraîne aussi une altération des cellules hématopoïétiques saines. (8) Cet aspect négatif inévitable est la cause d'une immunosuppression aboutissant à des effets indésirables tels que les manifestations orales chez l'enfant. (9)

Les complications orales les plus fréquentes sont les gingivites, les ulcérations, les mucites, l'altération du goût, la xérostomie ou encore les infections opportunistes. D'après une étude menée sur des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique, les manifestations orales les plus présentes sont la gingivite à 91,48 %, la carie à 81,63% et les mucites à 38,77%. (10) La prévalence de la candidose est à 6,12%. La mauvaise hygiène orale ainsi que la leucémie aigüe lymphoblastique sont des facteurs de risques qui privilégient le développement de gingivites et de candidoses. (2) (10) Ces manifestations peuvent causer l'augmentation de la mortalité et morbidité chez l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique. (9)

La gingivite, qui se présente par des saignements spontanés ou dus au brossage, est courante chez les patients recevant une chimiothérapie. (2) Elle est causée par un nombre déficient de plaquettes et de globules blancs, ce qui entraîne une baisse des défenses immunitaires et aboutit à ce phénomène.

La candidose est l'infection opportuniste principale chez les enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique, causée généralement par la prolifération excessive de la levure *Candida* dans la cavité orale. (2)(20) Elle peut se manifester par des taches blanches adhérentes sur la muqueuse buccale qui peuvent devenir, dans certains cas, des zones érodées d'aspect érythémateux. La candidose pseudo-membraneuse aigüe a l'apparence du lait caillé et lors du raclage, laisse apparaître des lésions hémorragiques.

Mais d'autres infections opportunistes sont observées chez les enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique. (2)(4) Les plus répandues sont l'Herpès Simplex virus (HSV), le virus Varicelle-Zona (VZV), le Cytomégalovirus (CMV) et le virus Epstein Barr (EBV).

D'autre part, l'altération du goût est présente chez les patients suivis par chimiothérapie mais reste transitoire car les bourgeons salivaires se régénèrent une fois la phase de

traitement terminée. Cependant, un mauvais goût résultant de la diffusion du médicament dans la cavité buccale appelé « phénomène de goût veineux », est plus souvent décrit.

La xérostomie est aussi un phénomène lié à la chimiothérapie. L'enfant présente une diminution de la salive le temps du traitement. A la fin de la thérapeutique, la xérostomie cesse dans les 2 à 8 semaines.

Cela provoque une difficulté à manger et à avaler ainsi que le développement de caries car la salive ne joue plus son rôle principal. La modification de son ph c'est-à-dire de sa qualité, mais également la diminution de sa quantité, en est la raison première. (8)

La mucite reste toutefois la complication la plus fréquente au cours des traitements de chimiothérapie. (11) Nous nous intéresserons principalement à ce phénomène qui sera étudié dans la partie suivante.

PARTIE II

II LES MUCITES

2.1 Généralités sur les mucites

Les mucites sont des manifestations inflammatoires qui résultent de la toxicité des traitements anticancéreux tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou les thérapies ciblées. (4)(11)(12)(13)(14)(15)

Chez l'enfant, la thérapie ciblée n'est pas encore utilisée mais pourrait le devenir pour des leucémies rares et sévères telle que la leucémie aigüe mégacaryoblastique. Cette thérapeutique bloque l'activité d'une protéine délétère, responsable des leucémies les plus graves, dont le pronostic de guérison reste, à ce jour, très faible. (16)

Les mucites radio-induites surviennent généralement après l'utilisation d'une dose de 15 Gy. Elles aboutissent à une ulcération des membranes après 30 Gy et leur sévérité augmente de façon croissante au fur et à mesure des cycles de radiothérapie. Ces signes et symptômes cliniques persistent 3 à 4 semaines après l'arrêt de la radiothérapie. (17) Toutefois, la mucite radio-induite est moins fréquente que la mucite chimio-induite chez l'enfant puisque le traitement de radiothérapie chez le patient pédiatrique n'est que rarement administré. En effet, la radiothérapie peut causer de graves séquelles et sera utilisée uniquement chez le patient de plus de 4 ans présentant une atteinte du système nerveux central par les cellules leucémiques ou chez l'enfant nécessitant une greffe de cellules souches. (7)

Les mucites chimio-induites sont des inflammations de la muqueuse laissant apparaître un érythème puis des ulcérations irrégulières de grande taille pouvant s'étendre et se surinfecter. (3)(18) L'apparition de ce phénomène indésirable se situe 3 à 5 jours après le début de la chimiothérapie et disparaît 2 à 3 semaines après. C'est la récurrence du traitement de chimiothérapie qui augmente le risque de développer des mucites orales chez l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique. (17) En effet, le risque de récurrence est multiplié par 4 lors du deuxième cycle de chimiothérapie si l'enfant a développé une mucite lors du premier cycle de traitement. (19)

Ces lésions se situent sur la muqueuse buccale non kératinisée, qui comprend, la face interne des joues, le plancher buccal, la face ventrale de la langue, le palais mou, les lèvres mais aussi le pharynx et le système digestif. (4)

Le développement de ces complications orales va dépendre de plusieurs facteurs liés à la thérapeutique ainsi qu'aux caractéristiques spécifiques du patient. L'incidence est fonction de plusieurs facteurs de risques indépendants et statistiquement significatifs (20)(21) :

- Nombre de cycles de chimiothérapie (p=0,001)
- Une tumeur de type hématologique (p=0,02)
- Le sexe féminin (p=0.003)
- L'âge extrême (p=0.05)
- Les différents traitements anti-cancéreux tels que :
 1. Anthracyclines (p=0.001)
 2. Vinca alcaloïdes (p=0.001) (Les alcaloïdes de la pervenche sont généralement utilisés dans les traitements anticancéreux et interviennent en empêchant la formation du fuseau chromatique qui permet la séparation des chromosomes au cours de la mitose. Ainsi, les cellules restent bloquées au stade de la mitose et ne peuvent pas se diviser)
 3. Cyclophosphamide (p=0.001) (C'est un immunodépresseur, utilisé dans la leucémie aigüe lymphoblastique)
 4. Fludaramide (p=0,01)
- Xérostomie de base (OR=10,0)
- Xérostomie pendant la chimiothérapie (OR=4.5)
- Neutropénie (p<0.05) (OR=3.9)
- Voies d'administration cytotoxiques
- Faible indice de masse corporelle associé à une augmentation du risque (OR=0.92)
- Profil allélique induisant l'expression variable de gènes pro et antiapoptotiques

Ces facteurs expliquent que l'incidence des mucites orales chez l'enfant est très importante : entre 10 et 90% selon les études. (3)

2.2 Physiopathologie

Les mucites chimio induites sont provoquées par l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent, entraînant la formation d'une ulcération, résultant de deux types d'agressions (20) :

- Par action directe des agents cytotoxiques de la chimiothérapie
- Par action indirecte causée par le phénomène inflammatoire local majoré par une neutropénie et par la présence d'infections locales virales, fongiques et bactériennes.

Dans un état physiologique, les kératinocytes sont constitués d'un cytoplasme possédant des filaments de cytokératine, ainsi que des protéines de soutien de type profilagrine ou involucrine et des précurseurs. C'est cet ensemble qui est responsable de l'épaisseur et de la résistance mécanique de la muqueuse.

Dans le cadre pathologique, les agents cytotoxiques bloquent la différenciation des kératinocytes vers le phénotype final et entraîne une diminution de l'épaisseur ainsi que l'apparition d'ulcérations (pertes de substances profondes atteignant le chorion) sur la muqueuse. (20)

La phase de cicatrisation de l'ulcération se traduit par l'apparition d'un infiltrat de cellules inflammatoires, avec exsudat interstitiel, fibrine et débris cellulaires. Cela va former une pseudomembrane de couleur blanchâtre ou opalescente lorsqu'elle est hydratée par la salive. En revanche, la présence d'une infection en surface donnera une coloration davantage verdâtre.

Le turn-over des cellules entraîne une ré-épithélialisation et la résolution de l'ulcère ; mais, s'il existe une surinfection et que l'ulcère est large et profond, le processus cicatriciel sera long et difficile, pouvant même aboutir à la formation d'un granulome. En fonction de la gravité de la mucite précoce, la muqueuse apparaîtra quasiment normale, mais le plus souvent, elle sera plutôt atrophique.

Les cellules de la muqueuse buccale sont les cibles naturelles des agents cytotoxiques car elles présentent un pouvoir mitotique important et ont ainsi une grande vulnérabilité aux effets néfastes des thérapies. (22)

2.3 Les différentes phases de l'initiation à la cicatrisation

2.3.1 Initiation

Les traitements oncologiques (chimiothérapie et radiothérapie) génèrent des radicaux libres (i ou ROS : radicaux oxygénés libres). Les ROS ont deux actions : directe par dommage direct sur les cellules, tissus et vaisseaux, et indirecte par l'activation de facteurs de transcription.

2.3.2 Potentialisation et production de médiateurs actifs

L'apoptose cellulaire est déclenchée directement par les ROS qui provoquent des dommages sur l'ADN. D'autre part, l'activation indirecte de facteurs de transcription, tels que le NF κ b, déclenche une cascade de réactions cellulaires. En effet, NF κ b est responsable de l'activation de nombreux gènes, ce qui aboutit à la production de TNF α , IL1b et IL6. (13)

-le TNF α : facteur de nécrose tumorale alpha qui possède des propriétés inflammatoires et d'immuno-régulation entraînant des conséquences tissulaires. (23)

- l'IL1b : la protéine codée par ce gène fait partie de la famille des cytokines d'interleukine 1. Elle joue un rôle dans la réponse inflammatoire. (24)

- l'IL6 : gène qui code pour une cytokine responsable de l'inflammation car la protéine est produite dans des sites inflammatoires chroniques et aigus et engendre une réponse inflammatoire transcriptionnelle à travers le récepteur de l'interleukine 6. (25)

Ces cytokines entraînent l'apoptose.

NF κ b active également la voie cyclo-oxygénase 2 (COX 2) et l'angiogenèse. NF κ b n'est pas la seule voie de destruction cellulaire activée ; les ROS activent aussi la sphingomyélinase et la céramide synthase, entraînant l'apoptose. Par ailleurs, la lyse de fibronectine provenant du tissu conjonctif entraîne une activation macrophagique induisant la production d'une métalloprotéinase de la matrice et donc des dommages cellulaires, puis à nouveau l'activation du TNF α . Tous ces phénomènes aboutissent à une formation et à une potentialisation de médiateurs à l'origine de dommages tissulaires complexes à tous les niveaux de la muqueuse.

