

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2021

2021 – TOU3 - 3030

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Erlann RYCKEBUSCH

Le 2 juin 2021

PRISE EN CHARGE DES MUCITES ORALES PEDIATRIQUES PAR
PHOTOTHERAPIE LED

Directrice de thèse : Docteur NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle

JURY

Président :	Professeur Frédéric VAYSSE
1er Assesseur :	Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN
2ème Assesseur :	Docteur Marie-Cécile VALERA
3ème Assesseur :	Professeur Marlène PASQUET



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2021

2021 – TOU3 - 3030

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Erlann RYCKEBUSCH

Le 2 juin 2021

PRISE EN CHARGE DES MUCITES ORALES PEDIATRIQUES PAR
PHOTOTHERAPIE LED

Directrice de thèse : Docteur NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle

JURY

Président :	Professeur Frédéric VAYSSE
1er Assesseur :	Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN
2ème Assesseur :	Docteur Marie-Cécile VALERA
3ème Assesseur :	Professeur Marlène PASQUET



Faculté de Chirurgie Dentaire

→ DIRECTION

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONNIOT

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (Innovation Pédagogique)

M. Olivier HAMEL (Maillage Territorial)

M. Franck DIEMER (Formation Continue)

M. Philippe KEMOUN (Stratégie Immobilière)

M. Paul MONSARRAT (Intelligence Artificielle)

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

→ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +

M. Jean-Philippe LODTER +

M. Gérard PALOUDIER

M. Michel SIXOU

M. Henri SOULET

→ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

M. Gérard PALOUDIER

→ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

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

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : M. Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE

Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY

Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER

Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE,

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG

Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anais DIVOL,

PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL

Maître de Conférences : M. VERGNES Jean-Noël

Assistant: M. Julien ROSENZWEIG

Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme FOURNIER Géromine, M. Fabien BERLIOZ, M. Jean-Philippe GATIGNOL

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL

Assistants: Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN

Adjoints d'Enseignement : M. Loic CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE , Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,
M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : M. Antoine TRIGALOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Serge ARMAND)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme. Manon SAUCOURT
M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT
Assistants : M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE,
Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE
Assistant Associé : M. Antoine GALIBOURG,
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Louis-Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONIOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT
Assistants : M. Thibault CANCEILL, M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 12 Février 2021

Remerciements

Je souhaite dédier cette thèse tout particulièrement à ma maman et à ma petite sœur.

A Malaurie, bientôt 8 ans de bonheur à tes côtés, tu es mon pilier, je n'aurai jamais réussi sans toi. Tu me soutiens, m'encourage et je t'en serai à jamais reconnaissant. Je nous souhaite le plus grand bonheur ensemble. Je t'aime.

A mon père, à ma belle-mère qui m'ont soutenu et aidé au quotidien pendant toutes ces années.

A Théo, mon petit frère, à qui je souhaite la plus grande réussite et un bonheur immense.

A ma tante, à mon oncle qui m'ont épaulé, soutenu et chéri comme leur fils. Je vous en remercie de tout cœur.

A mes cousines, grâce à qui mon enfance a été remplie de bonheur.

A mon grand-père, un papi aimant, soutenant et exceptionnel malgré les épreuves.

A ma grand-mère, qui m'a apporté tout son soutien et tout son amour depuis toujours.

A ma famille, qui m'a permis de réussir, je vous en remercie.

A Gigi, Christophe qui m'ont toujours soutenu, et m'ont aidé avec bienveillance et tendresse.

A la famille Cortez et Hammache qui sont rentrés dans ma vie.

A Valentin, un ami précieux pour toutes ces années, une rencontre que je n'oublierai jamais. Un pur plaisir d'avoir pu vivre ces dernières années avec toi. Mon copain de la plage.

A mes amis, Anto, Lucas, Baptiste, Javor, Céline et la team douceur pour ces moments de joies. Je garderai d'incroyables souvenirs de ces années étudiantes.

Aux enfants du service hémato-oncologie, j'ai connu ces moments, je leur souhaite tout le bonheur. Ils le méritent plus que quiconque.

A notre 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

Nous sommes reconnaissants et honoré de vous avoir en tant que président pour cette
thèse.

Votre enseignement et votre pédagogie en odontologie pédiatrique nous ont accompagnés tout
au long de nos études.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus grand respect et de notre sincère gratitude.

A notre jury de thèse,

Madame le Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN

- Maître de Conférences 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

Nous vous remercions chaleureusement d'avoir accepté la direction de cette thèse. Merci pour votre implication, votre dévotion et l'intérêt que vous avez porté sur ce travail.

Vous avez su nous transmettre vos connaissances pour l'odontologie pédiatrique avec bienveillance et passion.

Veillez trouver le témoignage de nos sentiments les meilleurs et de nos plus sincères remerciements.

A notre jury 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

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de siéger à notre jury de thèse.

Nous sommes reconnaissants de votre écoute et de vos conseils à l'Hôpital des enfants pour mener à bien ce travail.

Veillez trouver en ce travail l'expression de mon estime et de mon profond respect.

A notre jury de thèse,

Madame le Professeur Marlène PASQUET,

- Professeur des Universités
- Praticien Hospitalier en Hématologie, Immunologie et Oncologie pédiatrique

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury.

Nous sommes reconnaissant du soutien et de votre bienveillance. Nous admirons votre dévotion et votre engagement, vous êtes un véritable exemple.

Veillez trouver en ce travail, notre reconnaissance et notre respect.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	12
PARTIE I : LES MUCITES CHIMIO ET RADIO INDUITES	13
I. Généralités	13
1. Définition.....	13
2. Facteurs de risques.....	15
II. PHYSIOPATHOLOGIE : DE L'INITIATION A LA CICATRISATION.....	15
1. Initiation	15
2. Potentialisation.....	16
3. Signal et amplification	16
4. Ulcération	16
5. Cicatrisation.....	16
III. PREVENTION ET TRAITEMENTS DES MUCITES ORALES	17
1. Prévenir la survenue des mucites orales en pédiatrie.....	17
2. Traitements des mucites orales.....	18
1. Analgésiques.....	18
2. Facteur de croissance.....	19
3. La cryothérapie	19
4. La photobiomodulation	19
PARTIE II : EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES MUCITES PAR PHOTOBIMODULATION LED: ETUDE PILOTE	20
I. Evaluation des mucites orales.....	20
1. Evaluation des grades des mucites orales	20
1. Classification de l'OMS.....	20
2. Classification NCI-CTC	21
2. Evaluation de la douleur liée aux mucites orales	21
1. L'échelle des visages	21
2. L'hétéro-évaluation : HEDEN mucite	23
3. L'échelle d'évaluation ChIMES	24
II. Prise en charge des mucites orales par photobiomodulation.....	29
1. Le laser	30
2. La LED	31
3. Comparaison de la LED et du laser	33
1. Viabilité cellulaire.....	34
2. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	35
3. Temps nécessaire pour le doublement de la colonie cellulaire.....	36

4. Action sur les tissus.....	37
III. Etude pilote de l'utilisation de photobiomodulation LED.....	39
1. Matériel.....	40
2. Méthode.....	42
3. Résultats.....	43
4. Discussion.....	44
5. Conclusion.....	45
CONCLUSION	46
TABLES DES ILLUSTRATIONS.....	47
BIBLIOGRAPHIE	48

INTRODUCTION

Les chimiothérapies et les radiothérapies de l'enfant induisent systématiquement des complications orales : les mucites. Ce sont des ulcérations douloureuses qui se déclarent quelques jours après et peuvent entraîner des arrêts d'alimentations ou des infections opportunistes entraînant une perte de qualité de vie considérable pour le patient.

Une prise en charge rigoureuse est donc primordiale, même si elle reste principalement basée sur la symptomatologie à ce jour. Pourtant, la photobiomodulation se révèle comme une thérapeutique innovante et prometteuse dans la prise en charge des mucites orales.

Dans un premier temps, nous définirons la notion de mucite orale, de sa physiopathologie à son traitement et notamment sa prévention.

Puis, nous aborderons l'évaluation de ces mucites à l'aide de différentes échelles et sa prise en charge par photobiomodulation.

Enfin, à l'aide de l'échelle d'évaluation ChIMES, nous étudierons l'évolution des mucites orales chimio-induites après une prise en charge par prototype de photobiomodulation LED sur des patients dans le service pédiatrique d'hémato-oncologie de Toulouse.

PARTIE I : LES MUCITES CHIMIO ET RADIO INDUITES

I. Généralités

1. Définition

Les mucites sont des complications fréquentes et handicapantes pour les enfants dans les services d'hémo-oncologie. Elles se présentent sous forme d'inflammation associée à un érythème, puis d'ulcérations irrégulières et de taille variable. Elles concernent l'ensemble du tractus digestif.

Les premiers signes cliniques des mucites radio-induites surviennent après une dose de 15Gy et ces signes persistent environ 3 semaines après l'arrêt de la radiothérapie.

Les mucites radio-induites augmente en intensité et en sévérité à chaque cycle de radiothérapie étant donné la cicatrisation partielle de la muqueuse buccale. (1)

Les mucites chimio-induites quant à elles apparaissent en général 3 à 5 jours après la chimiothérapie et disparaissent en 2 semaines. De la même manière, l'intensité des mucites augmente avec la répétition des cycles de chimiothérapie. (2)

La prévalence des mucites retrouvée dans la littérature est de 40 à 76% chez les enfants recevant une chimiothérapie et jusqu'à 90% recevant de la radiothérapie de la tête et du cou. On atteint même 100% lors de l'association des deux modes thérapeutiques.

Selon l'étude prospective de Noriko Nishimura en 2012 portant sur 227 patients adultes recevant de la chimiothérapie, la fréquence d'apparition de mucite est de 64% tous cancers et protocoles confondus. (2)

Une méta-analyse de Vagliano et son équipe portant sur 1841 patients pédiatriques recevant une greffe de moelle osseuse, montre que 57% des patients ont développé une mucite quelque soit son grade et près de 28% ont développé une mucite sévère lorsqu'il n'y a pas eu de prise en charge préventive ou curative. (3)

Les enfants sont d'autant plus touchés que l'épithélium de la cavité buccale présente un taux mitotique plus élevé. Néanmoins la cicatrisation y est également favorisée.

Sa prise en charge est donc primordiale : ces ulcérations sont à l'origine de douleurs entraînant une altération de la qualité de vie du patient mais également une possible dénutrition. (4)

Les douleurs importantes dues à ces mucites sont résistantes aux antalgiques de pallier I voir pallier II, ce qui oblige à recourir aux antalgiques morphiniques avec leur effets secondaires. (5)

Ces mucites favorisent la survenue d'infections opportunistes fongiques, bactériennes ou virales et peuvent donc amener à la réduction voire à la suspension du traitement anticancéreux avec un risque d'aggravation du pronostic vital du patient. (6)



Figure 1 : Mucite orale avec ulcération de la face interne de la joue (service d'hématologie de Toulouse)

2. Facteurs de risques

L'apparition de mucites est accentuée par la répétition de cycles de chimiothérapie, les cancers hématologiques, le sexe féminin, l'âge avancé, l'utilisation de différents traitements anti-cancéreux comme les anthracyclines, les vinca alcaloïdes, les cyclophosphamides ou encore les fludaramides. (7)

Les autres facteurs de risque sont une xérostomie initiale, une xérostomie durant les phases de chimiothérapie, la neutropénie, la voie d'administration ou un faible IMC. (8)

II. PHYSIOPATHOLOGIE : DE L'INITIATION A LA CICATRISATION

1. Initiation

Le processus débute par l'altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous-muqueuse. Des radicaux libres se forment et jouent un rôle de médiateur avec une action directe sur la muqueuse (cellules, tissus et vaisseaux) et une action indirecte par l'activation de facteurs de transcription. (9) (10) (11)

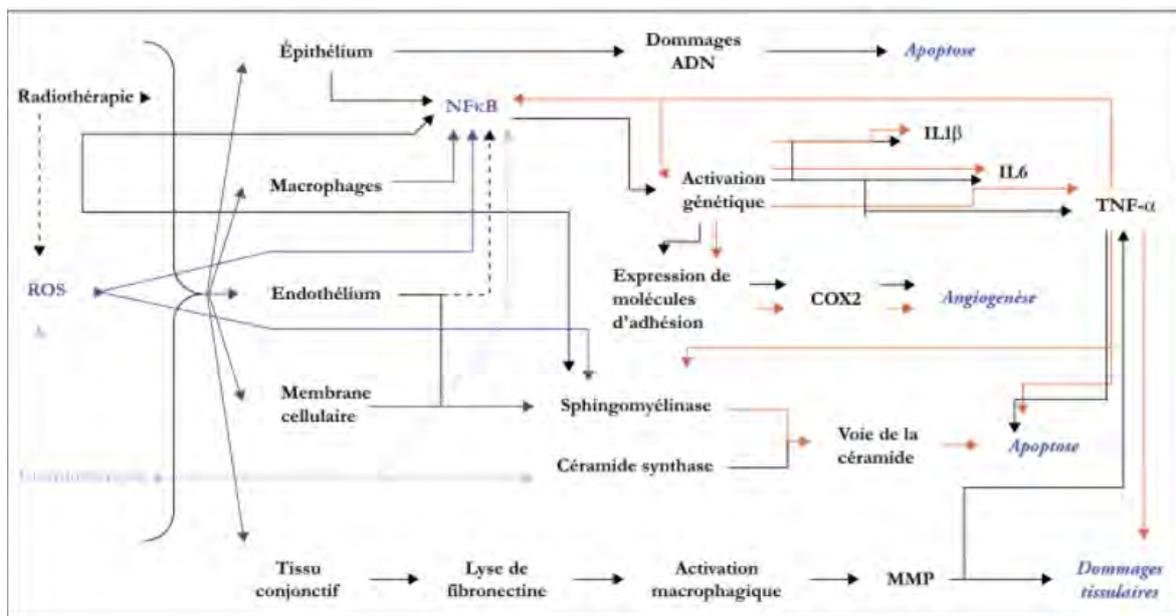


Figure 2 : Physiopathologie de la mucite d'après Sonis et al. (10)

2. Potentialisation

La potentialisation correspond à la production de médiateurs actifs aboutissant à des dommages tissulaires à tous les niveaux de la muqueuse. Les radicaux libres endommagent l'ADN provoquant l'apoptose cellulaire qui active plusieurs facteurs de transcription comme le NF- κ B. (9)

Le **NF- κ B** active des gènes permettant la production de TNF α , IL1b et IL6. Tous ces facteurs seront responsables par la suite de dommages tissulaires et de l'apoptose cellulaire. Le **NF- κ B** va permettre à la voie des cyclo-oxygénases 2 (COX 2) de s'activer et donc favoriser l'angiogénèse. (10) (11)

3. Signal et amplification

A la suite de rétrocontrôles positifs, médiés par des cytokines, l'activation de voies de la céramide et de la caspase favorise la formation de TNF α , d'IL1b et d'IL6. (8)

Le processus inflammatoire est amplifié et on assiste à une altération biologique majeure du tissu, même si il est encore possible d'observer un tissu normal au niveau macroscopique. (10) (11) (12)

4. Ulcération

Lors de cette phase, les bactéries colonisent le tissu ce qui entraîne l'activation des macrophages et donc la production de facteurs d'inflammation. La production de cytokines est favorisée par l'ulcération entraînant un risque infectieux accru, notamment chez les patients immunodéprimés. (8) (9) (10)

5. Cicatrisation

Pour finir, les mucites cicatrisent environ en 2 semaines pour les patients ayant reçu de la chimiothérapie. Ce processus de cicatrisation est possible par la signalisation depuis la matrice extracellulaire permettant une prolifération, une différenciation épithéliale et un rétablissement au niveau local de la flore microbienne.

Cependant malgré une structure macroscopique normale, la muqueuse reste altérée puisqu'une néovascularisation reste présente.

Cela explique le fait que, l'intensité et la sévérité des mucites augmentent avec le nombre de cycles de chimio ou de radiothérapie. (8) (9) (10) (11)

III. PRÉVENTION ET TRAITEMENTS DES MUCITES ORALES

1. Prévenir la survenue des mucites orales en pédiatrie

Dans un premier temps, il est indispensable d'informer l'enfant et sa famille du risque de survenue de la mucite et de ses symptômes qui permettront de la diagnostiquer.

Un examen bucco-dentaire et le traitement de toute infection orale ou d'obturation défectueuse, seront entrepris dès que possible.

Un essai clinique de 2013 notifie l'importance de développer des stratégies de prévention des mucites, notamment des mucites sévères, pouvant compromettre l'issue du traitement anti-cancéreux. (13)

En préventif, il sera important pour le patient de maintenir sa cavité orale humide, par des procédés pharmacologiques (Chlorhexidine) ou non. Il sera conseillé par exemple de procéder à des rinçages non irritants au bicarbonate de sodium à 14‰, de sucer de la glace ou encore de prendre des gorgées d'eau fréquentes.

Le service d'oncologie pédiatrique de Rhône-Alpes préconise l'utilisation d'une brosse à dent chirurgicale pour éviter de léser la muqueuse buccale et de la mouiller avant le brossage pour rendre les poils plus doux. (14)

Cependant, lors d'une numération plaquettaire inférieure à $20.000/\text{mm}^3$, il est recommandé d'utiliser des bâtonnets en mousse pédiatrique imbibés d'eau oxygénée à 3%. (15)

2. Traitements des mucites orales

Il n'existe pas de traitement curatif contre les mucites, la prise en charge reste essentiellement symptomatique.

Les patients soignés par chimiothérapies présentent de nombreux effets secondaires comme des épisodes de vomissements, il sera alors important pour ces patients de se rincer la bouche à l'eau ou à tout autre solution pour éviter l'acidité buccale et donc l'irritation des muqueuses orales.

1. *Analgsiques*

La prise en charge symptomatique dépendra du résultat de l'évaluation de la douleur par un outil adapté à l'âge et aux capacités de l'enfant.

Dans le cas où l'enfant n'est pas capable d'évaluer sa douleur, le soignant pourra utiliser l'échelle d'hétéro-évaluation HEDEN mucite.

Les soins locaux et les antalgiques de pallier I et/ou II selon l'OMS comme le paracétamol ou le tramadol seront utilisés pour les mucites les moins sévères.

Les mucites de fortes intensités (EVA > 6) seront soulagées par des opioïdes forts. L'utilisation de PCA est conseillée (analgésie auto contrôlée par Morphine®), celle-ci permet une administration des morphiniques de façon efficace.

L'étude de Coda et al compare l'utilisation de la morphine dans la gestion des douleurs des mucites par rapport à l'hydromorphine, le sufentanyl et l'alfentanil. Elle montre que la morphine possède moins d'effets secondaires et nécessite une dose plus faible pour obtenir l'antalgie. (16)

Les douleurs sont parfois extrêmes et l'utilisation seule d'opioïdes forts ne suffit pas à calmer les mucites, c'est pourquoi dans certains cas des coanalgsiques seront utilisés.

Si l'EVA ou l'HEDEN mucite > 3 et quelque soit l'âge, on ajoutera du Rivotril® (Clonazépam).

L'utilisation de Kétamine® sera réservée aux douleurs résistantes à la morphine seule.

Enfin, il sera possible d'associer aux opioïdes forts, de la Xylocoaine® visqueuse 2% en gel oral en application locale avant les soins buccaux.

2. Facteur de croissance

La Palifermine est un facteur de croissance des kératinocytes, elle stimule la prolifération des cellules épithéliales et augmente l'épaisseur des couches non kératinisées de la muqueuse orale. La palifermine diminuerait l'incidence de la mucite orale sévère (grade 3 et 4) de 19% mais ne contribue pas à diminuer sa durée selon une étude menée entre 2004 et 2012. Cependant le niveau de preuve reste faible ($p = 0,2$) et son utilisation reste limitée à cause de son coût élevé. (3) (14) (17)

3. La cryothérapie

Cette thérapie consiste en l'application de glace dans la cavité orale pendant 5 minutes avant de commencer le cycle de chimiothérapie et de la maintenir pendant 30 à 45 min. La vasoconstriction locale qui en résulte diminue la quantité de médicament cytotoxique pouvant atteindre les cellules des muqueuses orales. (3) (18)

4. La photobiomodulation

La photobiomodulation est une thérapeutique non invasive, rapide et indolore qui permet une diminution de la durée mais également des douleurs des mucites. La lumière de la longueur d'onde située dans le rouge ou l'infrarouge active des processus énergétiques dans les mitochondries, amenant à une régénération des tissus et à une diminution des radicaux libres. (3) (14) (19)

Son action se fait principalement grâce à la chaîne respiratoire au sein des mitochondries et va jouer une action sur l'oxydation et la production énergétique, tout ceci dans un but capital que sont la viabilité et la prolifération cellulaire. En outre, la lumière rouge et infrarouge réduit l'apoptose cellulaire (en augmentant l'expression de certaines protéines), améliore la prolifération, migration et adhésion de cellules comme les fibroblastes, cellules endothéliales, kératinocytes et lymphocytes.

L'action de la lumière rouge émise par un laser ou une LED (diode électro-luminescente) sera abordée plus amplement dans la deuxième partie.