2.3.3 Signal et amplification

Une série de rétrocontrôles positifs active de nombreuses voies telles que les voies de la céramide et de la caspase, entretenant la production de TNF α , d'IL1b et d'IL6. Cela entraîne par conséquent une véritable accélération et amplification de processus biologiques aboutissant à l'ulcération. (13)

2.3.4 Ulcération

La colonisation bactérienne du tissu ulcéré et l'activation macrophagique qui en résulte augmentent la production de TNF α , d'IL1b et d'IL6. L'amplification de ces cytokines est responsable de l'inflammation et des douleurs. Les bactéries entraînent des dommages directs sur les cellules, et chez les patients immunodéprimés ou en cours de chimiothérapie concomitante, augmentent le risque infectieux et le risque de septicémie. La modification de la composition et de la quantité de salive semble potentialiser la cytotoxicité et diminuer la capacité des tissus à cicatriser. (13)

2.3.5 Cicatrisation

Les phénomènes de cicatrisation semblent débiter par un signal venant de la matrice extracellulaire entraînant une prolifération, une différenciation épithéliale et le rétablissement de la flore microbienne locale. Après la phase de cicatrisation, la muqueuse apparaît normale, mais ce n'est qu'une apparence. En effet, elle a été altérée de façon significative et une néovascularisation résiduelle persiste. La muqueuse, devenue plus fragile et sensible aux agressions cytotoxiques, est plus à même de développer des mucites graves par la suite. (13)(26) (Figure 2)

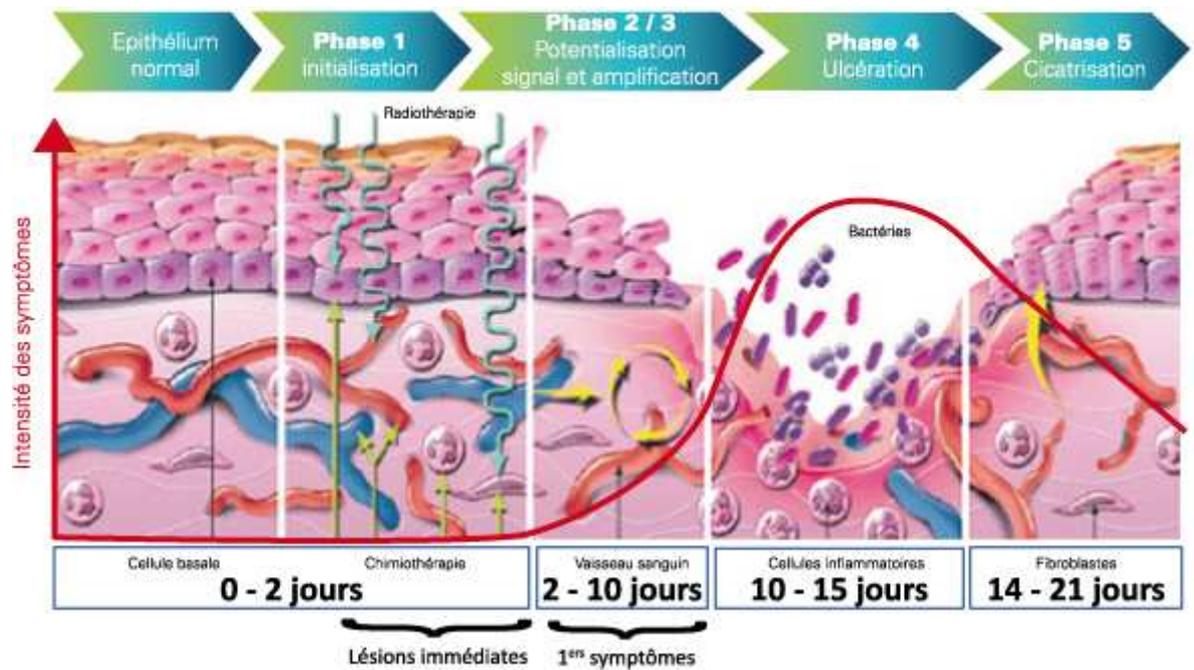


Figure 2: Les différentes étapes cellulaires aboutissant à la formation d'une mucite sous l'action d'un traitement de chimiothérapie : de l'initialisation à la cicatrisation

2.4 Les signes cliniques

La mucite orale est responsable de plusieurs complications (4) :

- douleurs orales intenses,
- odynophagie (douleur ressentie au cours de la déglutition, provenant généralement d'une inflammation des muqueuses du pharynx ou de l'œsophage),
- dysphagie (gêne à la déglutition, ou encore sensation de blocage des aliments, ressentie dans la bouche, la gorge ou le pharynx),
- dysphonie,
- complications systémiques infectieuses (fongiques, virales ou bactériennes),
- diminution de l'alimentation par voie orale voire arrêt total,
- besoin de modifier la posologie ou
- d'interrompre momentanément le traitement anticancéreux.

De plus, la mucite détruit l'épithélium buccal et inhibe son renouvellement aboutissant à une atrophie épithéliale qui facilite l'adhésion et l'invasion de *Candida albicans*. Il existe un risque d'extension systémique de la levure alors responsable d'une septicémie pouvant conduire à un sepsis sévère voire à un choc septique et causer le décès. (2)(20)

La mucite est considérée comme la sixième des complications les plus difficiles sous chimiothérapie. Elle se situe après la fatigue, l'alopecie, les nausées, les paresthésies, la diarrhée et est responsable d'une dégradation de la qualité de vie des patients atteints ; elle entraîne une situation de handicap au quotidien. (20)

2.5 Evaluation de la sévérité de la mucite

Lors de la présence d'une mucite, c'est la sévérité de cette dernière qui va être responsable de la douleur chez l'enfant. Cette conséquence impacte négativement la qualité de vie du patient atteint de leucémie aigüe lymphoblastique. L'évaluation du degré de gravité de la mucite orale va se révéler indispensable pour la bonne prise en charge de l'enfant malade afin de réduire au mieux la douleur engendrée.

Deux classifications apparaissent comme les plus utilisées par les professionnels : celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant les effets toxiques (Tableau 1) et les Critères de Terminologie Communs de l'Institut National du Cancer pour les évènements indésirables. (Tableau 2) (13)(18)

La méthode d'évaluation la plus utilisée est le score de l'OMS qui grade l'intensité de la mucite. Celle-ci prend en compte le degré de douleur, l'érythème et la capacité de s'alimenter.

Grade	Classification de l'OMS
0	Pas de mucite
1	Erythème, sensation désagréable
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 des mucites selon l'OMS (13)



Figure 3: Mucite de grade 2 chez un enfant (Crédit Dr Noirrit-Eclassan Emmanuelle. CHU de Toulouse)

Une autre classification très souvent utilisée permet de déterminer la sévérité de la mucite. L'échelle NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) définit les critères de toxicité aux chimiothérapies au niveau buccopharyngé. (18)(20)

Grade	Signes cliniques CTCAE
0	Pas de mucite
1	Erythème de la muqueuse
2	Plaques pseudo membraneuses < 1,5 cm et non confluentes
3	Plaques pseudo membraneuses confluentes > 1,5 cm
4	Ulcération avec nécrose

Tableau 2 : Classification NCI-CTC (20)

Une mucite de grade 3-4 augmente significativement le risque de douleur sévère (54 % vs 6 % ; $p < 0,001$) et la perte de poids de plus de 5 kg (60 % vs 17 % ; $p < 0,001$) par rapport à une mucite grade 1-2. (13)

Les difficultés alimentaires, trop importantes dans les stades sévères, sont à l'origine d'hospitalisations. (13) Afin de pallier ces complications buccales que sont les mucites orales, la prise en charge de la douleur chez l'enfant est indispensable. Pour cela, il faut d'abord déterminer le degré de douleur de l'enfant malade, par différents moyens diagnostics.

2.6 Outils d'évaluation de la douleur chez l'enfant

2.6.1 Auto-évaluation

La douleur de l'enfant va être évaluée par un interrogatoire matinal et journalier. (26)

Pour que l'enfant puisse lui-même quantifier sa douleur, l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) va être utilisée (Figure 4). (27)(28) C'est l'auto-évaluation de référence chez l'enfant de plus de 6 ans, applicable chez l'enfant entre 4 et 6 ans. (29)

Il s'agit d'une règle présentée en position verticale à l'enfant, du côté sans chiffres. Afin d'assurer une estimation la plus précise possible, les extrémités devront être définies et l'enfant devra comprendre le principe de l'échelle. L'évaluation va permettre alors de déterminer le traitement le plus adapté et après une réévaluation, d'ajuster quotidiennement celui-ci.

L'EVA mesure l'intensité de la douleur sur une échelle allant de 0 à 10. Le seuil de traitement se situe à 3/10 et la correspondance entre le niveau d'EVA et l'intensité de la douleur se définit ainsi :

EVA entre 0 et 1 : Simple inconfort : pas de traitement

EVA entre 1 et 3 : douleur d'intensité légère : antalgique palier I

EVA entre 3 et 5 : douleur d'intensité modérée : palier I si non suffisant, palier II

EVA entre 5 et 7 : douleur intense : palier I + II, voire palier III

EVA supérieure à 7 : douleur très intense : palier I et III

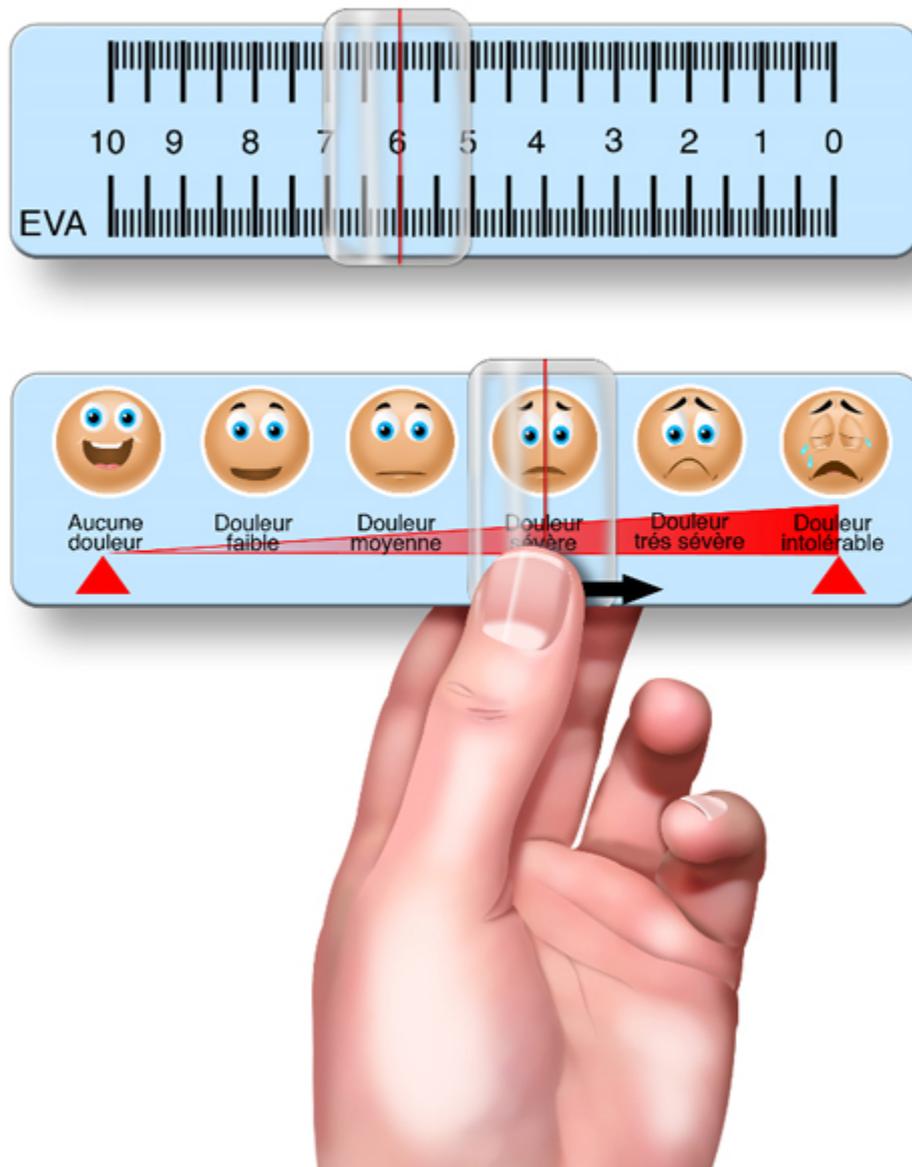


Figure 4: Echelle EVA adaptée à l'enfant (19)

2.6.2. Hétéro-évaluation

Pour les moins de 6 ans, l'auto évaluation reste cependant difficile. Une hétéro-évaluation associée sera nécessaire afin de quantifier la douleur le plus précisément possible. Grâce à l'échelle DEGR (Douleur Enfant Gustave Roussy), il est possible d'évaluer la douleur prolongée chez l'enfant de moins de 6 ans. Mais malgré sa réduction à 10 items et sa grande fiabilité, son utilisation au quotidien s'avère complexe car trop chronophage. (30)

Un autre outil va alors être mis au point : l'échelle HEDEN (Hétéro Evaluation de la Douleur de l'Enfant) version simplifiée de l'échelle DEGR. Elle va permettre au soignant de définir la douleur chez l'enfant hospitalisé (Figure 5). (31)(30) Elle s'utilise chez le malade de 2 à 7 ans lors d'une douleur prolongée.