PARTIE II : EVALUATION ET PRISE EN CHARGE DES MUCITES PAR PHOTOBIMODULATION LED: ETUDE PILOTE

I. Evaluation des mucites orales

Les cellules de la muqueuse buccale ont un pouvoir mitotique important et c'est pourquoi elles sont les cibles privilégiées des agents cytotoxiques utilisés dans les traitements contre le cancer.

La mucite est responsable de douleur chez l'enfant et impacte négativement sa qualité de vie.

Il est donc essentiel de grader sa sévérité pour offrir au patient la meilleure prise en charge de ses douleurs et pour effectuer des études cliniques reproductibles. (11) (18)

1. Evaluation des grades des mucites orales

1. Classification de l'OMS

L'OMS a mis en place une classification établissant cinq grades d'intensité de la mucite. (6) (11)

Il s'agit d'une classification où seule la présence d'**ulcération** est prise en compte. C'est également la plus utilisée par le personnel hospitalier pour prendre en charge la douleur et mettre en place un traitement médicamenteux.

Grade 0 : Absence de mucite

Grade 1 : Erythème, sensation désagréable

Grade 2 : Erythème, ulcères, alimentation solide possible

Grade 3 : Ulcères, alimentation uniquement liquide possible

Grade 4 : Alimentation per os impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire

2. Classification NCI-CTC

La classification NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) des critères de toxicités des chimiothérapies au niveau bucco pharyngé décrit également 5 grades. (6) (11)

Grade 0 : Pas de mucite

Grade 1 : Erythème de la muqueuse

Grade 2 : Plaques pseudo membraneuses < 1,5 cm et non confluentes

Grade 3 : Plaques pseudo membraneuses confluentes > 1,5 cm

Grade 4 : Ulcération avec nécrose

Ces deux classifications (OMS et NCI-CTC) reposent sur l'observation des ulcérations et des conséquences de la douleur sur l'alimentation

2. Evaluation de la douleur liée aux mucites orales

L'évaluation des conséquences des mucites orales peut être réalisée par le patient lui-même (échelle des visages, EVA, ChIMES) ou par l'équipe soignante (HEDEN mucite).

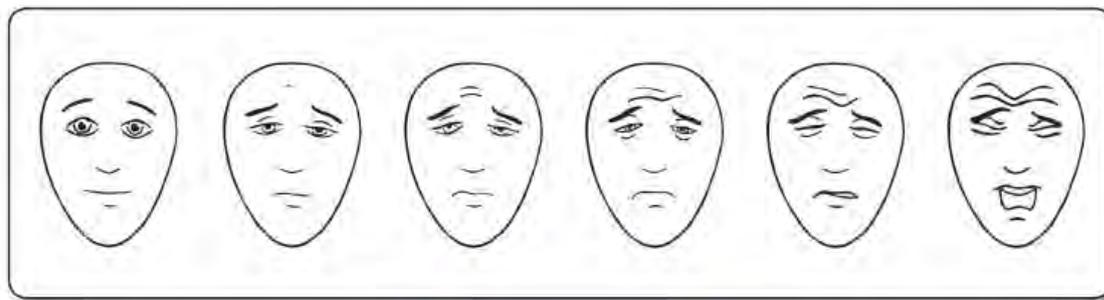
1. L'échelle des visages

L'échelle des visages est une échelle d'auto-évaluation de la douleur par l'enfant à partir de 4 ans. (20)

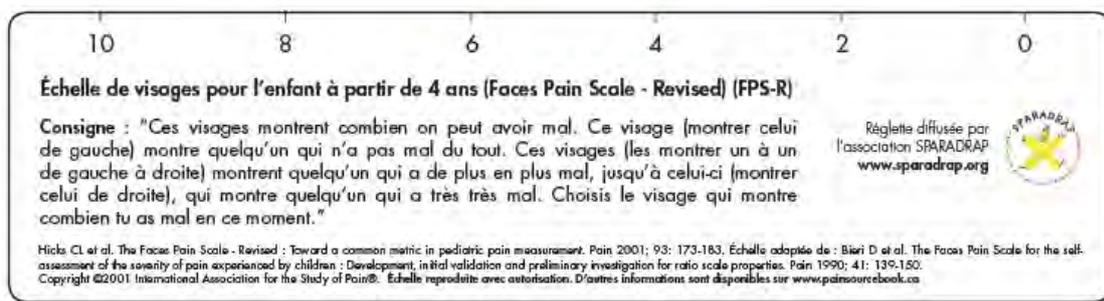
Cette échelle a été validée avec une consigne précise pour l'enfant : "Ces visages montrent combien on peut avoir mal. Ce visage (montrer celui de gauche) montre quelqu'un qui n'a pas mal du tout. Ces visages (les montrer un à un de gauche à droite) montrent quelqu'un qui a de plus en plus mal, jusqu'à celui-ci (montrer celui de droite), qui montre quelqu'un qui a très très mal. Montre-moi le visage qui montre combien tu as mal en ce moment."

Cela permet de s'assurer de la validité du score obtenu.

L'échelle des visages possède 2 faces, une du côté du patient représentant 6 visages différents et une face du côté du praticien avec la correspondance numérique de 0 à 10 et donc permettant à celui-ci d'adapter un traitement plus facilement.



Recto



Verso

Figure 3 : Echelle des visages

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

Cependant cette échelle des visages a des limites et notamment chez les tout petits qui ont souvent tendance à appliquer la règle du tout ou rien ; on se retrouve donc dans des situations où l'enfant déclare avoir une douleur correspondante à 10/10 ou au contraire une absence totale de douleur.

Autre élément, un enfant ayant une douleur exacerbée aura plus de difficultés à communiquer et cela peut empêcher son auto-évaluation et donc compromettre sa prise en charge.

Enfin, il est possible que certains enfants sous-estiment volontairement leur douleur par peur par exemple de devoir rester plus longtemps à l'hôpital, des tests supplémentaires, des soins plus longs... Il faudra donc bien informer l'enfant de la raison pour laquelle on évalue sa douleur.

Lorsque ces limites sont atteintes, il faudra se tourner vers d'autres solutions et notamment l'hétéro évaluation.

2. L'hétéro-évaluation : HEDEN mucite

La plus connue est l'échelle HEDEN (Hétéro Evaluation de la Douleur de l'Enfant) et notamment HEDEN mucite permettant d'aborder au mieux la douleur des patients présentant des mucites. (21)

L'échelle DEGR (Douleur Enfant Gustave Roussy) permet d'évaluer la douleur prolongée de l'enfant de 2 à 6 ans, en effet ce dernier aura davantage de mal à exprimer son ressenti. Cependant son application est chronophage au quotidien et compliqué à mettre en place malgré sa grande fiabilité. (22)

C'est pourquoi à partir de cette échelle DEGR, l'échelle HEDEN a été développée. Cette version simplifiée permet au soignant d'évaluer la douleur de l'enfant hospitalisé à partir de 5 items cotés de 0 à 2, avec un score total variant de 0 à 10.

Un item traduit l'expression volontaire de la douleur (plaintes somatiques)

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

Et enfin, deux items traduisent les signes directs de la douleur (position antalgique et contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise)

L'échelle « HEDEN mucite » a été développée à partir de l'échelle HEDEN, avec quelques adaptations.

La position antalgique (SDD) dans HEDEN est remplacée par le Comportement Alimentaire (SDD).

La lenteur et la rareté du mouvement (APM) est remplacée par l'attitude antalgique dans les mouvements de la bouche (SSD).

Le contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise (SDD) est remplacé par la réaction à l'examen de la cavité buccale (SDD).

Cette échelle permet aux soignants d'évaluer rapidement et avec efficacité la douleur prolongée des patients cancéreux âgés de 2 à 6 ans.

Signes de douleur	0	1	2
Plaintes somatiques (EVD)	aucune	Se plaint d'avoir mal	Plainte avec geignements, cris, 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, se désintéresse de tout.
Réactions à l'examen de la cavité buccale (SDD)	Ouvre la bouche sans difficulté. Tire la langue facilement Accepte l'abaisse-langue	Limitation ouverture buccale Refuse abaisse langue	Ouverture buccale impossible
Attitude antalgique dans les mouvements de la bouche (SDD)	Parle Déglutit sa salive normalement Prend sa sucette/pouce	Économise ses mots Prononciation altérée Déglutit 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 aliments mixés ou liquides	Refus alimentaire

Figure 4 : HEDEN mucite d'après Marec Bérard P et al. (21)

3. L'échelle d'évaluation ChIMES

Devant la quantité limitée d'outils permettant de mesurer la sévérité des mucites buccales en oncologie pédiatrique, S.Jacobs développe une échelle d'auto-évaluation de la douleur liée aux mucites pédiatriques à partir de l'échelle des visages : ChIMES (Children International Mucositis Evaluation Scale). (23)

Sur sept questions, les quatre premières utilisent la représentation de six visages qui améliorent la compréhension et la communication entre le soignant et le petit patient. La validation de cette échelle s'appuie sur son utilisation dans un groupe de 185 participants. (23)

La première question concerne la douleur que ressent l'enfant dans sa bouche ou dans sa gorge le jour du questionnaire. Les trois questions suivantes concernent la difficulté de l'enfant à avaler sa salive, manger ou boire ce jour à cause des douleurs dans sa bouche ou dans sa gorge. Ensuite, il est demandé à l'enfant ou à ses parents (si l'enfant est dans l'incapacité de répondre) si ce dernier a eu besoin de prendre un médicament pour une douleur aujourd'hui. Puis dans le cas échéant, si cet antidouleur a été pris en rapport avec une douleur dans la bouche ou dans la gorge. Pour finir, il faudra noter s'il y a présence d'ulcération en bouche.

Il existe cependant une possibilité de répondre « Je ne peux pas dire » à la question 2,3 et 4 car le fait que de jeunes patients atteints de cancers ou de leucémies ne puissent pas manger n'est pas forcément lié à la présence de mucite. En effet, les traitements anti-cancéreux provoquent nausées et des pertes d'appétit qui amènent les enfants à l'arrêt de l'alimentation. Les questions ChIMES 1 à 4 ont chacun un score variant de 0 à 5 où 5 est le pire degré de douleur.

Une cotation de 1 est attribuée si l'enfant a reçu des antidouleurs le jour même ou si le patient a reçu des antidouleurs en rapport avec des mucites buccales ou si l'enfant présente des ulcérations en bouche.

Toute réponse manquante ou notée « Je ne peux pas dire » est exclue du score total possible.

Le score ChIMES en pourcentage permet de prendre en compte les réponses « je ne peux pas dire ».

Un score plus élevé à quelques jours d'intervalle par exemple signifie une sévérité de la mucite accrue.

Dans l'étude de Jacob, la mucite est évaluée au début, entre le 2^{ème} et le 5^{ème} jour avant le début de la chimiothérapie et ensuite quotidiennement entre le 7^{ème} et le 17^{ème} jour après le début de la chimiothérapie. Les mesures de la mucite sont évaluées grâce à ChIMES mais également à l'aide de l'échelle visuelle analogique, la classification de l'OMS ou encore la classification du NCI-CTC.

Le tableau ci-dessous permet de mettre en exergue la corrélation entre ChIMES et les échelles de mesures des mucites, puisque nous observons un « r », le facteur de corrélation, se rapprochant de 1.

Table 3. Construct validation of ChIMES total and percentage scores^a

Other measures of mucositis	Respondent type					
	Parent proxy report for children aged <12 years (N= 98)		Child self-report aged 12-18 years (N= 66)		Child self-report aged 8 to <12 years (N= 21)	
	ChIMES total score	ChIMES percentage score	ChIMES total score	ChIMES percentage score	ChIMES total score	ChIMES percentage score
WHO Mucositis	0.847 (<0.0001)	0.846 (<0.0001)	0.782 (<0.0001)	0.785 (<0.0001)	0.830 (<0.0001)	0.827 (<0.0001)
VAS Mucositis	0.854 (<0.0001)	0.857 (<0.0001)	0.808 (<0.0001)	0.809 (<0.0001)	0.727 (<0.0001)	0.731 (<0.0001)
CTC Mucositis	0.862 (<0.0001)	0.863 (<0.0001)	0.779 (<0.0001)	0.781 (<0.0001)	0.795 (<0.0001)	0.795 (<0.0001)
OMDQ1 ^b	0.903 (<0.0001)	0.906 (<0.0001)	0.851 (<0.0001)	0.852 (<0.0001)	0.813 (<0.0001)	0.822 (<0.0001)
OMDQ2	0.723 (<0.0001)	0.706 (<0.0001)	0.585 (<0.0001)	0.587 (<0.0001)	0.551 (<0.0001)	0.549 (<0.0001)
OMDQ3	0.900 (<0.0001)	0.911 (<0.0001)	0.882 (<0.0001)	0.882 (<0.0001)	0.922 (<0.0001)	0.917 (<0.0001)
OMDQ4	0.896 (<0.0001)	0.908 (<0.0001)	0.884 (<0.0001)	0.886 (<0.0001)	0.928 (<0.0001)	0.926 (<0.0001)
OMDQ5	0.908 (<0.0001)	0.917 (<0.0001)	0.904 (<0.0001)	0.905 (<0.0001)	0.900 (<0.0001)	0.906 (<0.0001)
OMDQ6	0.864 (<0.0001)	0.876 (<0.0001)	0.724 (<0.0001)	0.726 (<0.0001)	0.783 (<0.0001)	0.780 (<0.0001)

Abbreviations: ChIMES= Children's International Mucositis Evaluation Scale; CTC=National Cancer Institute's Common Terminology Criteria v3.0; WHO=World Health Organisation mucositis scale; VAS=pain visual analogue scale; OMDQ= Oral Mucositis Daily Questionnaire.
^aTable represents Spearman's correlation coefficients with P values derived from a generalised linear mixed model with repeated measures in parentheses.
^bOMDQ items were as follows: (1) Amount of mouth and throat pain (OMDQ1), (2) Effect of pain on sleeping (OMDQ2), (3) Effect on swallowing (OMDQ3), (4) Effect on drinking (OMDQ4), (5) Effect on eating (OMDQ5), and (6) Effect on talking (OMDQ6).

Figure 5 : Corrélation entre ChIMES et les échelles de mesures des mucites d'après S.Jacobs (23)

Grade OMS	1	2	3 ou 4
Médiane du score total	4,5 (3 ; 8)	10 (6 ; 15)	20 (16 ; 22)

Figure 6 : Correspondance entre les grades de mucites de l'OMS et le score total de ChIMES

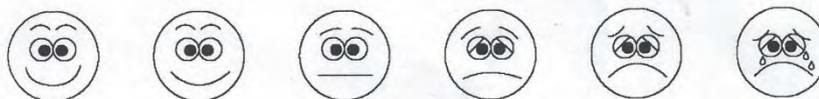
Grade OMS	1	2	3 ou 4
Médiane du score en pourcentage de ChIMES (intervalle interquartile)	21,7% (13% ; 37,7%)	43,5% (26,1% ; 65,2%)	87% (72,7% ; 95,7%)

Figure 7 : Correspondance entre les grades de mucites de l'OMS et le score en pourcentage de ChIMES

Cette étude permet donc de démontrer la pertinence et la validité de l'échelle de mesure de ChIMES en regard des autres échelles de mesures traditionnelles. Là où, l'échelle de l'OMS ne se focalise que sur la présence d'ulcère, ChIMES permet de se focaliser sur des éléments fonctionnels et cliniques. C'est donc un excellent outil à mettre en place au cours des différents cycles de chimiothérapie par exemple. Reste à valider sa version française.

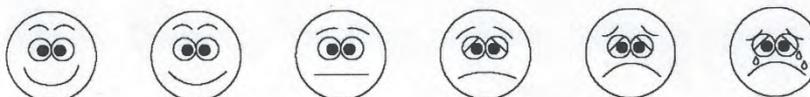
Echelle internationale d'évaluation des mucites chez l'enfant

1. **Douleur** : Lequel de ces visages décrit le mieux la douleur que tu ressens **dans ta bouche ou ta gorge** aujourd'hui ? Entoure le visage.



0 Pas de douleur/1 un peu mal/2 un peu plus mal /3 encore plus mal/4 très mal/ 5 le plus mal

2. Lequel de ces visages montre combien c'est difficile pour toi d'**avaler ta salive** aujourd'hui à cause des douleurs dans la bouche ou dans la gorge ? Entoure le visage.



Je ne peux pas dire

0 Pas difficile/ 1 un peu difficile/2 un peu plus difficile /3 encore plus difficile/4 très difficile/5 je ne peux pas avaler

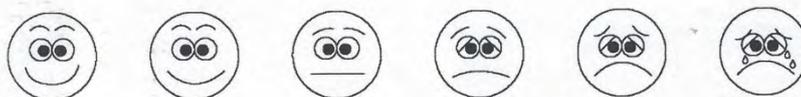
3. Lequel de ces visages montre combien c'est difficile pour toi de **manger** aujourd'hui à cause des douleurs dans la bouche ou dans la gorge ? Entoure le visage.



Je ne peux pas dire

0 Pas difficile/ 1 un peu difficile/2 un peu plus difficile /3 encore plus difficile/4 très difficile/5 je ne peux pas manger

4. Lequel de ces visages montre combien c'est difficile pour toi de **boire** aujourd'hui à cause des douleurs dans la bouche ou dans la gorge ? Entoure le visage.



Je ne peux pas dire

0 Pas difficile/ 1 un peu difficile/ 2 un peu plus difficile / 3 encore plus difficile/ 4 très difficile/ 5 je ne peux pas boire

5. tu as besoin de l'aide de tes parents ou d'un autre adulte pour répondre à ces questions :

Est-ce que tu as pris un médicament pour n'importe quelle sorte de douleur aujourd'hui ?

1 oui / 0 non

Si oui, est-ce que tu as eu besoin du médicament à cause d'une douleur dans la bouche ou la gorge ?

1 oui / 0 non

6. Merci de demander à un adulte de regarder dans ta bouche.

Est-ce qu'il ou elle peut voir une blessure (ulcération) dans ta bouche aujourd'hui ? 1 oui / 0 non

Donnée manquante = 0

Score maximal = 23

Score total =

Figure 8 : Echelle d'évaluation CHIMES traduite en français

Une version numérique de cette échelle ChIMES développée par Tomlinson (24), a été évaluée par 40 enfants, avec un âge médian de 12,4 ans. Ils ont noté un temps d'évaluation de 1min07 en moyenne et l'ensemble des participants a jugé le questionnaire facile ou très facile à utiliser.

Le questionnaire et notamment sa version numérique sur tablette numérique a été considéré comme un dispositif approprié ou très approprié pour 92% des participants.

II. Prise en charge des mucites orales par photobiomodulation

De nombreuses méthodes et médicaments ont été proposés pour limiter et prévenir la survenue de ces mucites. Par exemple, à Toulouse, avant le début des cycles de chimiothérapie ou de radiothérapie, il est recommandé à l'enfant d'effectuer des brossages et des bains de bouche au bicarbonate de sodium jusqu'à 6 fois par jour.

Cependant de nouvelles méthodes de prévention et de thérapie comme la photobiomodulation émergent.

Le laser « chaud » est utilisé en médecine ou en odontologie pour de la chirurgie depuis les années 70 tandis que le laser « froid » est utilisé pour la prise en charge en cancérologie depuis peu, et se fait surtout de façon isolée. Cela demande en effet des moyens financiers de la part des structures hospitalières mais aussi la mise en place de formation pour le personnel soignant.

Du fait de la multitude de paramètres d'illumination, une densité de puissance insuffisante ou un temps d'application trop bref n'auront aucun effet thérapeutique; trop de densité de puissance ou un temps d'application trop long peuvent avoir un effet inhibiteur. C'est pourquoi à l'heure actuelle il n'existe pas de consensus d'utilisation hormis dans le cadre des cancers ORL chez l'adulte. (25)

1. Le laser

Le laser de basse énergie ou LLLT (Low-Level Laser Therapy) correspond à une source de lumière monochromatique et cohérente constituée de photons de haute densité. La lumière laser est collimatée, ce qui signifie qu'elle s'étale très peu, en gardant un faisceau étroit. (26)
(27)

Le laser se caractérise par différents paramètres :

- La longueur d'onde à laquelle émet le laser en nm.
- La dose ou énergie totale déposée en Joules (J).
- La densité de puissance ou l'irradiance en W/cm^2 qui est la puissance délivrée par cm^2
- La densité d'énergie mesurée en J/cm^2 qui est l'énergie délivrée par cm^2

Le laser le plus fréquemment utilisé correspond au laser hélium-néon ayant une longueur d'ondes de 632,8 nm. Ce laser va être appliqué sur les tissus en prévention ou non des mucites buccales. Cela permet une prise en charge rapide, indolore et inaudible.