Le score va de 0 à 10 à travers 5 items cotés de 0 à 2 :

-Deux items traduisant les signes directs de douleurs (position antalgique et contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise) ;

-Deux items traduisant les signes d'atonie psychomotrice (intérêt pour le monde extérieur, ou lenteur et rareté des mouvements) ;

-Un item traduisant l'expression volontaire de la douleur (plaintes somatiques).

Le patient est considéré comme algique à partir de 3 sur 10.

Après comparaison avec l'échelle DEGR, l'échelle HEDEN a montré une réelle fiabilité et est reproductible entre les examinateurs. Cette dernière permet de quantifier de manière rapide et objective la douleur prolongée et elle se révèle adaptée à une pratique journalière au lit de l'enfant malade par l'ensemble des soignants, d'où son utilisation dans le cas de mucites orales. (30)

HEDEN mucites		COTATI ON		COTATI ON		COTATI ON	
		Date : / /	m a t i n	Date : / /	m a t i n	Date : / /	m a t i n
Signes de douleur	0	1	2				
Plaintes somatiques (EVD)	•Aucune	•Se plaint d'avoir mal	•Plainte avec geignements, cris, ou sanglots, ou supplications				
Intérêt pour le monde extérieur (APM)	•L'enfant s'intéresse à son environnement	•Perte d'enthousiasme, intérêt pour activité en y étant poussé	•Inhibition totale, apathie, indifférent et se désintéresse de tout				
Reactions a l'examen de la cavité buccale. (SDD)	•Ouvre la bouche sans difficulté. •Tire la langue facilement. •Accepte l'abaisse langue	•Limitation de l'ouverture de la bouche. •Refuse l'abaisse langue	•Ouverture de la bouche impossible.				
Attitude antalgique dans les mouvements de la bouche (SDD)	•Parle. •Déglutit sa salive normalement. •Prend sa sucette ou son pouce.	•Economise ses mots. •Prononciation altérée. •Déglutit sa salive plus rarement.	•Ne parle pas. •Ne déglutit plus sa salive. •Bave et crache. •Ne prend plus ni tétine ni pouce.				
Comportement alimentaire (SDD)	•Alimentation normale	•Accepte de manger certains aliments mixés ou liquides.	•Refus alimentaire.				
			TOTAL				

Figure 5 : Echelle Heden mucite : Outil d'évaluation de la douleur liée à la mucite orale chez l'enfant et l'adolescent par un soignant

PARTIE III

III. PRISE EN CHARGE DES MUCITES ORALES CHIMIO INDUITES CHEZ L'ENFANT ATTEINT DE LEUCEMIE AIGÛE LYMPHOBLASTIQUE

3.1 Classique

3.1.1 Hygiène buccale et alimentaire

La prévention est une étape importante chez l'enfant sous chimiothérapie afin de réduire au mieux les effets nocifs des mucites liés au traitement anticancéreux. La mise en place d'une bonne hygiène bucco-dentaire et l'utilisation d'un protocole normalisé de soins bucco-dentaires pour tous les enfants subissant une chimiothérapie est alors préconisée.

En effet, la MASCC/ ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology) recommande de suivre un protocole standardisé quant aux soins d'hygiène bucco-dentaire, dans toutes les situations de traitements (et pas seulement dans le cas de la chimiothérapie). (32)

De plus, une consultation dentaire est recommandée avant de débiter le traitement de chimiothérapie et le suivi devra se faire pendant et même après la fin du traitement anticancéreux pour prévenir, guérir et éviter l'apparition de mucites orales responsables de douleurs chez l'enfant. La technique de brossage devra être évaluée et une anamnèse dentaire complète devra être réalisée. (12) C'est l'éducation du patient mais aussi des parents qui permettra de maintenir une hygiène stable et efficace, qu'elle soit buccale ou alimentaire.

Les recommandations de base sont :

- Maintenir le brossage des dents avec des brosses à dents souples minimum 2 fois par jour ou extra souples (post chirurgicale) dans le cas d'une numération plaquettaire située entre 20 000 et 50 000/ mm³ (2)(26)
- Dans le cas d'une numération inférieure à 20 000/ mm³, et de gencives hémorragiques, l'utilisation de bâtonnets en mousse pédiatrique imbibés d'eau oxygénée à 3% monodose (Dosoxygénée®), est recommandée. (Figure 6). L'application de compresses humides pourra également convenir. (2)
- Eviter d'utiliser une brosse à dents électrique
- Utiliser une pâte gingivale, de la gencive vers les dents, et brosser avec un mouvement de balayage, sans appuyer. (26)



Figure 6 : Bâtonnets de soin de bouche

Ces mesures de prévention seront par la suite modulées en fonction de l'hygiène de l'enfant. Les consignes seront répétées par les soignants tout particulièrement chez l'enfant ayant des difficultés à maintenir une hygiène convenable car ces derniers s'exposent à un risque accru de mucites orales.

D'autre part, l'importance d'une alimentation bien spécifique est également un moyen de prévention de complication orale. L'hygiène alimentaire participe à éviter cet effet indésirable notamment par l'absence d'ingestion d'aliments durs, croquants, acides, épicés, frits, salés ou encore irritants. L'hydratation abondante, au moins 2 litres par jour (eaux minérales, thé, tisanes), va entraîner aussi le recul des mucites orales chez l'enfant leucémique (17).

3.1.2 Traitements adjuvants

Plusieurs dispositifs vont être utilisés afin de limiter la survenue de la mucite orale.

Le chewing gum va permettre d'augmenter le débit salivaire chez l'enfant malade. Par son action contre la xérostomie, il va s'avérer efficace dans la prévention de la mucite orale. (34)

Une étude multicentrique randomisée a été menée concernant l'utilisation du chewing-gum dans le cadre d'enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique et présentant un risque de développer des mucites de grade 3/4 chez au moins 30 % d'entre eux. Celle-ci a démontré, sur 145 enfants traités par chimiothérapie (répartis en 2 groupes au hasard : un

groupe mastiquant cinq chewing-gum par jour, l'autre aucun), l'efficacité potentielle de l'utilisation du chewing gum dans la diminution de la mucite orale. (34)

L'utilisation de salives artificielles chez l'enfant reste non conseillée actuellement en raison de l'absence d'études dans la population pédiatrique (Glandosane® indiqué dans le cas de sécheresse buccale contenant du chlorure de potassium, de sodium et de magnésium est utilisé chez l'adulte). (35)

Une autre solution complémentaire est la lubrification des lèvres grâce à de la vaseline ou du lanolin. Il existe une contre-indication si le patient est sous oxygénothérapie car il présente alors un risque de brûlure causé par le corps gras de la vaseline. (17)(26)

Le miel ferait aussi partie des aliments bénéfiques pour diminuer les effets de la mucite. Une étude a évalué les effets anti inflammatoires et cicatriciels du miel. (29) Il s'agit d'un essai clinique contrôlé randomisé mené auprès de 90 patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë et de mucite buccale de grades 2 et 3. La moyenne d'âge des patients recrutés était de 6,9ans. Les patients ont été répartis en trois groupes de traitement : le premier groupe utilisant le miel, le deuxième un mélange composé de miel, d'huile d'olive et d'extrait de propolis ainsi que de cire d'abeille et le troisième utilisant le placebo. (29) Les résultats ont montré que, dans la mucite de grade II, le miel présente de meilleurs résultats que le groupe ayant le mélange. Si la différence est moins significative chez les patients présentant une mucite de grade III, il existe cependant une guérison plus rapide avec le miel qu'avec les deux autres groupes. En conclusion, l'étude démontre que le miel entraîne une cicatrisation plus rapide chez les patients présentant une mucite induite par la chimiothérapie de grade 2-3.

Enfin, la glutamine est également un traitement étudié dans la prise en charge de la mucite chimio-induite dans la population pédiatrique. Cet acide aminé, présent en abondance dans le sang et les muscles, joue un rôle important dans la protection immunitaire. L'étude de Ward E et al (36) a été menée pour déterminer si la glutamine entérale, 0,65 g/kg/ jour pendant 7 jours, est efficace pour réduire l'incidence et la gravité de la mucite chez les patients en oncologie pédiatrique lorsqu'ils sont administrés en même temps que la chimiothérapie. L'étude a regroupé 76 patients ayant au moins deux cycles identiques de chimiothérapie et présentant un risque de développer une mucite. Les enfants reçoivent la glutamine qui s'ajoute à la chimiothérapie lors du premier cycle et seulement la

chimiothérapie lors du second cycle, ou inversement. La sévérité des symptômes de la mucite et la durée de la nutrition entérale et parentérale ont été enregistrées. Sur les 50 patients qui ont terminé l'étude, aucune significativité statistique en ce qui concerne les symptômes de la mucite n'a été démontrée. Mais les enfants recevant de la glutamine ont eu moins besoin d'une nutrition parentérale ($p=0,049$) et la durée de celle-ci était inférieure ($p=0,023$). Aucun effet indésirable attribué à la prise de la glutamine n'a été observé. Même si cette dernière ne permet pas une réduction de la sévérité de la mucite chez l'enfant, elle permet cependant de réduire l'utilisation de la nutrition parentérale, ce qui va fortement soulager l'enfant hospitalisé.

La dose adéquate de glutamine chez l'enfant a été déterminée par une autre étude pour associer l'effet bénéfique du traitement à la tolérance de l'enfant. (37) 13 enfants ont participé à cette étude. La dose la plus appropriée a été déterminée par l'acceptabilité du patient et par les taux plasmatiques de glutamine et d'ammoniaque mesurés à des intervalles de temps après l'ingestion d'une dose unique de glutamine. Des doses de 0,35, 0,5 et 0,65 g/kg ont été bien tolérées sans aucune concentration plasmatique de glutamine et d'ammoniaque indésirable. Par contre, un taux à 0.75 g/kg a engendré une augmentation de la dose d'ammoniaque non acceptable chez un enfant. Il a été conclu que 0,65 g/kg est une dose sûre de glutamine à utiliser.