Les études de Karu et Kolyakov en 2005 montre que le laser de basse énergie va permettre une synthèse mitochondriale accrue d'ATP et d'ARN mais également de protéines et enfin une augmentation de la concentration d'oxygène. (28)

En 2007 déjà, un groupe d'experts de la MASCC/ISOO (Multinational Association Of Supportive Care In Cancer) recommande l'utilisation du laser basse énergie pour réduire l'incidence des mucites et des douleurs associées, chez des patients recevant de fortes doses de radiothérapie ou de la chimiothérapie avant une greffe de cellules hématopoïétiques. (29)

En 2006, une méta-analyse ayant comme objectif d'examiner les effets biologiques et cliniques à court terme de la photobiomodulation sur la douleur aigue des tissus mous, retient 33 études en laboratoire et 15 essais cliniques randomisés en double aveugle. (29)

Concernant les études en laboratoires, 18 études sur 19 ont démontré que l'utilisation du laser avec des longueurs d'onde dans le rouge ou l'infrarouge permet d'agir et de moduler les processus de l'inflammation au niveau des tissus lésés. Cela comprend la modification des marqueurs inflammatoires, l'altération de la distribution des cellules inflammatoires et la réduction des œdèmes, des hémorragies et de la nécrose des tissus.

Les effets sur les tissus mous sont dose-dépendants. La dose moyenne des études faisant état d'une action anti-inflammatoire était de $7,5 \text{ J/cm}^2$ et une densité de puissance de 5 à 171 mW/cm^2 avec une longueur d'onde dans le rouge allant de 632 à 660 nm et de 810 à 830 nm pour l'infra rouge.

Les longueurs d'onde ne semblent pas influencer les effets anti-inflammatoires de manière significative tant qu'elles se situent dans le rouge et l'infrarouge.

Concernant les essais randomisés, neuf d'entre eux regroupant 609 patients, ont distribué des doses quotidiennes supérieures à 5J et ont constaté une amélioration significative concernant les marqueurs de l'inflammation et de l'amélioration de la douleur par rapport au placebo.

Au final, cette étude de J.Magnus souligne que le laser de basse énergie permet de moduler la réponse inflammatoire et de soulager les douleurs aiguës à court terme.

Enfin, l'étude de Bensadoun de 2012 suggère que le laser possède un effet analgésique, anti-inflammatoire et biostimulant dose-dépendant sur les cellules muqueuses et épithéliales grâce à l'augmentation de collagène et des fibroblastes. (30)

2. La LED

La LED ou diode électroluminescente est un semi-conducteur qui émet de la lumière lorsqu'un courant électrique le traverse. A la différence du laser, la LED produit une lumière incohérente (avec un grand angle). Son utilisation dans de nombreux domaines et notamment dans le milieu médical s'accroît du fait de son coût modéré, de sa praticité et de sa modération en terme d'utilisation d'énergie.

Cependant, on ne répertorie aujourd'hui qu'un faible nombre d'articles concernant l'utilisation de LED dans la prise en charge des mucites.

Dès 1989, Karu T. qui travaille sur la photobiomodulation affirme que la cohérence de la lumière que l'on retrouve dans les lasers est perdue dès lors que le faisceau traverse un tissu. L'effet de biomodulation de la lumière n'est donc pas associé à sa cohérence. (31)

Cette découverte est donc un argument de plus pour l'utilisation de la LED et répond aux différents scientifiques sceptiques et remettant en cause l'utilisation d'une lumière non cohérente dans la prise en charge des patients.

En 2017, Naderi et son équipe comparent les effets du laser, de la LED et d'un placebo sur des cultures de fibroblastes humains. Ils mettent en évidence des effets bénéfiques comparables entre LED et laser : augmentation conséquente d'espèces réactives de l'oxygène, indispensables à la cicatrisation et prolifération des cellules fibroblastiques accrue par rapport au groupe contrôle. La production d'espèces réactives de l'oxygène augmente plus doucement et linéairement, suggérant une action plus limitée sur le stress oxydatif. (32)

Concernant les études animales, Sacono et son équipe, dès 2008, propose d'évaluer les effets de la LED sur les mucites induites par la chimiothérapie sur des hamsters. Cette étude conclut que malgré l'apparition des mucites qui n'a pas pu être complètement évitée, le protocole de thérapie par LED a permis une réduction significative de la sévérité de la mucite. (33)

En 2013, Freire et son équipe ont étudié à leur tour, les effets de la photobiomodulation sur les mucites sur des hamsters traités par chimiothérapie. Pour cela, ils vont comparer un groupe témoin, un groupe recevant la photobiomodulation 1 jour avant la chimiothérapie et un groupe recevant la photobiomodulation 3 jours après le début de la chimiothérapie.

L'utilisation de la LED permet de stimuler le processus de cicatrisation et de prévenir le développement d'une mucite sévère. Ces auteurs proposent d'ailleurs une utilisation de ces thérapeutiques en prévention pour des patients sous chimiothérapies, concluant que cela pourrait améliorer leur qualité de vie et réduire ainsi les coûts pour le système de santé. (34)

Sur le rat, Silveira et son équipe ont voulu examiner les changements biologiques et moléculaires dans le processus de cicatrisation de l'épiderme après une brûlure. L'application d'une lumière LED émettant à 850nm permettrait de réduire le stress oxydatif et les paramètres de l'inflammation. Il en résultait une diminution de la nécrose des tissus et une augmentation de la vitesse de cicatrisation. (35)

A propos des études sur l'humain, Whelan et son équipe s'intéressent aux effets prophylactiques de la lumière rouge et infrarouge d'une LED sur la prévention des mucites orales chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse. (36)

32 patients ont été inclus dans l'étude et l'application de la LED s'est faite 2 jours avant la transplantation et a continué jusqu'au 14eme jour après.

Au lieu des 70 à 90% de mucites attendues, l'incidence d'apparition des mucites fut de l'ordre de 53%. Vers le 7^{ème} jour après la transplantation, les auteurs ont également noté une réduction de 48% de la douleur par rapport aux patients sans traitement ($p < 0,005$).

Pour conclure, les auteurs s'accordent à dire qu'une utilisation préventive de la LED chez les jeunes patients est primordiale même si le manque de données ne permet pas d'établir un protocole précis.

En 2011, Brian D. Hodgson et son équipe mettent en évidence une réduction significative de la douleur chez les patients sous chimio ou radiothérapie pré greffe de moelle osseuse, traités par LED en extra-oral selon l'échelle d'évaluation de l'OMS (mais pas selon l'échelle de douleurs du NCI-CTC). (37)

Enfin, Treister va étudier la faisabilité, la sécurité et la tolérance de la photobiomodulation pour la prévention des mucites orales chez les patients ayant reçu une greffe de cellules hématopoïétiques. Treize patients ayant un âge médian de 15 ans ont été inclus à l'étude. Au niveau de la faisabilité, les dix infirmières formées ont toutes déclaré que le dispositif de photobiomodulation était maniable et facile d'utilisation. Concernant la sécurité, il n'a pas été révélé de toxicité attribuée à la photobiomodulation pendant et après l'étude. Ainsi, on peut conclure que l'utilisation de la photobiomodulation en extra-oral ainsi que l'évaluation des mucites orales de façon quotidienne est faisable en toute sécurité. (38)

Finalement, ces études rendent l'utilisation des LEDs crédible par rapport au laser, puisqu'on observe une diminution de la douleur liée aux mucites orales.

3. Comparaison de la LED et du laser

Malgré l'utilisation encore limitée de la LED, les études de Hodgson et de Whelan suggèrent une action analgésique et anti-inflammatoire similaire à celle du laser de même longueur d'onde. Il serait judicieux d'effectuer une évaluation comparative de ces deux techniques dans la prise en charge des mucites orales.

On note des différences entre le laser et la LED, premièrement, un coût plus faible pour la LED. Cela reste à prendre en compte pour les structures ou les praticiens libéraux, voir pour les patients, qui voudraient acquérir ces dispositifs. Deuxièmement, sa facilité d'utilisation est un argument en faveur de la LED.

La LED produit une lumière incohérente et divergente qui gaspille l'énergie dans plusieurs sens de l'espace. Un matériel optique spécifique sera nécessaire pour concentrer cette énergie suivant les domaines d'applications.

Sa zone d'application est plus large et permet de traiter une plus grande surface de tissus ce qui est un confort pour le praticien qui peut traiter ou prévenir les mucites en un temps moindre qu'avec le laser et surtout pour les patients pédiatriques, souvent fatigués et recevant beaucoup de soins. L'accumulation de ces soins entraîne une lassitude des petits patients, un rejet parfois des traitements préventifs par crainte de la douleur et surtout par méfiance du matériel médical souvent angoissant à leurs yeux.

A l'inverse, on note une similitude des paramètres physiques entre LED et laser, notamment sur la longueur d'onde de la lumière émise et la densité d'énergie.

Le manque de cohérence de la lumière dans la LED a amené certains chercheurs à rester sceptiques quant aux effets biologiques sur les tissus de la LED par rapport aux lasers. Une étude de 2017 de Mina Sadat Naderi a comparé les effets du laser et de la LED sur la prolifération fibroblastique. (32) La longueur d'onde était de 660nm, la puissance de 50mW pour le laser et 35mW pour la LED.

Trois groupes de cellules fibroblastiques humaines ont été cultivés :

- Un groupe témoin sans irradiation
- Un groupe recevant du laser
- Un groupe recevant la LED

1. Viabilité cellulaire

Le laser augmente significativement ($p < 0,05$) le taux de cellules viables après exposition à une densité d'énergie de 1 J.cm² et de 5 J.cm². Cependant l'utilisation d'une densité énergétique plus forte (de 10 J.cm²) n'a pas d'impact sur la viabilité cellulaire. Au contraire, la source de lumière LED n'a pas d'impact sur la viabilité cellulaire par rapport au groupe contrôle.

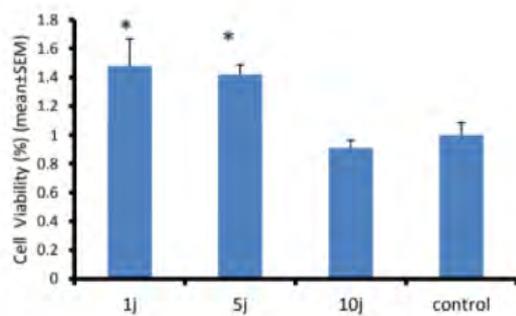


Figure 1. Evaluation of Low-Level Laser Light Effects With a Wavelength of 660 nm and Different Amounts of Energy Density on Cell Proliferation by the MTT Assay. As it is evident in the figure, low-energy laser radiation significantly increased the viability of Hu02 cells in doses of 1 and 5 J/cm² ($P < 0.05$) and had no impact on viability of the cells in 10 J/cm² doses. The histograms are the mean of 3 independent experiments; error bars represent SEM.

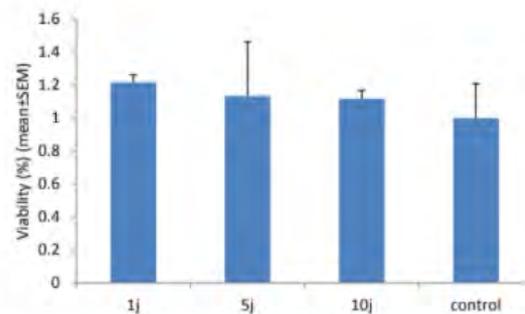


Figure 2. Evaluation of LED Light Effects With a Wavelength of 660 nm and Different Amounts of Energy Density on Cell Proliferation by the MTT Test. As it is evident in the figure, LED light had no impact on viability of the cells in comparison with the control group ($P > 0.05$). The values represent mean \pm SEM and $P < 0.05$ considered as significant.

Figure 9 : Evolution de la viabilité cellulaire après application du laser et de la LED (32)

2. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Les auteurs ont observé une augmentation significative des espèces réactives de l'oxygène (ERO) une demi-heure après l'application du laser et ce, pour toutes les densités énergétiques. Le niveau des ERO augmentait proportionnellement à la densité énergétique appliquée. En revanche avec la LED, le niveau d'ERO n'est augmenté que pour une densité d'énergie supérieure à 10 J.cm².

Le stress oxydatif transitoire joue un rôle important dans la cicatrisation des tissus. Ces ERO possèdent un effet attractif sur les polynucléaires neutrophiles avec à la clef un effet antimicrobien accru. De plus, les ERO permettent la migration sur le site de la lésion des kératinocytes, des cellules endothéliales responsables de l'angiogénèse, des cellules musculaires lisses vasculaires et des monocytes en agissant sur le facteur de transcription NF-Kb. Cette production d'ERO transitoire permet donc d'amplifier les phénomènes cicatrisants.

(39)

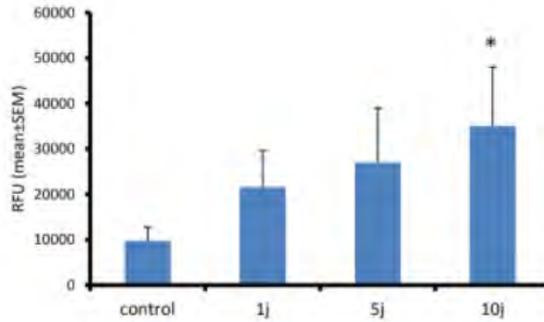


Figure 3. ROS Production Induced By Low Level Laser Light. Hu02 cells were stimulated with red light laser (660 nm) and the levels of intracellular ROS were measured using DCFH-DA after 30 minutes. All values are mean \pm SEM; Differences were considered significant at $P < 0.05$.

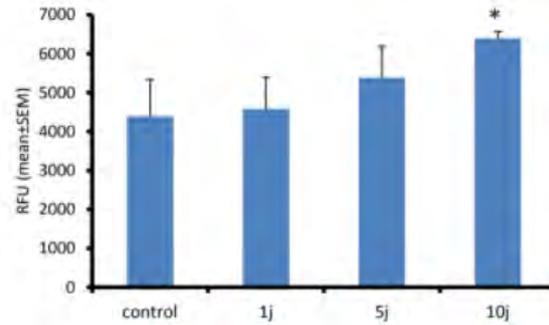


Figure 4. ROS Production Induced by LED Light. Hu02 cells were stimulated with LED light (660 nm) and the levels of intracellular ROS were measured using DCFH-DA after 30 minutes. All values are mean \pm SEM; Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Figure 10.: Evolution du niveau ERO après application du laser et de la LED (32)

3. Temps nécessaire pour le doublement de la colonie cellulaire

La mesure du temps nécessaire pour que la population de fibroblastes double est un excellent indicateur pour estimer la prolifération cellulaire.

Dans le groupe contrôle on observe une prolifération cellulaire et un doublement de la colonie cellulaire en 31 heures.

Le doublement cellulaire est atteint en respectivement 25 heures lors de l'application du laser et en 22 heures pour le groupe recevant la LED.

Cela signifie que le laser ainsi que la LED ont permis une prolifération cellulaire plus rapide. C'est une donnée importante à prendre en compte, puisque la cicatrisation des tissus est favorisée par cette prolifération cellulaire.

En conclusion de cette étude, la lumière qu'elle soit cohérente dans le laser ou incohérente dans la LED se révèle être un outil précieux dans la prise en charge des mucites. La photobiomodulation va permettre une prolifération cellulaire accrue ce qui sera un aspect bénéfique dans la cicatrisation des tissus mous.

4. Action sur les tissus

La thérapie par les photons repose sur leur capacité à induire des processus photobiologiques dans les cellules. (40)

Huang note l'absorption du rayonnement monochromatique rouge et infrarouge (IR) par les composants de la chaîne respiratoire cellulaire.

Ces mitochondries permettent la production de la majeure partie de l'énergie sous forme d'ATP grâce à une série de réactions d'oxydo-réductions.

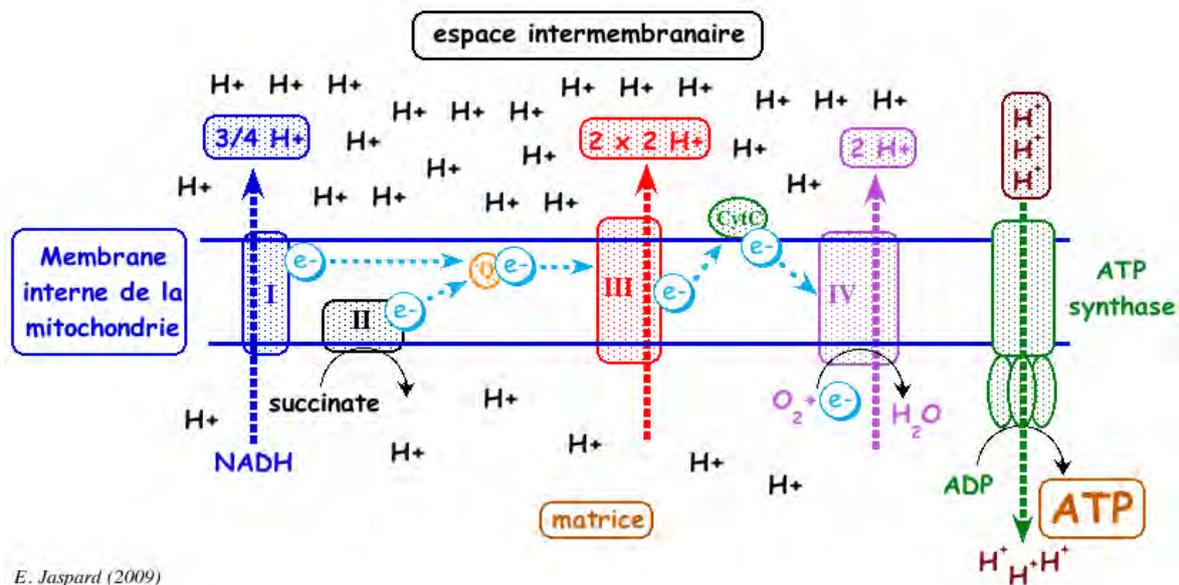


Figure 11 : Chaîne respiratoire de la mitochondrie d'après Jaspard. (41)

Le cytochrome C oxydase est le principal photo-récepteur de la lumière rouge et infrarouge. Présent dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie, il va jouer un rôle de détoxification en captant l'électron libre des radicaux libres produit au niveau de la chaîne respiratoire.

Le laser basse énergie et la LED provoqueraient une photodissociation entre l'oxyde nitrique (NO) produit par les mitochondries, et le cytochrome c oxydase. Cette libération accélérée de monoxyde d'azote permettrait une meilleure liaison à l'oxygène du cytochrome c et une reprise des activités enzymatiques avec production d'ATP.

La libération du monoxyde d'azote peut également impacter des cellules à distance et avoir un rôle vasodilatateur.

La lumière de longueur adéquate permet également une plus grande oxydation via l'augmentation des espaces réactives de l'oxygène (ROS) et donc un stress oxydant transitoire.

Ces espèces réactives ont longtemps été cataloguées de néfastes pour les cellules ; désormais elles apparaissent comme un élément essentiel dans la régulation des fonctions cellulaires comme l'a démontré Storz.P en 2007. Les espèces réactives agiraient comme des signaux modulables d'oxydo-réduction, modulant réversiblement l'activité mitochondriale. Les espèces réactives joueraient donc un rôle important et notamment permettraient une prolifération cellulaire accrue. (42)

Ainsi, la lumière rouge et infrarouge modifie le potentiel oxydo-réducteur des mitochondries dans le sens d'une plus grande oxydation et d'une augmentation des ROS. Cela va entraîner l'augmentation de la respiration cellulaire et donc une augmentation d'ATP mais également activer la voie de signalisation du facteur de transcription NF- κ B qui permettra l'expression de gènes permettant la prolifération et la survie cellulaire. (34) (35)

Il peut exister un deuxième pic de production d'espèces réactives pouvant conduire à l'initiation de l'apoptose cellulaire. Cependant cette augmentation du stress oxydant néfaste accélère la mise en place de mécanismes antioxydants. Au sein des cellules, des capteurs de ROS auraient pour fonction de détecter des niveaux délétères d'espèces réactives de l'oxygène pour la cellule et de provoquer l'expression de défenses anti-oxydantes. (43)

Pour finir, qu'elle soit cohérente ou incohérente, la lumière possède des propriétés majeures dans la thérapeutique des mucites. Ses propriétés sont corrélées à la longueur d'onde de la lumière mais également à la puissance et au temps d'application sur les tissus mous.

III. Etude pilote de l'utilisation de photobiomodulation LED

Nous avons mené une étude pilote sur des patients du service hémato-oncologie à l'hôpital des enfants du CHU de Toulouse entre novembre 2020 et mai 2021 dans le cadre de la prise en charge de leur mucite orale, secondaires à de la radiothérapie ou de la chimiothérapie.

L'objectif principal était de mesurer par le score total du questionnaire ChIMES, l'évolution de leur symptomatologie après application d'un prototype LED gracieusement fourni par la société Biophoton, St Alban, France. Le questionnaire était soumis aux patients le jour de l'application de la LED avant application de la photobiomodulation, puis deux jours après. Cette étude avait pour but également d'obtenir un retour des parents mais surtout du patient, sur le questionnaire ChIMES.

L'objectif secondaire était d'évaluer la faisabilité d'utilisation d'un prototype de photobiomodulation LED sur les enfants ayant des douleurs dues à des mucites orales. Son utilisation s'est faite en prévention sur des patients ayant déjà eu des épisodes de mucites après des cycles de chimio ou de radiothérapie, mais aussi en curatif lorsque les patients présentaient des mucites orales.