3.1.3 Cryothérapie endo-buccale

Elle repose sur le fait de sucer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau ou des sorbets. (38)(17) L'effet produit est celui d'une vasoconstriction ainsi qu'une réduction de production des médiateurs chimiques. (39)

La cryothérapie endo-buccale est utilisée et recommandée par les experts de MASCC/ISOO (32) chez des patients qui reçoivent un bolus de chimiothérapie à courte demi vie (5FU ou melphalan). (26) Le 5FU ou 5 Fluorouracile de la famille des antimétabolites est très utilisé en chimiothérapie (plus de 60% des protocoles). Il entraîne des effets indésirables surtout lorsqu'il est associé à de l'acide folinique (Elvorine®, Folorial®) tels que la mucite orale mais également une cardiotoxicité ou encore le syndrome main/pied. (38)

Lors de la prise du 5FU, il est recommandé de sucer des glaçons pendant 30 minutes en commençant 5 minutes avant l'administration. (39)

Chez l'enfant ; l'utilisation de 5 Fluorouracile associé à Elvorine® n'est pas recommandée par l'absence de données, mais la cryothérapie est toutefois réalisée car elle soulage le patient pédiatrique au quotidien (38).

Malgré les recherches dans le traitement des mucites buccales et leur prise en charge préventive et curative, aucun des traitements n'a montré son efficacité totale : il semble plutôt que ce soit l'ensemble des moyens qui permet de diminuer la sévérité de cet effet indésirable sans l'éliminer complètement.

L'hygiène, les soins de bouches, l'éducation et la cryothérapie vont permettre de diminuer l'apparition des mucites ainsi que la douleur dont elle est responsable chez l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique (Tableau 3). Une médication antalgique est ensuite nécessaire afin de soulager au mieux l'enfant.

Bonne hygiène bucco-dentaire chez l'enfant atteint de LAL	Mauvaise hygiène bucco-dentaire chez l'enfant atteint de LAL
<p>Education du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> - Boissons fraîches, pétillantes fréquemment (au moins 2 litres d'eau par jour) - Eaux gélifiées si trouble de la déglutition - Fruits, sorbets sans sucres, glace pilée 	<p>Education du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Augmenter la production de salive</i> <ul style="list-style-type: none"> - Glaçons, Chewing-gum - Bâtonnets en mousse pédiatrique - Brumisateur • <i>Détersion</i> <ul style="list-style-type: none"> - Fruits frais • <i>Moyens de lubrification</i> <ul style="list-style-type: none"> - Vaseline sur les lèvres - Lanolin
Maintenir l'hygiène correcte	Soins locaux plusieurs fois par jour

Tableau 3 : Prise en charge du patient en fonction de son hygiène bucco-dentaire(26)

3.1.4 Analgésiques

L'OMS recommande l'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée.

Les analgésiques du palier I, appelés "analgésiques périphériques" ou encore "non morphiniques", ont la plus faible puissance antalgique. Il s'agit du paracétamol, des AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens), et de l'aspirine. (41) Le paracétamol est l'antalgique de palier I le plus utilisé chez les enfants de moins de 15ans. L'ibuprofène est un AINS, ayant des propriétés proches de celles de l'aspirine. Il est utilisé pour soulager la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses chez l'enfant de plus de 3 mois avec une posologie de 30 mg par kilo de poids et par jour, en 4 prises, dosage efficace qui ne doit pas être dépassé.

Les analgésiques du palier II sont dits "centraux" ou « morphiniques faibles ». Ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. (40) Ils sont utilisés seuls comme le tramadol, qui sous forme de solution buvable, est utilisable chez l'enfant à partir de 3 ans. Il a cependant des effets indésirables spécifiques : convulsions, confusion, hallucination, et délire. (41) Ils peuvent être aussi associés aux analgésiques de palier I tels que codéine-paracétamol.

Les analgésiques du palier III regroupent des agonistes morphiniques forts qui sont répartis sur 2 niveaux : le niveau 3a quand les agonistes morphiniques forts sont administrés par voie orale et le niveau 3b quand ils le sont par voie parentérale ou centrale. L'International Association for the Study of Pain (IASP) préconise la prescription d'opioïdes, pour toute douleur par excès de nociception supérieure à 6 sur l'échelle EVA. (40)

Dans certains cas, les analgésiques peuvent être associés à des médicaments dits "adjuvants" ou "coanalgésiques" tels que des antispasmodiques ou myorelaxants. Ce sont des médicaments que l'on utilise à d'autres fins que la douleur ciblée mais qui vont avoir également des propriétés analgésiques. Dans le domaine de la cancérologie, l'utilisation de médicaments adjuvants va permettre de mieux prendre en charge la douleur, lorsque cette dernière ne disparaît pas totalement malgré l'action des opioïdes. Ces coanalgésiques vont permettre également de diminuer les doses d'opioïdes responsables d'effets indésirables nombreux et plus difficiles à gérer chez un enfant. (42)

D'après F. Libert, l'utilisation de médicaments adjuvants se fait souvent en France en première intention pour éviter la prescription d'opioïdes entraînant des effets indésirables.

L'étude de Mouklissi et al portant sur la prise en charge de la douleur chez l'enfant, a permis d'évaluer la douleur sur 140 enfants dont 80 atteints de leucémie aigüe lymphoblastique. (28) La douleur a été étudiée en fonction de son lien avec les actes invasifs, les soins, ou le traitement anticancéreux lui-même. Sur 30 enfants présentant des douleurs liées au traitement anti cancéreux, 80% souffraient de mucites orales. Dans le traitement algique, 17 enfants ont reçu des opioïdes faibles, 7 ont bénéficié d'opioïdes forts, 4 malades n'ont reçu aucun traitement et 2 enfants ont été traités par des antalgiques non opioïdiques. 18 patients ont reçu en plus du traitement antalgique, des co-analgésiques. Une amélioration pour 90% des enfants a été démontrée mais un passage au palier supérieur a été nécessaire pour 10% d'entre eux, en cours d'étude.

Dans le cadre de l'enfant présentant des mucites chimio-induites, les trois types d'analgésiques seront utilisés afin de le soulager au mieux en fonction du grade de la mucite développée. En effet, lors du grade I, les antalgiques de niveaux I et II seront nécessaires. Le grade II est traité en partie par des antalgiques de palier II. Pour le grade III et IV, c'est le palier III qui sera sollicité. La réévaluation de la douleur chez l'enfant doit être cependant systématique et quotidienne pour adapter au mieux le traitement donné. (26)

3.1.5 Antiseptiques locaux

L'utilisation d'antiseptiques locaux est nécessaire dans la prise en charge de la mucite orale chez l'enfant.

Les antiseptiques ont deux rôles : (43)

- inhiber la croissance de micro-organismes : action bactériostatique,
- causer un effet létal : bactéricide.

L'effet antimicrobien doit être en accord avec une bonne tolérance générale. (44)

Les antiseptiques se classent en fonction de leur famille chimique, de l'indication de l'AMM (en fonction d'une peau saine ou d'une plaie) et du spectre d'activité. (43)

Les antiseptiques les plus utilisés et à large spectre sont répartis en trois classes :

- Biguanides : Chlorexidine ou association d'antiseptiques,
- Halogénés : Dérivés iodés (Bétadine®) et chlorés (Dakin®),
- Alcools : Alcool éthylique 70°, alcool isopropylique.

Dans le cadre de la prise en charge de la mucite orale chez l'enfant leucémique sous chimiothérapie, il est recommandé, en premier lieu, d'utiliser un bain de bouche avec anti-ulcéreux topiques tel que le sucralfate dans les grades 1 et 2 de la mucite. (17)

Dans les grades 1, 2 et 3, le bain de bouche au bicarbonate de sodium pur à 1,4% est recommandé. Il doit être réalisé sans adjonction d'une autre molécule, et doit être fait le plus de fois possible dans la journée, en gargarismes. Le bain de bouche devra durer 30 à 60 secondes pour être efficace. (45)

Concernant la chlorexidine, plusieurs études ont été réalisées quant à son efficacité dans la prévention et la diminution de la sévérité de la mucite orale chez l'enfant sous chimiothérapie.

D'après une étude menée sur la prévention des mucites chez les enfants leucémiques, le chlorhydrate de chlorhexidine (0,12% ou 0,2%) diminue la gravité et la durée de la mucite buccale. (18)

En 2003, l'étude randomisée, menée sur 40 enfants traités par chimiothérapie recevant la chlorexidine en premier, puis la benzydamine, ou inversement, a prouvé son efficacité. (46) Le protocole a débuté au premier jour de la chimiothérapie et a continué pendant 21 jours. L'évaluation des sujets était à intervalles de 3 à 4 jours en utilisant le classement de l'OMS pour la mucite. L'utilisation de la chlorexidine en premier a permis de démontrer une baisse de la douleur causée par la mucite ainsi qu'une amélioration à mâcher et à avaler.

D'après Mathur et al, un terrain alcalin créé par les bains de bouche à la chlorhexidine à 0,12% ou le bicarbonate de sodium entraîne un soulagement symptomatique car l'alcalinité interfère avec la colonisation bactérienne. (9)

D'après l'étude de Costa et al évaluant l'efficacité du protocole de lavage buccal à la chlorhexidine à 0,12% chez les enfants traités pour leucémie lymphoblastique aiguë, il existe une diminution significative de l'incidence de la mucite. (47) Seulement 1 des 7 enfants qui a utilisé 0,12% de chlorhexidine a présenté une mucite.

Toutefois, les effets réels de la chlorexidine dans le traitement des mucites orales restent controversés. Certaines études démontrent une inefficacité et même une contre-indication lors de la prise en charge des mucites orales chez des patients sous chimiothérapie. C'est le cas d'une étude américaine menée dans plusieurs cliniques et cabinets en Californie. (48) Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo : un groupe ayant un bain de bouche à base de chlorexidine, l'autre à base d'eau. D'après les

résultats, aucune différence significative n'a été démontrée entre les 2 groupes d'où la conclusion que la chlorexidine est inefficace dans la prise en charge des mucites orales. (48)

D'autre part, l'utilisation de bains de bouche à la chlorexidine favoriserait le développement de souches résistantes et entraînerait donc son inutilisation dans le traitement de la mucite orale. (13)

En France, le Paroex[®] est un bain de bouche pédiatrique qui a une AMM pour l'enfant de plus de 6 ans et ne peut donc être prescrit que pour cette tranche d'âge. (49)

En résumé, la chlorexidine semble être un atout de choix dans la prévention de la mucite orale mais ne peut être utilisée seule pour contrer totalement cet effet indésirable. (46)

De plus, une nouvelle solution orale a récemment fait son apparition sur le marché : Episil[®]. Il s'agit d'un nouveau traitement contenant un mélange de lipides, ainsi que d'huiles essentielles, solution qui va permettre de former un film bioadhésif, protecteur et apaisant, face aux ulcérations de la muqueuse buccale. (50) Son action de soulagement de la douleur durant huit heures a été cliniquement démontrée chez l'adulte et n'engendrerait aucun effet secondaire.