1. Matériel

Cette LED émet dans le rouge (12 diodes) et dans l'infra-rouge (4 diodes).

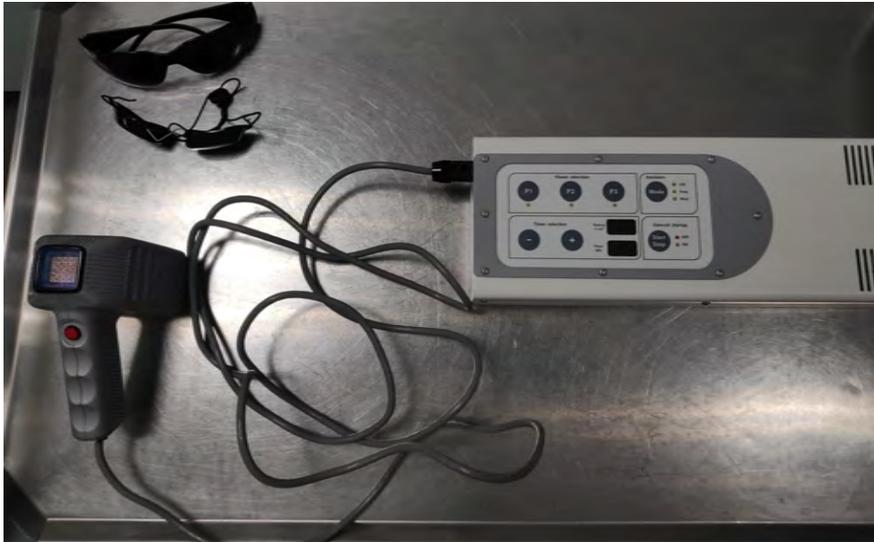


Figure 12 : Appareil de photobiomodulation à LED (Biophoton, St Alban, France)



Figure 13 : Lampe à LED du prototype de photobiomodulation avec 12 diodes émettant dans le rouge et 4 dans l'infra rouge (Biophoton, St Alban, France)

La rétine du praticien et du patient est protégée par des lunettes spécifiques (filtrantes pour le praticien, opaques pour l'enfant).



Figure 14 : Séance de photobiomodulation LED au CHU de Toulouse

2. Méthode

La lumière LED est appliquée sur l'ensemble des surfaces buccales et au niveau de la gorge si l'enfant ressent des douleurs à ce niveau

Le faisceau de LED est de 2cmx2cm sur ce prototype ; l'application s'est faite en déplaçant le faisceau toutes les 2 secondes pour irradier progressivement les surfaces intra et extra-orales.

Le questionnaire ChIMES est distribué avant utilisation de la LED puis 2 jours après.

3. Résultats

Nous avons inclus 9 patients, avec un âge minimum de 4 ans et un âge maximum de 15 ans. L'âge médian était de 9,2 ans.

L'ensemble des patients était traité par chimiothérapie. L'application de la LED s'est faite en curatif pour huit d'entre eux et en préventif pour un seul.

Nous avons pu distribuer le questionnaire ChIMES à neuf patients âgés de 5 à 13 ans. Nous retrouvons dans cet échantillon, six patients masculins et trois féminins.

Tous les patients ont rempli en totalité le questionnaire sans besoin de l'aide d'un parent.

Avant la photobiomodulation (J0) on note pour les 9 patients :

Un score total ChIMES en moyenne de 9,2/23 et un score total en pourcentage de 40%.

Après l'utilisation de la LED, le score total ChIMES en moyenne et de 8,4/24 et un score total en pourcentage de 36%.

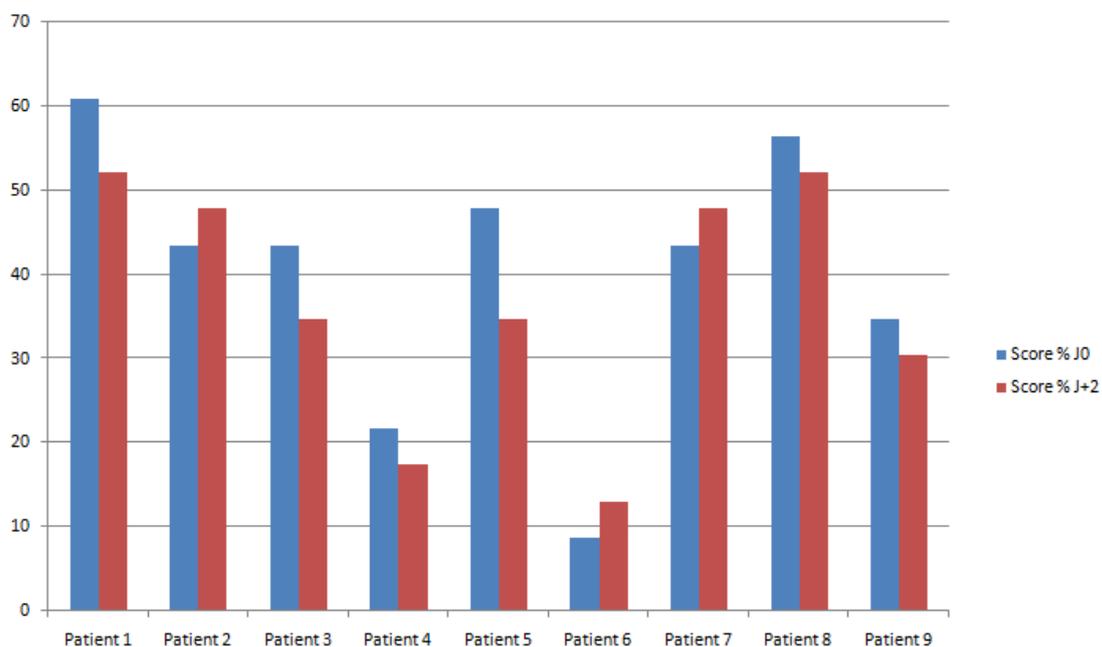


Figure 15 : Evolution du score total (en %) ChIMES à J0 et à J+2 après la photobiomodulation LED.

On note une diminution du score total en pourcentage pour 7 patients sur 9 suite à l'application de la LED en parallèle de la prise en charge antalgique.

Le temps d'utilisation du questionnaire s'est révélé rapide, entre 1 à 2 min pour chaque patient. L'utilisation d'une échelle des visages a permis une bonne compréhension des questions, notamment pour les trois plus jeunes patients âgés de 5 et 6 ans.

4. Discussion

L'application avec le prototype LED s'est révélée extrêmement facile grâce à la poignée et aux champs d'irradiation plus large en comparaison au laser qui possède un embout très fin et doit être utilisé en balayage. C'est donc un gain de temps pour le praticien mais également pour le patient qui, dans ce service, possède une certaine lassitude vis-à-vis des soins répétitifs.

Evidemment, nous avons des réserves à émettre aux données collectées, puisque nous avons inclus seulement neuf patients, rendant cette étude non extrapolable. De plus, la prise en charge de la douleur est omniprésente dans ce service, c'est pourquoi dès les premières douleurs orales, certains patients profitant de la photobiomodulation étaient déjà traités par Rivotril voir même à l'aide de PCA (analgésie auto-contrôlée par morphine). Les bons résultats à J+2 après la photobiomodulation peuvent donc être également expliqués par cette analgésie médicamenteuse précoce.

Le questionnaire a été rempli en totale autonomie par les enfants. On relève cependant certaines limites. En effet, dans ce service où les soins sont fréquents et provoquent souvent des effets secondaires, les patients avaient parfois des difficultés pour déterminer si les douleurs provenaient réellement d'ulcérations en bouche ou non. Par exemple, la question 3 du questionnaire demande à l'enfant d'entourer le visage représentant combien il est difficile pour lui de manger à cause de douleurs dans la bouche ou dans la gorge. Or, l'utilisation de chimio ou de radiothérapie provoque fréquemment nausées, vomissements, xérostomie ou encore douleurs musculaires. C'est pourquoi les patients présentaient souvent une perte d'appétit et donc une difficulté à manger sans lien avec les mucites en bouche.

Pour finir, nous n'avons pas encore de seuil clinique concernant le score total pour déterminer le degré de la gravité de la mucite orale. Nous pouvons seulement comparer le score total à quelques jours d'intervalle pour évaluer une amélioration ou non des symptômes.

5. Conclusion

Finale­ment, même si les résultats ne sont pas signifi­catifs à cause du faible nombre d'inclusions, l'utilisation rapide de la LED est un réel avantage pour les patients dans leur parcours de soin ; les résultats des essais cliniques sont extrêmement encourageants et nous avons pu observer une diminution des douleurs après l'application de la LED pour la majorité des patients dans ce service.

Le questionnaire ChIMES a été bien compris par les enfants qui y ont répondu en autonomie.

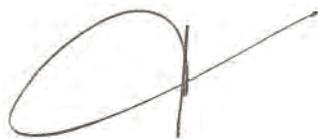
CONCLUSION

La population pédiatrique est fortement exposée à l'apparition de mucites à la suite de chimiothérapie ou de radiothérapie. Cela reste un problème majeur de santé publique, tant en coût pour le système de santé que pour l'altération de la qualité de vie du patient. C'est pourquoi une prise en charge des mucites indolore, non invasive s'est développée. En effet, la photobiomodulation par laser ou LED apparaît comme une thérapeutique novatrice et idéale pour traiter et prévenir les mucites des jeunes patients. De nombreuses études ont ainsi prouvé que la photobiomodulation permettait de limiter la sévérité de la mucite et de favoriser le processus de cicatrisation.

L'étude pilote a relevé une amélioration des symptômes sur la majorité des patients, une prise en charge rapide et surtout adaptée pour le milieu hospitalier mais qui peut s'ouvrir à l'ensemble des praticiens.

A l'heure actuelle, il est encore trop tôt pour avoir la certitude que l'utilisation de la LED sur des populations pédiatriques possède un effet préventif ou curatif équivalant à celui du laser. Cependant, il serait intéressant de répondre à cette question car il est dans l'intérêt du patient de développer un protocole standard de prise en charge des mucites selon les données acquises de la science.