3.1.6 Corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés dans la prise en charge des enfants atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques, pour leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. (51) Cependant, l'effet anti-inflammatoire de ces derniers s'accompagne d'effets métaboliques tels que la diminution de la croissance. La corticothérapie à jour alterné (un jour sans corticoïde et le deuxième jour avec une posologie double par rapport à la posologie quotidienne qui aurait été requise) s'utilise chez l'enfant pour tenter de limiter le retard de croissance. (52)

Lors de mucites de grade III, l'administration de corticoïdes par voie parentérale de Solumédrol[®] (méthylprednisolone) 20mg/2L à une posologie de 1 à 3 mg/kg/j pour l'enfant, sera utilisée le plus couramment. (53)

3.1.7 Traitement des infections opportunistes

Les enfants souffrant de mucites sont également confrontés à des infections opportunistes : fongiques, virales et bactériennes. (2)

3.1.7.1 Fongiques

La candidose est la plus fréquente des infections fongiques chez l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique. Traitée par antifongiques locaux (nystatine, amphotéricine B ou miconazole) durant 7 à 15 jours, elle est causée par *Candida Albicans* et apparaît durant la période d'immunosuppression causée par le traitement du patient. (2)(10) Pour les enfants, il existe une galénique adaptée : gel buccal ou suspension buvable.

Si le traitement local (antifongiques locaux associés à des bains de bouche à la chlorexidine ou au bicarbonate de soude) échoue, il faudra se tourner vers une administration orale ou par voie intraveineuse.

3.1.7.2 Virales

Les infections à Herpes Simplex Virus (HSV), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV) et le virus varicelle-zona (VZV) sont les atteints virales les plus fréquentes chez l'enfant. (2)

L'Herpes sera traité par des antiviraux tel que l'Acyclovir® par application locale. Si l'enfant présente des récurrences trop rapprochées dans le temps, le Valacyclovir® sera administré. Le Valacyclovir® est un agent antiviral utilisé pour traiter les infections telles que l'herpès et le zona, dérivé de l'Acyclovir®. Il est absorbé par l'organisme en plus grande quantité et permet ainsi de réduire la posologie : un comprimé par jour au lieu de multiples prises. (54) Tout comme pour l'infection fongique, en cas d'enfant non réceptif au traitement local, une administration orale ou intraveineuse d'antiviraux sera préconisée. (2)

3.1.7.3 Bactériennes

Les infections bactériennes sont causées par des bactéries Gram positif et négatif qui peuvent être responsables à terme d'une septicémie. (2) Il s'agit d'une réponse inflammatoire généralisée d'origine infectieuse qui doit être rapidement prise en charge. (55)

Cela est dû à la déficience du système immunitaire de l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique, le traitement se fera par antibiothérapie.

3.1.7.4 Association de la mucite et des infections opportunistes

La mucite orale sera généralement associée à une ou plusieurs infections. La mucite sera souvent associée à la candidose : ce sont deux entités pathologiques distinctes, la seconde venant souvent compliquer la première (20).

L'étude de E.Pels et al a permis de démontrer, qu'au cours du premier cycle de chimiothérapie, les enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique présentaient des lésions de mucites orales à différents degrés de sévérité, allant de l'érythème à l'ulcération. (11) Un mélange polyan antibiotique-antifongique, associé à l'amélioration des conditions globales du sang périphérique a amélioré l'état de la muqueuse buccale.

3.1.8 Anesthésiques locaux

La lidocaïne représente le seul anesthésique local qui dispose d'une AMM en France pour une administration chez l'enfant. (56) Celle-ci est utilisée particulièrement dans le cas de mucites afin d'anesthésier la muqueuse douloureuse dès le grade II.

La dose maximale de lidocaïne topique lors des soins de la muqueuse buccale est de 2 mg/kg/h et son action a une courte durée : de 20 à 30 minutes environ.

Pour les soins de la muqueuse de la cavité buccale (en cas de stomatites, mucites, aphtes), la lidocaïne visqueuse est appliquée avec un doigt ou un coton-tige sur les lésions douloureuses avant les repas ou les soins de bouche, toutes les 4 heures.

Le protocole d'utilisation de la lidocaïne commercialisée Xylocaïne®, peut aussi consister en (57):

- Adjonction de Xylocaïne® à 1 ou 2 % aux bains de bouche.
- Prise de Xylocaïne® visqueuse à la cuillère (l'enfant doit répartir avec la langue sur les lésions, avant de l'avaler) ou appliquée sur une compresse mouillée.

Il faudra en revanche attendre une heure et demie avant toute ingestion pour éviter les fausses routes chez l'enfant. En effet, le seul risque de la lidocaïne est l'anesthésie du carrefour aéro-digestif si l'enfant avale la solution. Des intoxications accidentelles à la suite d'erreurs de prescription ou d'administration ont été rapportées. (56)

GRADE I	Alimentation normale Erythème Douleur	Antalgiques niveau I (paracétamol et AINS) et II (morphinique faible : tramadol) Glace Bain de bouche avec anti ulcéreux topiques
GRADE II	Douleur modérée Erythème Ulcères Alimentation solide possible	Antalgiques niveau II Bain de bouche avec anti ulcéreux topiques Bain de bouche avec bicarbonate 1.4% Anesthésiques locaux Badigeonnage avec compresses d'anesthésiques locaux
GRADE III	Douleurs sévères Ulcères Alimentation liquide seule	Antalgiques niveau III (morphine orale) Bain de bouche avec bicarbonate 1.4% Anesthésiques locaux Traitement parentéral : corticoïdes, antibiotiques en cas d'infection
GRADE IV	Mise en jeu du pronostic vital Alimentation per os impossible	Discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au cas par cas Antalgiques niveau III Alimentation entérale ou parentérale selon contexte clinique

Tableau 4 : Récapitulatif de la prise en charge de la mucite orale en fonction de son grade (17)(26)

3.2 Laser de basse fréquence

Le laser de basse énergie (Low-Level Laser Therapy [LLLT]) est une source de lumière monochromatique constituée par un faisceau de photons à haute densité. (13). Il représente un traitement novateur dans la prise en charge des mucites orales chez l'enfant par ses avantages techniques (rapide, inaudible et indolore) mais également par son efficacité prouvée à travers des études internationales mais également françaises. (12)

Le laser a une action antalgique, anti-inflammatoire et cicatrisante par son effet direct sur le système mitochondrial. Les lasers les plus souvent utilisés dans cette indication sont de deux sortes en fonction de leur longueur d'ondes et de leur puissance : les lasers hélium-néon d'une puissance de 5 à 200 mW (He/Ne, longueur d'ondes 632,8 nm) et les lasers à diode (longueur d'ondes 650 à 905 nm). L'application de faibles doses de laser (10 à 10^3 W/m²) sur une courte période (entre 10 à 100 secondes) 3 à 5 fois par semaine a fait ses preuves dans le temps. (13)

La MASCC/ISOO (à partir de son Clinical Practice Guidelines for Oral Mucositis) recommande l'application du laser de basse fréquence dans la prévention de la mucite orale. (58)(13) Des études cliniques internationales ont été menées afin de déterminer l'efficacité du laser de basse fréquence dans la prévention mais également dans le traitement des mucites induites par la chimiothérapie chez l'enfant.

Une étude basée sur trois groupes distincts a permis de mettre en avant l'efficacité du laser dans la prévention et le traitement des mucites orales : (59)

- Premier groupe ne présentant pas de mucites recevant le laser par prévention,
- Deuxième groupe ne présentant pas de mucites recevant le placebo,
- Troisième groupe présentant des mucites recevant le traitement par laser.

Les résultats montrent que dans le premier groupe, 73% des enfants ont une mucite de grade 0 et 18% une mucite de grade 1. Dans le deuxième groupe, 27% ne présente pas de mucites. Dans le troisième groupe, il y a une réelle baisse de la sévérité de la mucite orale. (59)

Des études ont ensuite permis de démontrer l'efficacité du laser de basse fréquence dans la diminution de la douleur causée par la mucite orale mais également dans la diminution de son étendue. C'est le cas de l'étude d'Oberroi et al (60) réalisée sur 1144 patients recevant

une chimiothérapie après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Cette étude a mis en évidence que le laser de basse fréquence aboutit à une réduction du grade de sévérité des mucites orales, et permet de diminuer la durée de la mucite sévère ainsi que la douleur engendrée par celle-ci.

Un essai clinique italien, randomisé en double aveugle, a été réalisé chez des patients âgés de 3 à 18 ans ayant un traitement anticancéreux ainsi qu'un grade 2 ou plus de mucites orales. (61) Les patients sont répartis aléatoirement en deux groupes :

- le groupe A ayant reçu un traitement au laser à diode à partir du jour du diagnostic de la mucite et 3 jours consécutifs (longueur d'ondes 830 nm, puissance 150 mW, taille du spot 1 cm², 30 s par cm², densité énergétique 4,5 J / cm²)
- le groupe B ayant reçu un traitement simulé (placebo) durant la même période que le groupe A.

L'étude a ainsi mis en évidence une diminution significative de la douleur engendrée par la mucite, mais à contrario il n'y a pas d'avantages significatifs sur la diminution du grade de la mucite.

Comme celle d'Oberroi, l'étude de Khouri et al (14) a permis de mettre en évidence la diminution de la fréquence ainsi que de la sévérité de la mucite grâce au laser de basse fréquence. Ce dernier est testé lors d'une étude sur deux groupes. Le groupe I ayant été irradié avec un laser InGaAlP (laser gallium aluminium indium et phosphore (phosphore associé à d'autres éléments moins électronégatifs)) à diode (660 nm) et un laser GaAlAs (gallium aluminium et arseniure (arsenic à l'état d'oxydation)) à diode (780 nm), une puissance de 25 mW, une dose de 6,3 J / cm², en un temps d'irradiation de 10 s.

Le groupe II ayant été soumis seulement au traitement conventionnel.

La différence entre les groupes était statistiquement significative (p <0,01), selon l'échelle de l'OMS. En ce qui concerne la taille des ulcérations dans la cavité buccale dans son ensemble, le groupe I présente moins de sites avec des ulcérations / pseudomembranes et un plus petit nombre de lésions par rapport au groupe II.

L'étude de He M et al (62) a montré les effets bénéfiques du laser de basse fréquence dans la prise en charge précoce mais aussi dans le traitement des mucites chez les enfants sous chimiothérapie. Dans la prévention, le LLLT va permettre de réduire le développement des

mucites orales comparé au placebo, mais également de diminuer l'intensité des mucites de grade III ou plus.

Une étude associe le laser de basse fréquence à la photochimiothérapie dans le traitement de la mucite orale chez l'enfant. La photochimiothérapie se définit par son action antimicrobienne. Elle va permettre de réduire les processus infectieux et d'éviter toute atteinte fongique dérivant de la mucite. Dans ce contexte, un essai clinique randomisé en double aveugle a été mené au Brésil sur un groupe d'enfants sous chimiothérapie âgés de 3 à 16 ans. Un groupe reçoit le LLLT seul et le second groupe le LLLT en association avec la photochimiothérapie. Le critère de jugement est l'étendue de la lésion en cm² sur une période de huit jours. Une différence significative a été démontrée avec une réduction de l'étendue de la lésion avec le traitement LLLT/PCT. (63)

Une étude toulousaine (64) a été menée en 2016/2017 afin de déterminer l'efficacité du laser de basse fréquence dans la prise en charge thérapeutique des mucites orales chimio induites dans le service d'hémo-oncologie de l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse. Il s'agit de l'étude PEDIALASE, dont le Dr Noirrit-Esclassan Emmanuelle est l'investigateur principal, qui présente pour objectif principal d'étudier la faisabilité technique du laser de basse énergie dans la prise en charge des mucites orales chez l'enfant.

Les critères retenus concernant les patients sont le taux de participation c'est-à-dire le pourcentage de patients hospitalisés pour mucite dans le service et inclus et le succès de la procédure : le laser de faible intensité a été utilisé sur toute la surface de la muqueuse buccale au moins 3 fois pendant les 7 premiers jours de mucite de grade 2.

Si 60% des patients hospitalisés pour mucite dans le service ont pu bénéficier d'un succès de la procédure, l'étude pourra faire preuve d'une faisabilité satisfaisante.

Le second objectif repose sur l'étude de l'efficacité du laser de basse énergie dans la prise en charge thérapeutique des mucites chimio induites et radio induites chez l'enfant. Dans ce second volet, d'autres critères ont été ajoutés tels que l'évaluation de la douleur par les soignants grâce à l'échelle HEDEN mucite et par l'enfant grâce à une échelle visuelle analogique. Le grade de la mucite orale a également été relevé lors de chaque séance grâce à la classification de l'OMS.

L'évaluation de la tolérance par l'échelle EVA et l'échelle OPS (*Objective Pain Scale*) pour les enfants de moins de 6 ans a été intégré aux critères mais aussi le recueil du temps médical dédié à ces soins de support.

- Protocole de l'étude :

Le matériel utilisé était un laser diode Oncolase (Biophoton, St Alban, France) ([Figure 7](#)).

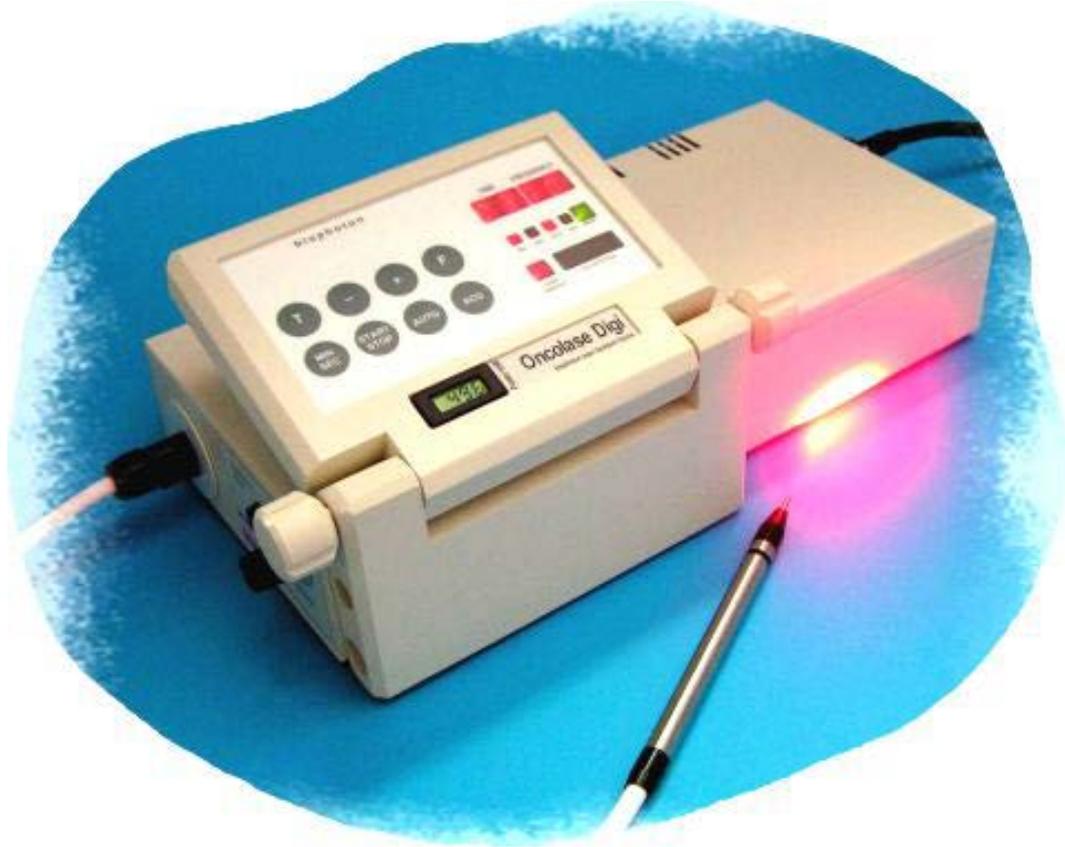


Figure 7: Laser oncolase

Il a été appliqué sur toute la surface de la muqueuse buccale (muqueuse jugale, labiale, palais, langue et région sublinguale) que la région soit saine ou lésée, tous les 2 jours tant que la mucite était d'un grade OMS supérieur ou égal à 2.

Pour protéger la rétine, l'opérateur et le patient portaient des lunettes opaques et les séances étaient effectuées dans le service d'oncologie au lit du patient. L'administration était effectuée par les praticiens hospitaliers du service d'odontologie pédiatrique.

L'âge du patient, sa pathologie, les molécules anti-cancéreuses administrées et leurs posologies, les résultats de la numération formule sanguine, les traitements administrés (antalgiques...) et leurs posologies et les éventuels effets indésirables ont été pris en compte dans l'étude en plus des critères déjà déterminés.

- Résultats attendus :

Cette étude de faisabilité avait pour but de mettre en évidence la compatibilité de l'utilisation du laser de faible énergie avec les pratiques médicales de l'établissement et les résultats seront publiés dans le courant de l'année 2018. Si l'utilisation courante du laser de faible énergie dans le traitement des mucites se révèle possible dans le service d'hématologie, l'efficacité de ce traitement pourra être évaluée dans un second temps par une étude multicentrique. L'essai est limité aux patients atteints de mucite de grade II du fait de leur hospitalisation systématique à ce stade, mais le laser est aussi préconisé en préventif. A terme, la finalité reste d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les dépenses de santé associées à la prise en charge des mucites.



Figures 8: Application du laser chez un enfant lors de l'étude Pédiase au CHU de Toulouse (Crédit Dr Noirrit-Eclassan CHU de Toulouse)

Le laser de basse énergie représente une thérapeutique de choix et grâce à la mise en place de nouvelles études, la mise au point de recommandations permettra l'amélioration de la prise en charge des mucites au quotidien chez l'enfant.

Cependant, d'autres thérapeutiques ont émergé.

3.3 Nouvelles thérapeutiques

3.3.1 Palifermine

D'autres thérapeutiques vont être étudiées pour pallier l'apparition de la mucite orale chez l'enfant telles que la palifermine, qui est le principe actif de Kepivance®. Ce dernier est un facteur de croissance humain des kératinocytes (KGF). Obtenu par génie génétique, il stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales. (65) Kepivance® a comme indication la réduction de l'incidence de la mucite, ainsi que la diminution de la durée et de la sévérité de la mucite buccale chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif associé à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques.

L'étude en double aveugle de Spielberger et al (66) a comparé l'effet de la palifermine avec celui d'un placebo sur le développement de la mucite buccale chez 212 patients atteints de cancers hématologiques. L'étude compte deux groupes. Le premier de 106 patients reçoit de la palifermine (60 µg par kilogramme de poids corporel par jour) et le deuxième de 106 patients également reçoit un placebo par voie intraveineuse pendant 3 jours consécutifs immédiatement avant l'instauration du traitement de conditionnement (irradiation fractionnée totale et chimiothérapie à haute dose) et après la transplantation. La mucite orale est évaluée pendant 28 jours après la transplantation, de façon journalière. Dans le groupe palifermine, l'incidence de la mucite buccale de grade 3 ou 4 de l'OMS était de 63% alors qu'elle était de 98% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Comparativement au placebo, la palifermine a permis une réduction significative de l'incidence de la mucite buccale de grade 4 (20% contre 62%, $p < 0,001$), ainsi que la diminution des douleurs de la bouche et de la gorge. Elle permet également une diminution de l'utilisation d'analgésiques opioïdes et une diminution de l'utilisation de la nutrition parentérale totale. Les effets indésirables de la palifermine tels que les éruptions cutanées, le prurit, l'érythème, les troubles de la bouche et de la langue, ainsi que l'altération du goût, sont transitoires et

d'intensité légère à modérée. Ce traitement permet ainsi de diminuer la durée et la sévérité de la mucite buccale chez les patients sous chimiothérapie.

L'étude de McDonnell et al (67) met en évidence, à travers un essai randomisé, les effets de la palifermine dans la réduction de l'indidence et de la durée de la mucite de grade III ou IV. Les jours de nutrition parentérale et d'administration d'analgésiques opioïdes chez les patients subissant une greffe de cellules souches autologues, sont également diminués. On retrouve aussi des effets indésirables tels que les éruptions cutanées, le prurit, la toux ainsi que la dysgueusie. L'utilisation chez ces patients semble justifiée dans cette population cependant, l'utilisation chez les patients non greffés de cellules souches est contre-indiquée par manque de données.

Chez l'enfant, très peu d'études ont été réalisées mais celle de Vitale KM et al (68) traite de l'effet de la palifermine sur l'incidence de la mucite buccale et l'utilisation des soins de santé chez les enfants subissant une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques pour des maladies malignes. L'étude différencie 2 groupes : le premier comptabilise 25 enfants recevant la palifermine et le deuxième avec 33 enfants recevant le placebo et représentant le bras de contrôle. La mucite buccale est classée selon les critères de l'OMS. Les résultats comparant la palifermine et le bras témoin ont mis en évidence :

- Une diminution de l'incidence de la mucite buccale de grade III-IV (20% contre 42,4% ($p = 0,072$))
- Absence de différence significative dans le nombre de jours où les patients ont reçu une analgésie contrôlée par le patient et une nutrition parentérale totale.
- Absence de différence significative entre la durée moyenne de l'hospitalisation dans le groupe palifermine vs groupe témoin.

L'étude de Liu D et al (69) met en évidence un réel effet prophylactique de la palifermine dans la population pédiatrique. Dans cette étude, la palifermine est donnée en prophylaxie secondaire chez l'enfant qui a déjà développé une mucite lors du premier cycle de chimiothérapie afin de prévenir les mucites orales dans le cycle suivant. Un total de 18 patients a reçu la palifermine. La mucite n'est pas réapparue dans le cycle suivant chez 13 patients sur 18.

Les résultats ont montré :

- une diminution de l'utilisation d'opioïdes et d'antibiotiques
- une diminution de la durée d'hospitalisation.
- sur 6 des 7 patients nécessitant une nutrition parentérale totale, une diminution des besoins nutritionnels supplémentaires suite à l'utilisation de la palifermine a été démontrée.

Kepivance® apporte une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) dans la prise en charge des patients atteints d'une hémopathie maligne et recevant un traitement myéloablatif qui engendre un développement élevé de mucite sévère. (65) Toutefois, la tolérance et l'efficacité de Kepivance® n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent, ainsi il n'est pas conseillé dans cette population en l'absence de données complémentaires

3.3.2 Amifostine

Une autre molécule est en voie de recherche dans le traitement de la mucite orale: l'amifostine (Ethyol®). (70) Elle fait partie d'une classe de médicaments appelés cytoprotecteurs et protégeant contre les effets nocifs des médicaments de chimiothérapie et de radiothérapie. (71)

L'Ethyol® (50 mg/ml poudre pour solution pour perfusion) est indiqué dans plusieurs situations dont celle du cancer de la tête et du cou afin de réduire le risque de xérostomie aiguë et tardive (perte de salive associée à une impression d'une bouche sèche), un effet secondaire causé par la radiothérapie fractionnée standard.

Dans l'étude de Nicolatou-Galitis et al (72) une trentaine d'articles a été examinée afin de mettre en évidence l'efficacité de l'amifostine dans le cadre d'une administration pour soulager le patient dans le cas d'une mucite orale. L'examen des études sur l'amifostine dans la prévention et le traitement de la mucite buccale n'a pas permis de mettre en évidence des résultats significatifs. D'autres recherches complémentaires seront nécessaires pour déterminer le rôle de l'amifostine en tant que traitement préventif et/ou curatif de la mucite buccale.

D'autre part, concernant la population pédiatrique, aucune étude n'a été réalisée et la sécurité ainsi que l'efficacité d'Ethyol® chez les enfants n'ont pas été établies. (71) En conséquence, l'utilisation d'Ethyol n'est actuellement pas recommandée chez les enfants.

3.3.3 Facteurs de croissance GM-CSF

Concernant les facteurs de croissance des colonies de granulocytes et macrophages (GM-CSF) qui agissent dans la multiplication des globules blancs, l'étude de B Gordon et al (73) met en évidence l'utilisation de ces derniers dans le cas de mucites orales.

Sur 26 enfants après transplantation, 14 patients ont reçu du GM-CSF à une dose de $125\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$ par perfusion intraveineuse continue et 12 patients n'ont reçu aucun facteur de croissance. Les résultats ont permis de montrer que le GM-CSF peut réduire la durée de la mucite buccale chez les patients soumis à des schémas stomatotoxiques, mais il est peu probable qu'il affecte la gravité de la mucite buccale, et la sévérité de la mucite reste susceptible de limiter la dose.

PARTIE IV

IV AUTOUR D'UN CAS CLINIQUE

Nous avons suivi Victoria à l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse en 2016. Elle était hospitalisée dans le service d'héματο-oncologie pédiatrique dans le cadre d'une leucémie aigue lymphoblastique pré B.

Victoria a été hospitalisée en septembre 2016 pour une fièvre cyclique avec toux, puis apparition de pétéchies. Le bilan sanguin réalisé retrouve une thrombopénie, une anémie, une hyperleucocytose à $18\ 200/\text{mm}^3$ et une blastose périphérique. Le myélogramme confirme une infiltration blastique à 98 % avec un aspect en faveur d'une leucémie aigue lymphoblastique.

Cette patiente a bénéficié d'une préphase par cortisone puis d'un traitement d'induction. Ces 2 phases ont été notamment compliquées d'une mucite sévère nécessitant une antalgie par PCA de Morphine et Ketamine.

Au cours de cette période, Victoria a bénéficié de 5 séances de laser à faible énergie à des intervalles de 2 jours.

On observe une mucite de grade 2 avant le traitement au laser et durant les 5 séances, en revanche la sévérité après le traitement a diminué au fil des séances (grade 2 après les séances de laser 1 et 2, contre grade 1 après les séances 4 et 5) (Tableau 5)

La douleur déterminée par l'échelle EVA par Victoria montre 2 pics de douleur : avant la 2^{ème} et la 4^{ème} séance de laser. Cela est confirmé par l'échelle HEDEN avant la 2^{ème} séance, cependant avant la 3^{ème} séance de laser, cette échelle se situe à 6 également contrairement au ressenti de la patiente, indiquant une douleur très importante provoquée par la mucite.

A partir de la 3^{ème} séance de laser, Victoria ne ressent plus de douleurs après l'application (0).

Numero episode mucite annee	Numero seance	Date seance	Grade Mucite avant:	EVA ou Visage enfant avant	HEDEN selon dentiste avant	Grade mucite apres	EVA ou Visage enfant apres	HEDEN selon soignant apres
1	1	06-oct-16	2	2	2	2	2	DM
1	2	08-oct-16	2	6	6	2	3	2
1	3	10-oct-16	2	2	6	0	0	0
1	4	12-oct-16	2	5	2	1	0	0
1	5	14-oct-16	2	2	5	1	0	0

Tableau 5: Premier épisode de mucite chez Victoria, avant et après traitement au laser de basse fréquence, référencié à partir de deux échelles d'évaluation

Dès début novembre, Victoria était en rémission complète cytologique. La deuxième phase de la chimiothérapie a alors pu commencer et Victoria a, à nouveau, été affectée par un épisode de mucite. Elle a alors bénéficié de 5 séances de laser.

Numero episode mucite annee	Numero seance	Date seance	Grade Mucite avant:	EVA ou Visage enfant avant	HEDEN selon dentiste avant	Grade mucite apres	EVA ou Visage enfant apres	HEDEN selon soignant apres
2	6	26-nov-16	4	9	4	DM	DM	DM
2	7	28-nov-16	4	9	8	4 alimentation per os impossible	0	3
2	8	30-nov-16	4	9	6	DM	0	1
2	9	02-déc-16	3	9	4	DM	DM	DM
2	10	05-déc-16	2	2	1	DM	DM	DM

Tableau 6: Deuxième épisode de mucite chez Victoria, avant et après le laser de basse fréquence, référencié selon les mêmes échelles d'évaluation que le premier épisode

Lors de la récurrence, on constate que le grade de la mucite est plus sévère puisqu'il s'élève à 4.

La douleur déterminée par Victoria est très importante et se situe à 9/10.

L'échelle Heden avant application du laser indique un pic de douleur avant la 7^{ème} séance accompagné d'une alimentation normale impossible pour la patiente.

L'application du laser à basse fréquence tous les deux jours permet une diminution rapide de la douleur jusqu'à l'absence totale d'effet indésirable de la mucite. (EVA 9/ EVA 0 aux séances 7 et 8)

Cet épisode beaucoup plus douloureux que le précédent permet de mettre en évidence pour cet enfant l'effet bénéfique du laser à basse fréquence, dans un laps de temps court (dès le 3^{ème} jour).

Pendant toute cette période, voilà l'ordonnance type donnée aux parents de la patiente concernant les soins de bouche :

Brosse à dent chirurgicale, à changer tous les mois

Une boîte de compresses (100) non stériles

Bicarbonate de sodium à 1.4 % : remplir 1/2 verre. Faire rincer la bouche en faisant circuler sous forme de gargarismes le mélange pendant une minute.

A réaliser après chaque repas ou 4 fois par jour.

PAROEX : 0.12 % bains de bouche ;

Flacon 300 ml

Soins de bouche PAROEX matin et soir :

Remplir 1/2 gobelet de PAROEX 12 ml ou 1 cuillère à soupe

Faire rincer la bouche en faisant circuler sous forme de gargarismes pendant 1 mn

Recracher ; ne pas avaler le produit.

QSP : 15 jours

Lors des cycles de chimiothérapie suivants, qui se sont déroulés sur une année, Victoria n'a pas développé de nouveaux épisodes de mucite. Nous l'avons revue en février 2017 afin de réaliser des soins sur 55 et 65 (CVI).

En décembre 2017, Victoria était en rémission complète cytologique en fin de traitement intensif et le traitement d'entretien a pu débuter à partir de ce moment.

CONCLUSION

La prise en charge de l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique est pluridisciplinaire. Cette maladie entraîne fréquemment des complications bucco-dentaires, telles que les mucites orales. Plusieurs études ont permis d'évaluer de nouveaux moyens de les traiter de façon pérenne. Le laser de faible énergie représente une thérapeutique facile d'utilisation qui a montré ses preuves à travers différents essais cliniques. Son application permet l'amélioration de la qualité de vie des patients pédiatriques au quotidien.

De nouvelles molécules ont également fait l'objet d'études dans la thérapeutique de la mucite orale. Les rares données disponibles chez l'enfant à ce jour ne permettent pas d'établir un traitement fondé sur ces nouvelles thérapeutiques.

Le maintien de l'hygiène buccale, les médicaments adjuvants et analgésiques ainsi que le laser de basse énergie permettent à l'heure actuelle de soulager les patients atteints de mucite orale. De nouvelles études doivent être menées dans la population pédiatrique afin d'améliorer la prise en charge de cette complication buccale.

Vu directrice de thèse
Dr Valéra
le 17/01/18

Vu le président de jury
F. Jappe

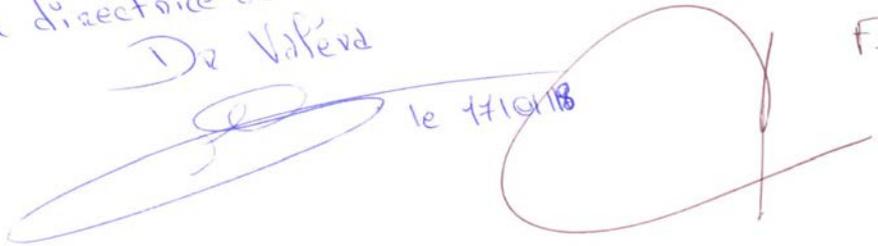


TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>FIGURE 1</u> : MATURATION DES LIGNEES LYMPHOÏDE ET MYELOÏDE(1)	13
<u>FIGURE 2</u> : LES DIFFERENTES ETAPES CELLULAIRES ABOUTISSANT A LA FORMATION D'UNE MUCITE SOUS L' ACTION D'UN TRAITEMENT DE CHIMIOETHERAPIE : DE L' INITIALISATION A LA CICATRISATION	24
<u>FIGURE 3</u> : MUCITE DE GRADE 2 CHEZ UN ENFANT (CREDIT DR NOIRRIT-ESCLASSAN EMMANUELLE. CHU DE TOULOUSE)	26
<u>FIGURE 4</u> : ECHELLE EVA ADAPTEE A L'ENFANT (19)	28
<u>FIGURE 5</u> : ECHELLE HEDEN MUCITE : OUTIL D'EVALUATION DE LA DOULEUR LIEE A LA MUCITE ORALE CHEZ L'ENFANT ET L'ADOLESCENT PAR UN SOIGNANT	30
<u>FIGURE 6</u> : BATONNETS DE SOIN DE BOUCHE.....	33
<u>FIGURE 7</u> : LASER ONCOLASE.....	47
<u>FIGURES 8</u> : APPLICATION DU LASER CHEZ UN ENFANT LORS DE L'ETUDE PEDIALASE AU CHU DE TOULOUSE (CREDIT DR NOIRRIT-ESCLASSAN CHU DE TOULOUSE).....	49
<u>TABLEAU 1</u> : CLASSIFICATION DES MUCITES SELON L'OMS (13)	25
<u>TABLEAU 2</u> : CLASSIFICATION NCI-CTC (20)	26
<u>TABLEAU 3</u> : PRISE EN CHARGE DU PATIENT EN FONCTION DE SON HYGIENE BUCCO-DENTAIRE(26)	36
<u>TABLEAU 4</u> : RECAPITULATIF DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MUCITE ORALE EN FONCTION DE SON GRADE (17)(26).....	43
<u>TABLEAU 5</u> : PREMIER EPISODE DE MUCITE CHEZ VICTORIA, AVANT ET APRES TRAITEMENT AU LASER DE BASSE FREQUENCE, REFERENCIE A PARTIR DE DEUX ECHELLES D'EVALUATION	56
<u>TABLEAU 6</u> : DEUXIEME EPISODE DE MUCITE CHEZ VICTORIA, AVANT ET APRES LE LASER DE BASSE ENERGIE, REFERENCIE SELON LES MEMES ECHELLES D'EVALUATION QUE LE PREMIER EPISODE	56

BIBLIOGRAPHIE

1. Inserm. Incidence et mortalité chez l'enfant. *Cancer et environnement*. Analyse 18
2. Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Pasquet M, Frédéric Vaysse. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* **44**: 483-9.
3. Valéra M-C, Daries M, Noirrit-Esclassan E. Prise en charge pédiatrique des mucites orales chimio-induites. In press
4. Vigarios E. Toxicités muqueuses de la chimiothérapie et des thérapies ciblées. *Clinic* 2015. N° Spécial : S8-S9
5. Garnier N. Leucémies de l'enfant et de l'adolescent. *Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent*. Janvier 2014
6. Baillet. Cancérologie. *Université Pierre et Marie Curie*. 2002-2003
7. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Leucémies de l'enfant : les traitements 16 Mai 2017
8. Janet Arquilina-Arnold et Catherine Grater-Nakamura. La chimiothérapie : considérations pour les hygiénistes dentaires. *Can J Dent Hygiene*. 2008 **42**(5).
9. Mathur VP, Dhillon JK, Kalra G. 5. Oral health in children with leukemia. *Indian J Palliat Care*. 1 janv 2012;**18**(1):12.
10. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez Mdel S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ade J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent*. 2010 **34**(3):275-9.
11. Pels E. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Contemp Oncol*. 2012;**16**(1):12.
12. El Bousaadani A, Eljahd L, Abada R, Rouadi S, Roubal M, Mahtar M. Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux : recommandations pratiques. *Cancer/Radiothérapie*. 1 mai 2016; **20**(3):226-30.
13. Bensadoun RJ, Caillot E. Mucites radio- et chimio-induites : actualités sur la prise en charge. *Bulletin infirmier du cancer*. **13**(4) octobre novembre décembre 2013
14. Khouri VY, Stracieri ABPL, Rodrigues MC, Moraes DA de, Pieroni F, Simões BP, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009; **20**(3):215-20.

15. Vigarios E, Sibaud V. Toxicités orales des traitements anti-cancéreux. Consultation multidisciplinaire de la muqueuse buccale ICR IUCT Oncopole Toulouse. *Actualités Régionales, Nationales et Internationales en Soins Oncologiques de Support* 14 Octobre 2014
16. Thirant C, Lopez C, Malinge S, Mercher T. Molecular pathways driven by ETO2-GLIS2 in aggressive pediatric leukemia. *Mol Cell Oncol*. 2017 Sep 26 ;**4**(6)
17. AFSOS. Mucites et candidoses. *Oncologie* 2011; **13**(7):429-36.
18. Miller MM, Donald DV, Hagemann TM. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. déc 2012;**17**(4):340.
19. Daouphars M. Prise en charge des mucites. *Onko+*.2011; **3**(22):94-112.
20. E.Kempf,F.Scotté,I.Krakowski. Mucites et candidoses oropharyngées : différences et intrications. *La lettre du cancérologue*. Octobre 2011 **20**(8)
21. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol*. 1 novembre 1998;**34**(6):484-90.
22. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 1 mai 2004 ; **100**(S9):1995-2025.
23. Site du Collège National de Pharmacologie médicale. Anti-TNF alpha <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha> (20 juillet 2017)
24. Il1b interleukin 1 beta Mus musculus (house mouse) Gène ID 16176: 17 Septembre 2017
25. IL6 interleukin 6 [Homo sapiens (human)] Gène ID 3569: 17 Septembre 2017
26. Boulot P, Plancon M, Thevenet G. Mucites et candidoses. *Référentiels inter-régionaux en soins oncologies de support*. Décembre 2015
27. Pedialol. EVA (Échelle Visuelle Analogique). *La douleur de l'enfant*. <https://www.pediadol.org/Echelle-Visuelle-Analogique-EVA.html> (Juin 2015)
28. Mohamed M, Malika AI, Imane B, Khadija M, Jamila H. La prise en charge de la douleur chez l'enfant cancéreux. *The Pan African Medical Journal*. 2015; **21**(319)
29. Siejak I, Mercier G. Les outils d'évaluation de la douleur. *SMUR pédiatrique de l'hôpital Robert Debré*.7 mai 2006
30. Marec Bérard P, Canicio S, Bergeron C , Gomez F, Combet S, Foussat C, Thibault

- P, Le Moine P. L'échelle d'évaluation de la douleur Heden comme simplification de l'échelle DEGR. *La douleur de l'enfant, quelles réponses ?* Juin 2005
31. Pedialol. HEDEN (Hétéro-Évaluation de la Douleur de l'Enfant). La douleur de l'enfant. <https://www.pediadol.org/Grille-HEDEN,955.html> (Mars 2015)
 32. Recommandations MASCC/ ISOO de bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves pour les mucites induites par une thérapie anticancéreuse. Novembre 2014
 33. Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol.* avr 2012;**29**(3):285-92.
 34. Gandemer V, Le Deley M-C, Dollfus C, Auvrignon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M, et al. Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* févr 2007;**29**(2):86-94.
 35. Glandosane® Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments. <https://compendium.ch/mpro/mnr/1666/html/fr> (Fév 2017)
 36. Ward E, Smith M, Henderson M, Reid U, Lewis I, Kinsey S, et al. The effect of high-dose enteral glutamine on the incidence and severity of mucositis in pediatric oncology patients. *Eur J Clin Nutr.* janv 2009;**63**(1):134-40.
 37. Ward E, Smith M, Henderson M, Reid U, Lewis I, Kinsey S, et al. Oral glutamine in pediatric oncology patients: a dose finding study. *Eur J Clin Nutr.* Jan 2003 **57**(1)31-6
 38. HAS Elvorine®
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/elvorine_srh.pdf
(Novembre 2017)
 39. Wertz A. Les soins de support en oncologie. *Clinique Universitaire Saint Luc* Février 2011.
 40. Les médicaments antalgiques.
https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_medicaments_antalgiques-Les_paliers_de_l_OMS.pdf
 41. HAS. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. *Service des bonnes pratiques professionnelles.* Janvier 2016
 42. Libert F, Adam F, Eschalier A, Brasseur L. Les médicaments adjuvants (ou co-analgésiques). *Douleur Analgésie.* déc 2006;**19**(4):91-7.
 43. Placet-Thomazeau, Bailly, Bonnin, Boulestreau, Calestreme, Chaignot, Laffot,

- Larrede, Mau, Quesnel, Vincent, Voisin. Le bon usage des antiseptiques. *CCLIN Sud-Ouest*.1. Juin 2001
44. Tousignant J, Giard F. Les antiseptiques topiques. *Can Fam Physician*. févr 1993;**39**:381-5.
45. Collangettes D, Berger P, Jadaud E, Tequi B. Prévention et traitement des mucites buccales chimio et/ou radio induites. *CNRD*
46. Cheng KKF, Chang AM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. *Cancer Nurs*. Décembre 2003 **26**(6):476-84.
47. Costa EMM de B, Fernandes MZ, Quinderé LB, Souza LB de, Pinto LP. Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pesqui Odontológica Bras*. Juin 2003;**17**(2):147-50.
48. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. Juillet 1996;**23**(6):921-7.
49. VIDAL Paroex®
<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf800012-PAROEX.html> (2017)
50. Episil® solution orale
<https://www.episil.net/fr/> (2017)
51. Deshmukh CT. Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 7 janvier 2007; **73**(4):218.
52. Solupred® 5 mg, comprimé orodispersible -
http://www.informationhospitaliere.com/medicament_4-5710-solupred-5-mg-comprime-orodispersible-posologie.html
53. VIDAL Solumédrol® 20 mg, 40 mg et 120 mg.
<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-osolmd01-SOLU-MEDROL-20-mg-40-mg-et-120-mg.html>
54. Ontario HIV Pharmacy Professional Specialty Group. Monographie de Valtrex® (valacyclovir). St- Laurent, Qc, Canada : *GlaxoSmithKline*, 2002.
55. Institut Pasteur. Sepsis / septicémie.
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie> (Octobre 2015)
56. Annequin D. Les anesthésiques locaux. In : La douleur chez l'enfant. Editions

Masson. 2002

57. Pedialol. La douleur de l'enfant : stratégies soignantes de prévention et de prise en charge. *ATDE Pédiolol*. Décembre 2006.

58. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy: MASCC/ISOO Mucositis Guidelines. *Cancer*. 15 mai 2014;**120**(10):1453-61.

59. Abramoff MMF, Lopes NNF, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg*. Août 2008;**26**(4):393-400.

60. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 8 septembre 2014;**9**(9):e107418.

61. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled *Laser Med Sci*. Août 2016 ;**31**(6):1231-6.

62. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. Janvier 2018;**177**(1):7-17.

63. Medeiros-Filho JB, Filho EMM, Ferreira MC. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. Juin 2017 ;**18**:39-45

64. Noirrit E, Valera MC. Etude de faisabilité d'un protocole de traitements des mucites orales pédiatriques par laser de faible énergie. *Rev. Francoph. Odontol. Pédiatr*. 2016 ; **11** (1) : 10-16

65. HAS. Kepivance. Commission de la transparence. Février 2006

66. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *N Engl J Med*. 16 décembre 2004;**351**(25):2590-8.

67. McDonnell AM, Lenz KL. Palifermin: Role in the Prevention of Chemotherapy- and Radiation-Induced Mucositis. *Ann Pharmacother*. janvier 2007;**41**(1):86-94.

68. Vitale KM, Violago L, Cofnas P, Bishop J, Jin Z, Bhatia M, et al. Impact of palifermin on incidence of oral mucositis and healthcare utilization in children undergoing

autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Pediatr Transplant.* mars 2014;**18**(2):211-6.

69. Liu D, Seyboth B, Mathew S, Gilheaney SW, Chou AJ, Drill E, et al. Retrospective Evaluation of Palifermin Use in Nonhematopoietic Stem Cell Transplant Pediatric Patients: *J Pediatr Hematol Oncol.* mai 2017;**39**(4):e177-82.

70. Ethyol® Clinigen Group
<https://insights.clinigengroup.com/products/ethyol> (2014)

71. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
[http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/62371126](http://ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/62371126) (2017)

72. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* janvier 2013;**21**(1):357-64.

73. Gordon B, Spadinger A, Hodges E, Ruby E, Stanley R, Coccia P. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 1 septembre 1994;**12**(9):1917-22.

**LES TRAITEMENTS INNOVANTS DES MUCITES CHIMIO INDUITES CHEZ
L'ENFANT ATTEINT DE LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE**

RESUME EN FRANÇAIS

La prise en charge de l'enfant atteint de leucémie aigüe lymphoblastique est pluridisciplinaire. La chimiothérapie, indispensable dans le traitement de cette maladie, entraîne fréquemment des complications bucco-dentaires, telles que les mucites orales. Ces dernières peuvent nécessiter l'intervention du chirurgien-dentiste afin d'atténuer les conséquences néfastes dont elles sont responsables (douleurs intenses, dysphagie, dysphonie). Plusieurs thérapeutiques sont actuellement disponibles pour réduire la sévérité de la mucite orale et en diminuer la douleur. Des avancées récentes, telles que les facteurs de croissance (des kératinocytes ou des granulocytes-macrophages) ou l'amifostine, semblent prometteuses. Toutefois, les données concernant la population pédiatrique sont rares et des études à plus haut niveau de preuve seront nécessaires afin d'envisager leur utilisation de façon systématique chez l'enfant dans le futur.

TITRE EN ANGLAIS: Innovative treatments for chemo-induced mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire, Odontologie pédiatrique

MOTS CLES : mucite, odontologie pédiatrique, douleur, laser, facteurs de croissance

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire : 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Marie-Cécile VALERA