Frédéric VAYSSE
Vu le Président du jury



Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN
Vu la Directrice de thèse



TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>FIGURE 1</u> : MUCITE ORALE AVEC ULCERATION DE LA FACE INTERNE DE LA JOUE (SERVICE D'HEMATO-ONCOLOGIE DE TOULOUSE)	14
<u>FIGURE 2</u> : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCITE D'APRES SONIS ET AL (10)	15
<u>FIGURE 3</u> : ECHELLE DES VISAGES	22
<u>FIGURE 4</u> : HEDEN MUCITE D'APRES MAREC BERARD P ET AL (21)	24
<u>FIGURE 5</u> : CORRELATION ENTRE CHIMES ET LES ECHELLES DE MESURES DES MUCITES D'APRES S.JACOBS (23)	26
<u>FIGURE 6</u> : CORRESPONDANCE ENTRE LES GRADES DE MUCITE DE L'OMS ET LE SCORE TOTAL DE CHIMES	27
<u>FIGURE 7</u> : CORRESPONDANCE ENTRE LES GRADES DE MUCITES DE L'OMS ET LE SCORE EN POURCENTAGE DE CHIMES	27
<u>FIGURE 8</u> : ECHELLE D'EVALUATION CHIMES TRADUITE EN FRANÇAIS	28
<u>FIGURE 9</u> : EVOLUTION DE LA VIABILITE CELLULAIRE APRES APPLICATION DU LASER ET DE LA LED (32)	35
<u>FIGURE 10</u> : EVOLUTION DU NIVEAU ERO APRES APPLICATION DU LASER ET DE LA LED (32)	36
<u>FIGURE 11</u> : CHAINE RESPIRATOIRE DE LA MITOCHONDRIE D'APRES JASPARD (41).37	
<u>FIGURE 12</u> : APPAREIL DE PHOTOBIMODULATION A LED (BIOPHOTON, ST ALBAN, France)	40
<u>FIGURE 13</u> : LAMPE A LED DU PROTOTYPE DE PHOTOBIMODULATION AVEC 12 DIODES EMETTANT DANS LE ROUGE ET 4 DANS L'INFRA ROUGE (BIOPHOTON, ST ALBAN, France)	41
<u>FIGURE 14</u> : SEANCE DE PHOTOBIMODULATION LED AU CHU DE TOULOUSE	42
<u>FIGURE 15</u> : EVOLUTION DU SCORE TOTAL (EN %) CHIMES A J0 et A J+2 APRES LA PHOTOBIMODULATION LED	43

BIBLIOGRAPHIE

1. MUCITES bucco-pharyngées et traitements ANTI-CANCÉREUX.
<https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/12/Mucites-remis-AFSOS-NOVARTIS-2015.pdf>.
2. Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, et al. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Support Care Cancer*. sept 2012;20(9):2053-9.
3. Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT--results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant*. mai 2011;46(5):727-32.
4. 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*. mai 2016;20(3):226-30.
5. Les principaux cancers des enfants, adolescents et jeunes adultes. Volume 2, La prise en charge bucco-dentaire dans un service d'oncologie pédiatrique, étude et propositions.
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01753865/document>.
6. Coracin F, Santos P, Gallottini M, Saboya R, Musqueira P, Barban A, et al. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics*. 7 juin 2013;68(6):792-6.
7. Kempf E, Scotté F, Krakowski I. E.Kempf,F.Scotté,I.Krakowski. Mucites et candidoses oropharyngées : différences et intrications. *La lettre du cancérologue*. Octobre 2011 20(8):6.
8. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer*. 15 août 2000;8(5):366-71.
9. Ambard N, Block V, Boulot P, Chanel D, Cuny C, Debrabant R, Eche Gass A, Labrosse-Canat H, Luporsi E, Mocq O, Plancon M, Thevenet G, Vigarios E, Vincent C. Mucites et candidoses, Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support. Décembre 2015.
10. 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.
11. Bensadoun R-J, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, Poissonnet G, et al. Mucite radio-induite des voies aérodigestives : prévention et prise en charge
Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO. 2006;93:11.
12. Miller MM, Donald DV, Hagemann TM. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 1 déc 2012;17(4):340-50.

13. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol.* nov 2013;109(2):297-302.
14. Fiche pratique infirmière en onco hemato pédiatrique : la mucite buccale. *ONCOLOGIE RHONE-ALPES PEDIATRIQUE.*
15. Valéra M-C, Noirrit-Esclassan E, Pasquet M, Vaysse F. Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oral Pathol Med.* août 2015;44(7):483-9.
16. Coda BA, O’Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman RC, Shen DD. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation: *Pain.* sept 1997;72(3):333-46.
17. Bartoszewicz N, Czyżewski K, Dębski R, Krenska A, Demidowicz E, Richert-Przygońska M, et al. Efficacy of keratinocyte growth factor in prevention of oral mucositis in children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Acta Haematol Pol.* 16 sept 2020;51(3):172-8.
18. Wertz A. Soins de support en oncologie. :70.
19. 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.
20. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale – Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement: *Pain.* août 2001;93(2):173-83.
21. Marec-Berard P, Gomez F, Combet S, Thibault P, Moine PL, Bergeron C. HEDEN Pain Scale: A Shortened Behavioral Scale for Assessment of Prolonged Cancer or Postsurgical Pain in Children Aged 2 to 6 Years. *Pediatr Hematol Oncol.* 4 juill 2015;32(5):291-303.
22. Gauvain-Piquard A, Rodary C, Rezvani A, Serbouti S. The development of the DEGR: A scale to assess pain in young children with cancer. *Eur J Pain.* juin 1999;3(2):165-76.
23. Jacobs S, Baggott C, Agarwal R, Hesser T, Schechter T, Judd P, et al. Validation of the Children’s International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. *Br J Cancer.* nov 2013;109(10):2515-22.
24. Tomlinson D, Hesser T, Maloney A-M, Ross S, Naqvi A, Sung L. Development and initial evaluation of electronic Children’s International Mucositis Evaluation Scale (eChIMES) for children with cancer. *Support Care Cancer.* janv 2014;22(1):115-9.
25. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer.* juin 2016;24(6):2781-92.

26. BASES PHYSIQUES DES LASERS – formation lasers médicaux [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://xn--formationlasersmdicaux-q8b.com/bases-physiques-des-lasers/>
27. Bourg-Heckly G. BASES PHYSIQUES DES SOURCES LASERS. :34.
28. Karu TI, Kolyakov SF. Exact Action Spectra for Cellular Responses Relevant to Phototherapy. *Photomed Laser Surg.* août 2005;23(4):355-61.
29. Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RAB. Low-Level Laser Therapy in Acute Pain: A Systematic Review of Possible Mechanisms of Action and Clinical Effects in Randomized Placebo-Controlled Trials. *Photomed Laser Surg.* avr 2006;24(2):158-68.
30. Bensadoun R-J, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol.* juill 2012;24(4):363-70.
31. Karu T. Photobiology of Low-power Laser Effects: *Health Phys.* mai 1989;56(5):691-704.
32. Naderi MS, Razzaghi M, Esmaeeli D, Javid G, Hajebrahimi Z. A Comparative Study of 660 nm Low-Level Laser and Light Emitting Diode in Proliferative Effects of Fibroblast Cells. *J Lasers Med Sci.* 29 août 2017;8(Suppl 1):S46-50.
33. Sacono NT, Costa CAS, Bagnato VS, Abreu-e-Lima FCB. Light-emitting diode therapy in chemotherapy-induced mucositis. *Lasers Surg Med.* nov 2008;40(9):625-33.
34. Freire M do RS, Freitas R, Colombo F, Valença A, Marques AMC, Sarmento VA. LED and laser photobiomodulation in the prevention and treatment of oral mucositis: experimental study in hamsters. *Clin Oral Investig.* avr 2014;18(3):1005-13.
35. Silveira PCL, Ferreira KB, da Rocha FR, Pieri BLS, Pedroso GS, De Souza CT, et al. Effect of Low-Power Laser (LPL) and Light-Emitting Diode (LED) on Inflammatory Response in Burn Wound Healing. *Inflammation.* août 2016;39(4):1395-404.
36. Whelan HT, Smits RL, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, et al. Effect of NASA Light-Emitting Diode Irradiation on Wound Healing. *J Clin Laser Med Surg.* déc 2001;19(6):305-14.
37. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, Eastwood D, Tarima S, Williams LD, et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer.* juill 2012;20(7):1405-15.
38. Treister NS, London WB, Guo D, Malsch M, Verrill K, Brewer J, et al. A Feasibility Study Evaluating Extraoral Photobiomodulation Therapy for Prevention of Mucositis in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. *Photomed Laser Surg.* avr 2016;34(4):178-84.
39. Mathieu D. Oxygène et cicatrisation. *Bull Académie Natl Médecine.* mai 2018;202(5-6):1041-8.

40. Huang Y-Y, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy – an Update. *Dose-Response*. oct 2011;9(4):dose-response.1.
41. Travaux dirigés respiration mitochondrie trace oxygramme oligomycine dinitrophenol Enseignement recherche biochimie enzymologie bioinformatique Emmanuel Jaspard Université Angers biochimej [Internet]. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/TexteTD/1SV2H2/5ModuleS4BG2/2Correction/8ExoTraceOxy/1TraceOxy.htm>
42. Storz P. Mitochondrial ROS – radical detoxification, mediated by protein kinase D. *Trends Cell Biol*. janv 2007;17(1):13-8.
43. Tafur J, Mills PJ. Low-Intensity Light Therapy: Exploring the Role of Redox Mechanisms. *Photomed Laser Surg*. août 2008;26(4):323-8.

PRISE EN CHARGE DES MUCITES ORALES PEDIATRIQUES PAR PHOTOTHERAPIE LED

RESUME EN FRANÇAIS : La population pédiatrique est fortement exposée à l'apparition de mucites à la suite de chimiothérapie ou de radiothérapie. Cela reste un problème majeur de santé publique, tant en coût pour le système de santé que pour l'altération de la qualité de vie du patient. C'est pourquoi une prise en charge des mucites indolore, non invasive s'est développée. En effet, la photobiomodulation par laser ou LED apparaît comme une thérapeutique novatrice et idéale pour traiter et prévenir les mucites des jeunes patients. De nombreuses études ont ainsi prouvé que la photobiomodulation permettait de limiter la sévérité de la mucite et de favoriser le processus de cicatrisation. Nous avons réalisé une étude pilote au CHU de Toulouse en utilisant un prototype de photothérapie par LED. A l'heure actuelle, des études de haut niveau de preuve sont nécessaires pour prouver que l'utilisation de la LED sur des populations pédiatriques possède un effet préventif ou curatif équivalant à celui du laser. Cependant, il serait intéressant de répondre à cette question car il est dans l'intérêt du patient de développer un protocole standard de prise en charge des mucites selon les données acquises de la science.

**TITLE : MANAGMENT OF PEDIATRIC ORAL MUCOSITIS
WITH LED PHOTOTHERAPY**

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Odontologie pédiatrique (CNU 56)

Mots-clés : mucite, photobiomodulation, LED, laser, Chimes

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Université Toulouse III-Paul Sabatier – Faculté de chirurgie dentaire

3, Chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

DIRECTEUR DE THESE : Dr Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN