

UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt de l'utilisation du laser en prophylaxie des mucites  
chimio-induites en hématopédiatrie.**

Présentée et soutenue publiquement le 16 novembre 2020 à 18 heures  
au Pôle Recherche

**par Anne-Charlotte LUCOT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur François DUBOS**

**Madame le Professeur Caroline DELFOSSE**

**Monsieur le Docteur Wadih ABOU CHAHLA**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Fanny GONZALES**

# **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

DLBCL : Diffuse Large B-Cell Lymphoma

HSCT : Hematologic Stem Cell Transplantation

ICCC : International Classification of Childhood Cancer

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde

LLLT : Low-Level Laser Therapy

MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé



# Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS .....	3
RESUME .....	7
INTRODUCTION .....	8
I.    Cancers de l'enfant.....	8
1)    Généralités .....	8
2)    Leucémies aigües .....	10
3)    Lymphomes de Hodgkin .....	13
4)    Lymphomes non Hodgkiniens .....	14
5)    Greffe de cellules souches hématopoïétiques.....	16
II.   Chimiothérapies en hématopédiatrie .....	17
1)    Chimiothérapies mucitogènes.....	17
2)    Conditionnement pré-greffe de cellules souches hématopoïétiques.....	20
III.  Mucite .....	21
1)    Définition.....	21
2)    Physiopathologie de la mucite orale .....	22
3)    Stadification des mucites par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) .....	23
4)    Facteurs de risque de survenue des mucites.....	24
a.    Variabilité inter-individuelle .....	24
b.    Neutropénie .....	25
c.    Type de cancer .....	25
d.    Radiothérapie.....	26
e.    Age .....	26
f.    Etat bucco-dentaire .....	27
5)    Conséquences des mucites .....	27
a.    Infections.....	27
b.    Douleur.....	28
c.    Difficultés alimentaires et risque de dénutrition .....	28

d. Hématologiques .....	29
6) Stratégie préventive de survenue des mucites .....	29
IV. Low-Level Laser Therapy (LLLT) .....	30
1) Low-Level Laser Therapy en traitement curatif des mucites .....	33
2) LLLT en prophylaxie des mucites .....	35
OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	38
MATERIELS ET METHODES .....	39
I. Patients .....	39
II. Plan de traitement .....	39
III. Mucite .....	40
1) Evaluation de la mucite .....	40
2) Mesures associées préventives .....	40
3) Mesures associées curatives .....	41
IV. Utilisation de la LLLT .....	41
V. Recueil des données .....	42
VI. Critère de jugement principal .....	42
VII. Critères de jugements secondaires .....	42
VIII. Analyses statistiques .....	42
RESULTATS .....	44
DISCUSSION .....	48
I. Choix de la population étudiée et des critères d'évaluation .....	48
II. Impact de la LLLT sur la mucite .....	49
III. Impact sur la douleur .....	50
IV. Impact sur l'état nutritionnel .....	51
V. Impact sur les infections .....	52
CONCLUSION .....	55
REFERENCES .....	56
ANNEXES .....	61

## RESUME

La mucite orale est l'une des complications les plus fréquentes et invalidantes de la chimiothérapie, chez l'adulte comme chez l'enfant. Elle est source de douleur, d'infections, de difficultés d'alimentation. Elle peut également impacter le bon déroulement des traitements. L'utilisation du laser-basse-intensité (LLLT) est bénéfique dans le traitement de la mucite, mais son utilisation en prophylaxie est plus controversée. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la LLLT en prévention des mucites chimio-induites en hématopédiatrie.

Cette étude monocentrique, rétrospective, avant/après a été menée sur des patients traités dans le service d'hématopédiatrie du CHU de Lille entre février 2018 et avril 2020. Ont été inclus tous les patients ayant reçu sur cette période un traitement hautement mucitogène soit une chimiothérapie pour le traitement d'un lymphome non-hodgkinien soit un conditionnement myéloablatif dans le cadre d'une allogreffe de moelle osseuse pour une pathologie maligne ou bénigne. Deux groupes de patients ont été comparés en fonction de l'utilisation (groupe LLLT) ou non (groupe non LLLT) du laser en prophylaxie. Le critère de jugement principal était la durée d'antalgiques reçus en lien avec la mucite. Les critères secondaires comprenaient la survenue de la mucite et son délai de survenue, la durée et le stade OMS de la mucite, le palier maximal d'antalgiques reçus, la survenue d'une neutropénie fébrile et sa durée, et l'impact nutritionnel.

Cent onze cures de chimiothérapie ont été réalisées chez 50 patients répartis en 2 groupes (48 dans le groupe LLLT, 63 dans le groupe non-LLLT). La durée d'antalgiques reçus en lien avec la mucite n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. La durée en jours de la mucite était significativement plus courte dans le groupe LLLT (14 [10,0 ; 14,5] vs 10 [7,0 ; 13,00],  $p = 0,036$ ). La survenue de la mucite, son délai, le stade OMS et le palier antalgique maximal n'étaient pas significativement différents entre les groupes. La durée de nutrition parentérale était plus longue dans le groupe non LLLT ( $p=0,041$ ). Il n'y avait pas d'impact sur la neutropénie fébrile.

La LLLT est efficace en prophylaxie de la mucite orale en hématopédiatrie sur la durée de la mucite, nous recommandons donc son utilisation en pédiatrie, d'autant qu'elle n'est pas pourvoyeuse d'effets indésirables. Néanmoins, d'autres études sur de plus larges effectifs, si possible prospectives seraient nécessaires pour démontrer l'efficacité de la LLLT sur la diminution de la douleur. Celles-ci pourraient également permettre de définir une fréquence d'utilisation optimale.

# INTRODUCTION

## I. Cancers de l'enfant

### 1) Généralités

L'incidence des cancers chez les enfants de moins de 15 ans en France est d'environ 1750 nouveaux cas par an (1), (2).

Les différents cancers de l'enfant sont répartis en 12 groupes diagnostiques selon l'International Classification of Childhood Cancer (ICCC) – 3<sup>ème</sup> édition, (Figure 1) (3). Les 12 catégories sont distribuées par organe.

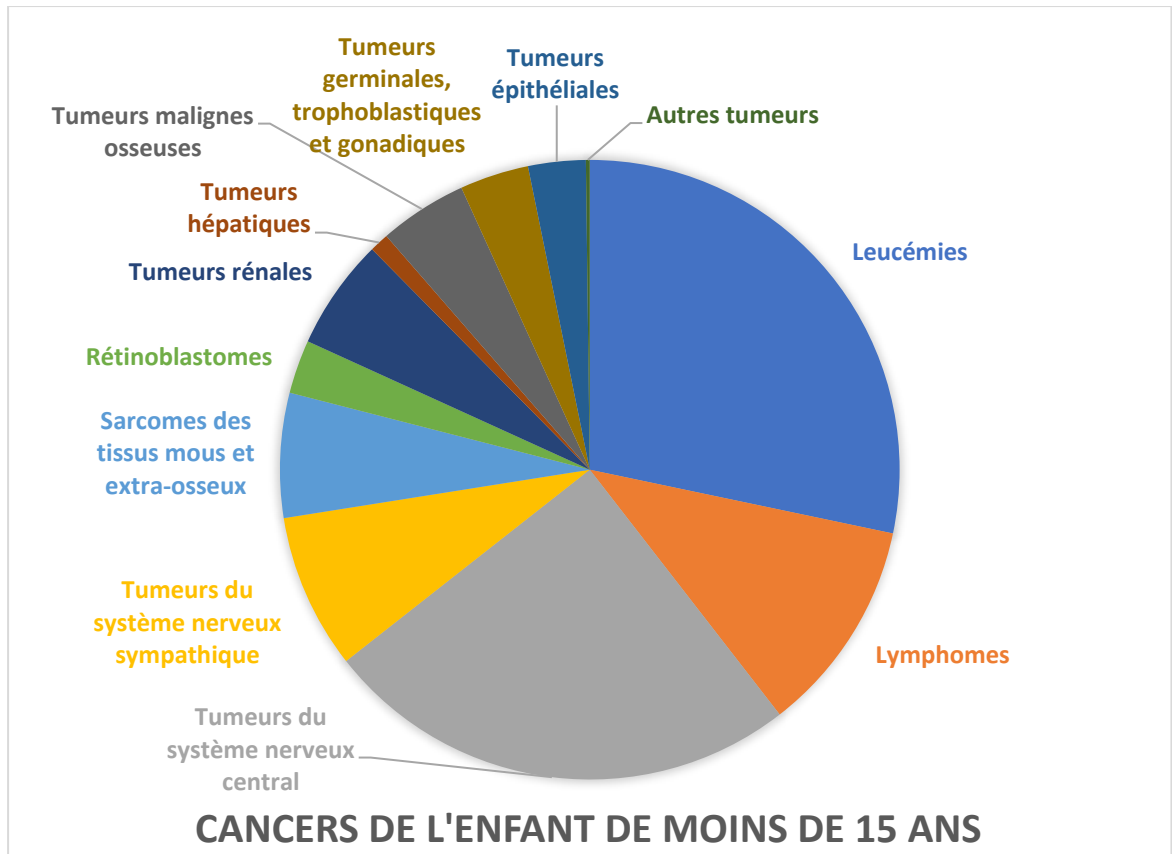


- 12 catégories (par organe)

I.	Leucémies
II.	Lymphomes
III.	Tumeurs du système nerveux central
IV.	Tumeurs du système nerveux sympathique
V.	Rétinoblastomes
VI.	Tumeurs rénales
VII.	Tumeurs hépatiques
VIII.	Tumeurs malignes osseuses
IX.	Sarcomes des tissus mous
X.	Tumeurs germinales
XI.	Tumeurs épithéliales
XII.	Autres tumeurs malignes

*Figure 1 : Regroupement spécifique des cancers de l'enfant ; Selon l'ICCC (3).*

Les hémopathies malignes, comprenant leucémies et lymphomes, sont les cancers pédiatriques les plus fréquents, représentant 39,5% des cancers de l'enfant de moins de 15 ans (Figure 2) (1).



*Figure 2 : Cancers de l'enfant de moins de 15 ans ; selon Lacour et Clavel (2)*

En terme de survie globale, la guérison est actuellement obtenue dans 80% des cas de cancers pédiatriques (2).

## 2) Leucémies aigües

Les leucémies aiguës sont les cancers les plus fréquents de l'enfant (30 %).

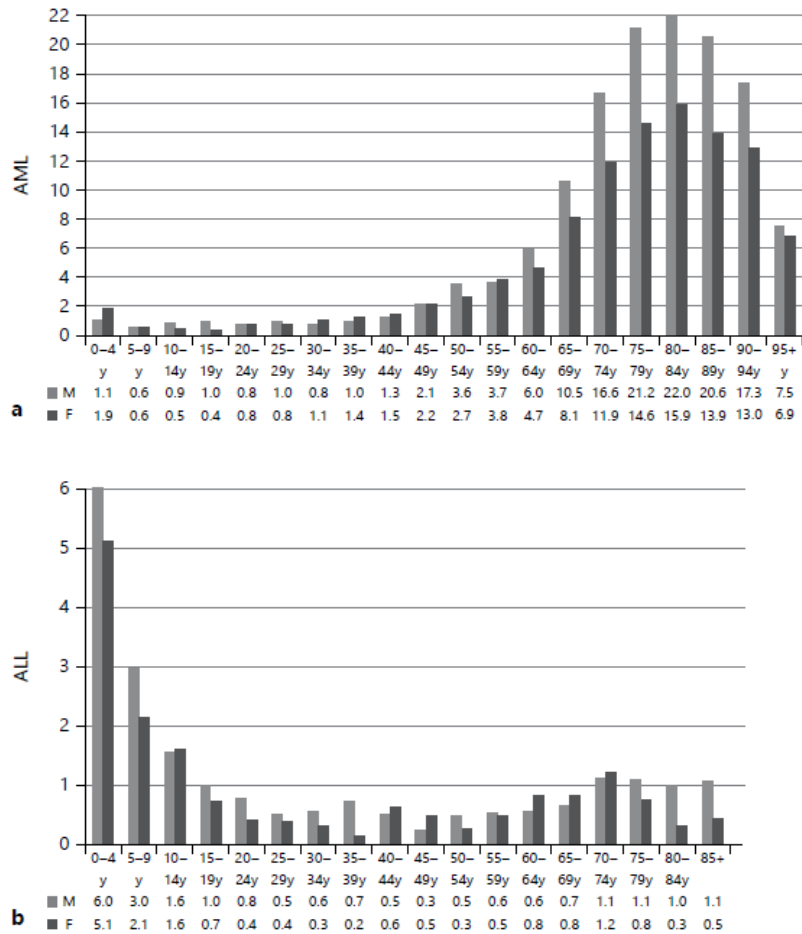
Il s'agit de proliférations malignes de précurseurs de cellules hématopoïétiques bloquées à un stade précoce de leur différenciation (blastés).

On distingue 2 variétés de leucémies aiguës suivant le type cytologique des cellules blastiques :

- leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ;
- leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

Les LAL représentent environ 80 % des leucémies aiguës de l'enfant.

On dénombre environ 500 nouveaux cas de leucémie aiguë par an en France, avec deux pics de fréquence : 2 à 5 ans (principal pic) et adolescence (4) (Figure 3).



*Figure 3 : Répartition de l'incidence des leucémies aiguës selon l'âge, d'après Juliusson (5)*

*AML : Acute Myeloid Leukemia, ALL : Acute Lymphoid Leukemia. Y : years, M : Male, F : Female*

Près de 80% des LAL de l'enfant sont des proliférations lymphoïdes de cellules immatures de la lignée B, 20 % sont des proliférations de la lignée T. Il existe de très rares proliférations de cellules lymphoblastiques B matures : il s'agit de leucémies de Burkitt, qui sont traitées comme les lymphomes de Burkitt.

Les médicaments de chimiothérapie reçus dans le cadre des traitements de LAL sont principalement représentés par la Vincristine (poison du fuseau), la peg-asparaginase, les anthracyclines (agent intercalant), le cyclophosphamide (agent alkylant) et des antimétabolites comme l'aracytine, le 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine (6).

Le traitement des LAM, dont le pronostic est plus réservé que dans les LAL, avec 60% de survie sans rechute (6), est basé sur une polychimiothérapie intensive à base d'Aracytine, Daunorubicine, et Etoposide. L'allogreffe de moelle osseuse est envisagée en première rémission en cas de facteurs de mauvais pronostic au diagnostic ou en cas de mauvaise réponse au traitement.

### 3) Lymphomes de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin est un lymphome caractérisé par la présence de cellules anormales de Reed-Sternberg.

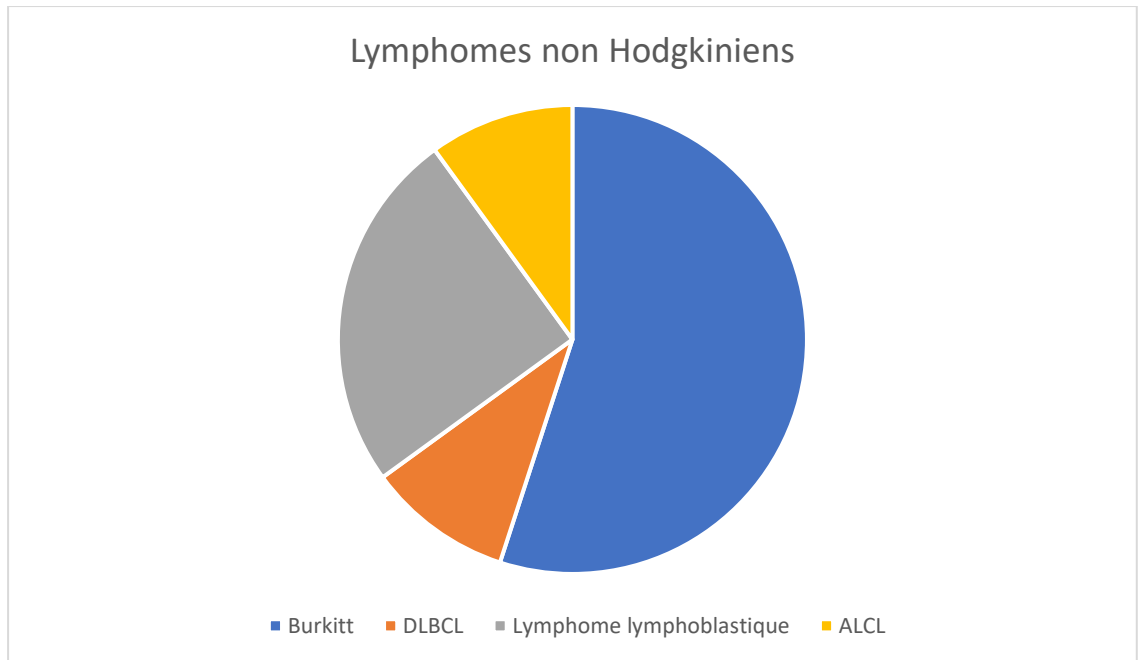
Il atteint plutôt l'adulte jeune ou l'adolescent, et de façon extrêmement rare l'enfant de moins de 5 ans.

Les principes du traitement reposent sur une polychimiothérapie associée à de la radiothérapie sur les zones atteintes.

#### 4) Lymphomes non Hodgkiniens

Ils sont issus d'une prolifération monoclonale maligne de cellules lymphoïdes du système lymphoréticulaire, incluant les aires ganglionnaires, la moelle osseuse, la rate, le foie et le tractus respiratoire.

En pédiatrie, ils sont essentiellement représentés par les lymphomes matures, issus des lymphocytes B ou T, ou les lymphomes immatures T (lymphome lymphoblastique). Ce sont des lymphomes dits « agressifs ».



*Figure 4 : Répartition des lymphomes non Hodgkiniens ; D'après Kaatsch et al (7) DLBCL : Diffuse Large B-Cell Lymphoma, ALCL : Anaplastic Large Cell Lymphoma*

La répartition de l'incidence des lymphomes non Hodgkiniens pédiatriques est illustrée dans la figure 4. Parmi les lymphomes B, il y a une prédominance de lymphomes de Burkitt (71%), puis des lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL) (20%), et des lymphomes primitifs du médiastin (10%) (8).

Le lymphome mature T est le plus souvent représenté par le lymphome anaplasique à grandes cellules (10-15% des lymphomes pédiatriques).

Le traitement de ces lymphomes est basé sur de la polychimiothérapie intensive, pourvoyeuse de mucites.

Le lymphome lymphoblastique, qui est issu d'un clone immature, est traité selon le plan de traitement des leucémies aiguës.

#### 5) Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement curatif pour des pathologies malignes (leucémies aiguës et lymphomes), et non malignes (déficits immunitaires, maladies de surcharge, hémoglobinopathies, aplasies médullaires).

L'objectif est de remplacer la moelle osseuse envahie ou défectueuse par une moelle osseuse d'un donneur compatible dans le système HLA (human leucocyte antigen). Après un conditionnement à base de chimiothérapie à haute dose et éventuellement une irradiation corporelle totale, le greffon est administré par voie intraveineuse, et va se développer dans l'espace libéré de la moelle osseuse du patient.



En 2018 en Europe, 4075 greffes de cellules souches hématopoïétiques ont été réalisées en pédiatrie, dont 57% des greffes avec donneur familial selon le rapport de l'European society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (9).

## **II. Chimiothérapies en hématopédiatrie**

### 1) Chimiothérapies mucitogènes

Selon l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) (10), les chimiothérapies les plus mucitogènes sont représentées dans la figure 5.

Sels de platine	• Carboplatine, Cisplatine
Agents alkylants	• Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Busulphan, Dacarbazine, Estramustine, Procarbazine, Mitomycine C, Thiotépa
Vinca-alcaloïdes	• Vinorelbine, Vincristine, Vindésine, Vinblastine
Taxanes	• Docétaxel, Paclitaxel
Antimétabolites	• 5-Fluoro-Uracile, Cytarabine, Fludarabine, Gemcitabine, Hydroxyurée, Méthotrexate, Mercaptopurine, Thioguanine
Agents intercalants	• Anthracyclines : Doxorubicine, Daunorubicine, Epirubicine, Idarubicine, Mitoxantrone • Actinomycine D, Amsacrine, Bléomycine, Etoposide, Irinotécan, Topotécan

*Figure 5 : Chimiothérapies mucitogènes ; Selon AFSOS  
Sont surlignés en gras les médicaments utilisés en hémato-pédiatrie.*

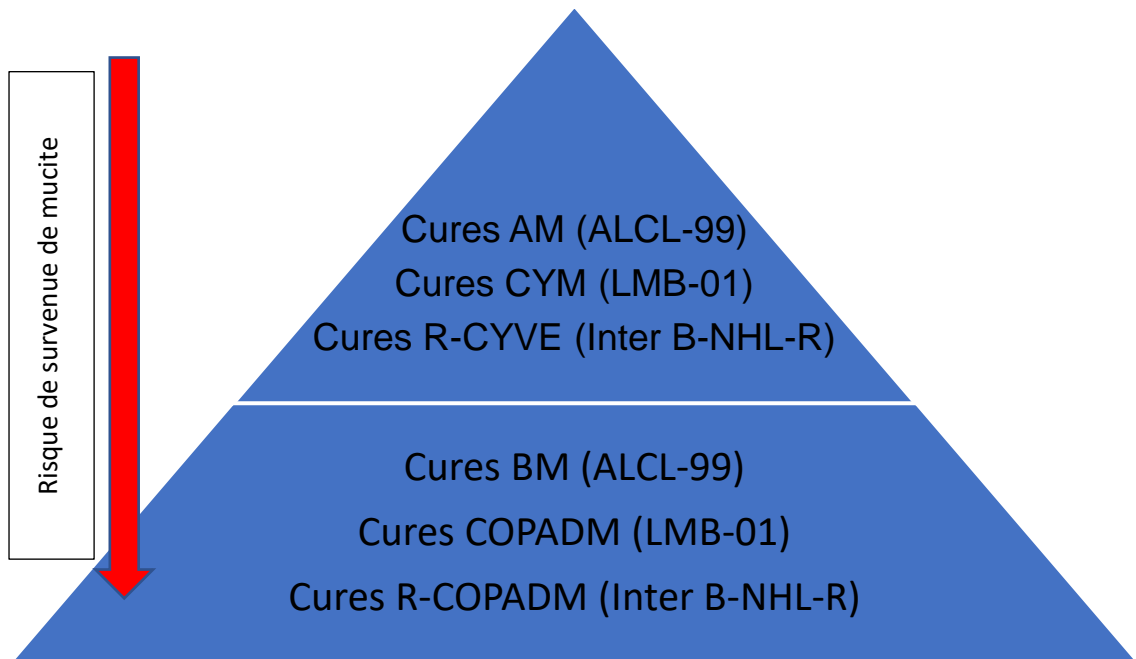
Parmi les chimiothérapies utilisées dans les traitements des leucémies et lymphomes en pédiatrie, le méthotrexate utilisé à haute dose a été montré comme particulièrement pourvoyeur de mucites avec un sur-risque évalué entre 1,7 (95% IC [1,2 – 2,6]) (11) et 7,9 (95% IC [3,7-17]) (12); notamment lorsque les taux résiduels de méthotrexatémie sont élevés (13).

Deux protocoles utilisent notamment le méthotrexate à haute dose :

- Le protocole LMB-01 ou Inter B-NHL-Ritux pour le traitement des lymphomes B matures (Annexes 1 et 2) et

- Le protocole ALCL-99 pour le traitement des lymphomes anaplasiques (Annexe 3).

La figure 6 illustre le risque de survenue de mucite en fonction des cures de chimiothérapie administrées dans ces protocoles. Les différents protocoles mettent en garde contre les cures les plus mucitogènes.

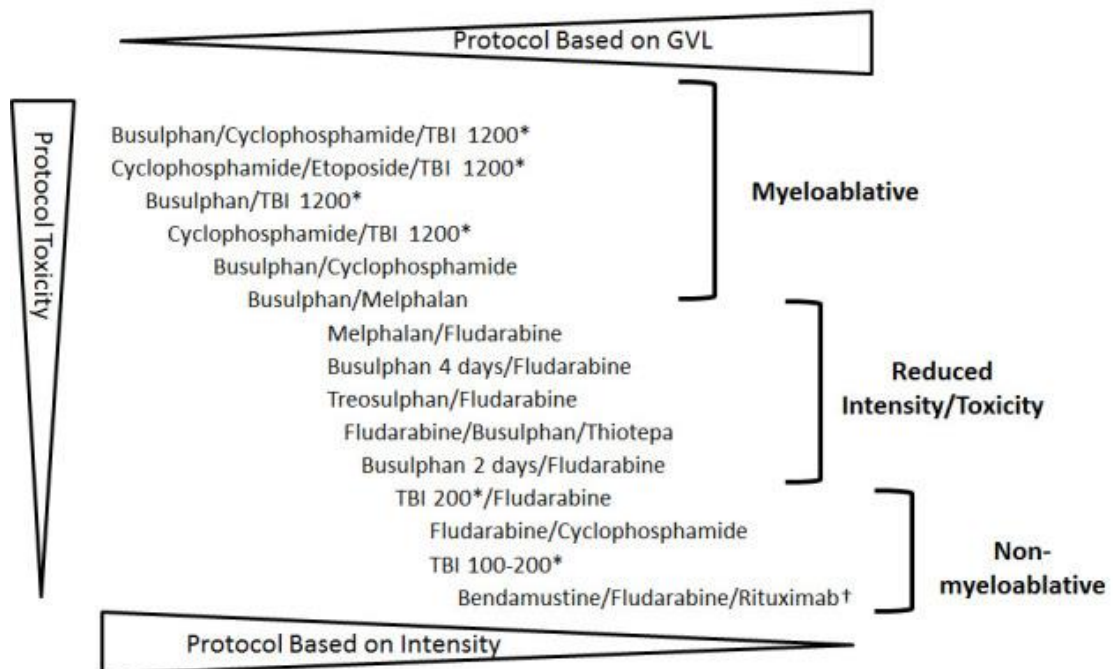


*Figure 6 : Risque de survenue de mucite selon les cures de chimiothérapie pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant ; selon les protocoles LMB 01 (14), ALCL 99 (15) et InterB-NHL-Ritux (16)*

## 2) Conditionnement pré-greffe de cellules souches hématopoïétiques

Le conditionnement pré-greffe de cellules souches hématopoïétiques est basé en pédiatrie sur une chimiothérapie essentiellement à base de Busulfan, plus ou moins associée à une irradiation corporelle totale. (Figure 7).

L'intensité du conditionnement dépend essentiellement de la pathologie initiale.



*Figure 7 : Différents types de conditionnement en fonction de leur intensité ; D'après Henig I et al (17).*

*GVL : Graft Versus Leukemia, TBI : Total Body Irradiation*

L'étude de Fadda *et al* (18) sur une population d'enfants atteints de cancer montre une augmentation du risque de survenue de mucite chez les enfants traités par Busulfan en comparaison aux enfants traités par Melphalan ou d'autres agents alkylants.

Ces différents types de chimiothérapies (chimiothérapie de lymphomes non Hodgkiniens, conditionnement pré-greffe de moelle osseuse) ont en commun un effet indésirable secondaire notoire qui est la mucite orale.

### **III. Mucite**

#### 1) Définition

Une mucite est une inflammation des muqueuses de la bouche ou du système digestif, qui se manifeste par une rougeur, une douleur et des aphtes plus ou moins nombreux (19).

Elle est l'un des effets indésirables courants de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie, survenant habituellement entre 7 et 14 jours après l'administration de la chimiothérapie (20).

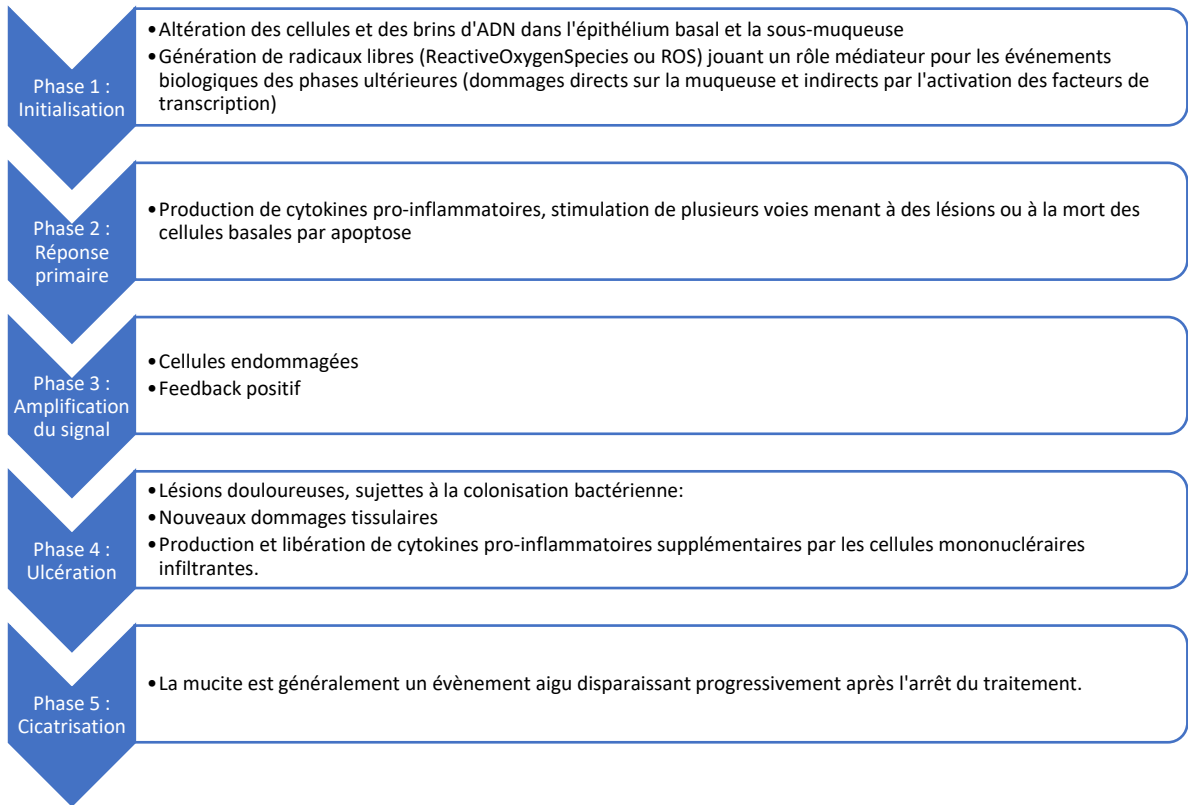
La fréquence de survenue de la mucite orale est de 40% après une cure de chimiothérapie standard, 70% après une cure de chimiothérapie haute dose (12), et 75% après un traitement de conditionnement de greffe (21).

Les médicaments de chimiothérapie ont une action principale sur les tissus à renouvellement rapide, *a fortiori* sur les cellules cancéreuses.

Le tissu digestif dans son ensemble étant le tissu au renouvellement le plus rapide du corps humain, les chimiothérapies entraînent fréquemment des lésions de mucites, anite et inflammations digestives (colites, iléites).

## 2) Physiopathologie de la mucite orale

Les différentes phases de survenue d'une mucite sont expliquées dans le référentiel issu de l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) (Figure 8).



*Figure 8 : Physiopathologie des mucites ; d'après l'AFSOS (10)*





### 3) Stadification des mucites par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

La stadification des mucites a été réalisée par l'OMS (figure 9). Celle-ci a été reprise dans la classification NCI-CTC v.4.0, qui répertorie et grade les évènements indésirables. Ainsi, la mucite orale est classée en 5 grades, représentés dans la figure 9 :

A

Grade	Signes fonctionnels
0	Pas de mucite
1	Érythème, sensation désagréable (douleur)
2	Érythème, ulcères, alimentation solide possible
3	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible
4	Alimentation <i>per os</i> impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire
5	Décès

B

Grade	Signes cliniques CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v4.0
0		Pas de mucite	
1		Érythème de la muqueuse	Symptômes minimes, alimentation normale
2		Ulcérations isolées ou pseudo-membranes	Symptomatique mais peut s'alimenter avec une diététique adaptée
3		Ulcérations confluentes, pseudo-membranes, hémorragie au contact	Symptomatique et incapacité à s'alimenter et à s'hydrater de manière correcte
4		Nécrose, hémorragie spontanée	Symptomatique avec menace du pronostic vital
5		Décès	

**Figure 9** ; *Stadification de la mucite orale selon l'OMS (A) et selon la classification NCI-CTCAE versions 3 et 4 (B) (22)*

#### 4) Facteurs de risque de survenue des mucites

##### a. Variabilité inter-individuelle

Les mucites surviennent de façon différente chez chaque individu, notamment en terme de délai de survenue et d'intensité.



Le vécu de la mucite est également différent pour chaque individu, selon ses angoisses, la survenue antérieure de mucite (anticipation), et le ressenti de la douleur, propre à chaque malade.

#### b. Neutropénie

La neutropénie est l'un des facteurs de risque de la mucite orale, mis en évidence chez l'adulte comme chez l'enfant, avec un sur-risque de 7,5 (95% CI [3.1-17.9]) dans l'étude pédiatrique de Allen *et al* (23). Plusieurs hypothèses ont été émises concernant ce facteur de risque : la première concerne l'action des chimiothérapies qui serait équivalente sur les cellules de la muqueuse orale et sur les neutrophiles, et ferait donc de cette association un biais. La seconde hypothèse soutient que la neutropénie engendrée par la chimiothérapie entrainerait une moins bonne défense contre les agressions au niveau de la muqueuse orale du fait d'un déficit en immunité cellulaire (24).

#### c. Type de cancer

La survenue de mucite est majorée dans les cancers hématologiques (leucémies aiguës, lymphomes malins) avec un risque relatif de survenue de mucite respectivement à 7 ( $p=0.008$ ) et 7,1 ( $p=0.0002$ ) par rapport aux tumeurs

cérébrales et aux tumeurs solides (23), ce qui est également mis en évidence dans l'étude de Otmani *et al* réalisée sur une population pédiatrique d'hématologie (11).

#### d. Radiothérapie

L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie localisée au niveau de la tête et du cou majore le risque de survenue de mucite, avec un risque de survenue de 90% *versus* 60% en cas de radiothérapie localisée seule (25),(26).

En hématopédiatrie, la radiothérapie localisée est très peu utilisée, au contraire de l'irradiation corporelle totale qui est utilisée pour les greffes de moelle osseuse. Cette irradiation corporelle totale est en elle-même un facteur de risque de survenue et de grade élevé de mucite (27), (28).

#### e. Age

Le sujet jeune est plus souvent atteint que le sujet âgé probablement en raison d'un renouvellement épithélial plus rapide, et de la présence de plus de récepteurs au facteur de croissance épidermique (29).

#### f. Etat bucco-dentaire

L'existence de foyers infectieux dentaires, la présence d'une inflammation gingivale chronique, les dents ou reconstitutions mal polies ou débordantes majorant le risque de traumatismes des muqueuses, les appareils orthodontiques fixes sont autant de facteurs de risques supplémentaires de survenue de mucite (25), (26).

### 5) Conséquences des mucites

#### a. Infections

La barrière de la muqueuse orale étant rompue, la mucite orale devient un site idéal pour le développement des infections fongiques, virales et bactériennes. Associée à la neutropénie existante, la mucite peut être colonisée par des agents endogènes de la flore orale et exogènes *via* les ulcérations (30), (31).

## b. Douleur

Les ulcérations muqueuses peuvent être extrêmement douloureuses et le traitement antalgique est parfois insuffisamment efficace, malgré l'utilisation d'antalgiques de palier III.

## c. Difficultés alimentaires et risque de dénutrition

La douleur entraîne des difficultés d'alimentation, avec parfois l'impossibilité de maintenir une alimentation orale. La nutrition entérale sur sonde naso-gastrique est alors une solution, mais elle peut elle-même être mise à mal par l'intolérance de la sonde dans la cavité buccale et au niveau ORL, du fait également des ulcérations. La nutrition parentérale peut être utilisée en dernier recours. Néanmoins, la nutrition parentérale expose à différentes complications : majoration du risque infectieux chez ces patients porteurs d'un cathéter central (32), complications métaboliques (hyperglycémie, cytolyse hépatique, cholestase) (33).

De plus, la mise en place de ces supports nutritionnels est parfois insuffisante pour maintenir un état nutritionnel correct, ce qui peut aboutir à une dénutrition,

dont on sait qu'elle est délétère en terme de survie chez les patients atteints de cancer (34) ou ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (35).

#### d. Hématologiques

Du fait des conséquences douloureuses et infectieuses de la mucite orale, elle est devenue une toxicité dose-limitante majeure pour l'administration de la chimiothérapie en pédiatrie (36), pourvoyeuse de reports et de retard dans l'administration des traitements.

De plus, la thrombopénie qui accompagne la phase d'aplasie médullaire rend ces lésions facilement hémorragiques.

#### 6) Stratégie préventive de survenue des mucites

A chaque diagnostic d'hémopathie maligne ou avant chaque greffe de cellules souches hématopoïétiques, une consultation avec un chirurgien-dentiste est réalisée.

L'ablation des appareils orthodontiques fixes est réalisée. Si des soins dentaires doivent être réalisés, après discussion entre le chirurgien-dentiste et l'hématopédiatre, les soins sont réalisés avant la chimiothérapie si le temps de

cicatrisation peut être respecté. Sinon, ils seront réalisés entre deux cures de chimiothérapie.

Le chirurgien-dentiste donne également des conseils d'hygiène buccodentaire : utilisation d'une brosse à dents à poils souples, réalisation de bains de bouche préventifs au bicarbonate de sodium ou à l'Eludril® selon l'âge du patient.

#### **IV. Low-Level Laser Therapy (LLLT)**

La thérapie par laser basse fréquence, aussi connue sous le nom de biophotomodulation, est connue depuis le début des années 1960.

En 1967, Endre Mester, médecin à l'Université de Budapest, a noté que l'application d'un laser sur une zone de rasage permettait une repousse des poils plus rapide chez la souris (37). Il a également démontré une efficacité sur la cicatrisation d'ulcères cutanés chez les rats, puis les humains (38).

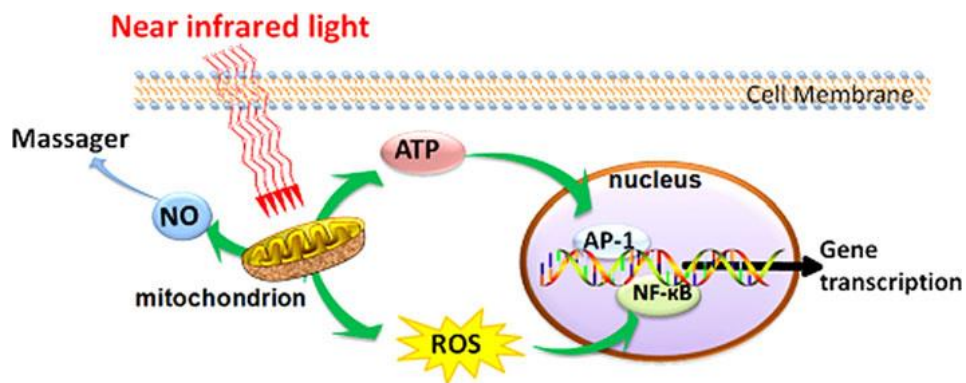
L'utilisation de la LLLT repose sur l'exposition des tissus à la lumière rouge et presque infrarouge (600-1070 nm). On parle de « basse fréquence » en comparaison avec les lasers utilisés pour couper des tissus, pratiquer des excrèses ou permettre la coagulation.

La LLLT est maintenant utilisée dans diverses indications : douleurs articulaires chroniques, aide à la cicatrisation des tissus, douleurs parodontales lors de traitements dentaires.

Néanmoins, elle reste une thérapie controversée, notamment car les mécanismes biochimiques qu'elle utilise sont encore non élucidés. Les paramètres à utiliser tels que la longueur d'onde, la puissance, le temps d'application sont également mal connus, car très variés, et les études réalisées utilisent souvent des paramètres différents. Il a néanmoins été démontré que la réponse thérapeutique était plus efficace avec des plus basses doses que des hautes doses (39).

Concernant les bases biochimiques, il apparait que la LLLT a une action intracellulaire sur la mitochondrie, en augmentant la production d'ATP (40), en agissant sur les radicaux libres, et en activant des facteurs de transcription, codant eux-mêmes pour des protéines induisant la prolifération cellulaire, la migration cellulaire, la modulation des cytokines, facteurs de croissance et médiateurs de l'inflammation, et en augmentant l'oxygénation tissulaire. Ces mécanismes sont représentés dans la figure 10.

Les cellules immunitaires, notamment les mastocytes, semblent particulièrement sensibles à la LLLT. Des longueurs d'onde spécifiques peuvent entraîner une dégranulation de ces cellules (41) ce qui entraîne un relargage de TNF-alpha (cytokine pro-inflammatoire), entraînant une infiltration des tissus par des leucocytes. La LLLT augmente également la prolifération, la maturation et la mobilité des fibroblastes, et augmente la production de facteurs de croissance des fibroblastes, permettant une accélération de la cicatrisation. La phagocytose des macrophages est également augmentée.



*Figure 10 : Mécanismes d'action supposés de la LLLT au niveau cellulaire d'après Chung et al (42)*

*ATP : Adénosine TriPhosphate, NO : Monoxyde d'azote, ROS : Reactive Oxygen Species, AP-1 : Activator Protein-1, NF-κB : Nuclear Factor-Kappa B*

La LLLT a également une action antalgique par la production d'endorphines et la diminution du relargage de sérotonine et de bradykinine par les récepteurs nociceptifs.



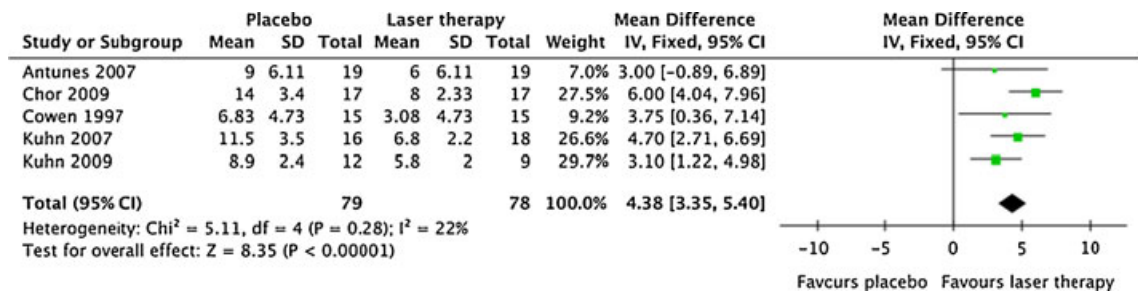
Sur le plan sécuritaire, aucun effet indésirable de la LLLT n'a été mis en évidence chez des patients (43), ce qui en fait une pratique sûre.

Néanmoins, un des facteurs limitants de l'utilisation de la LLLT est le coût du matériel, qui n'est actuellement pas accessible dans tous les services d'hématologie.

#### 1) Low-Level Laser Therapy en traitement curatif des mucites

Dans la littérature, concernant la population adulte, l'efficacité de la LLLT dans le traitement curatif de la mucite orale est largement démontrée.

La méta-analyse de Bjordal *et al* réalisée en 2011 concernant 11 études réalisées sur des populations adultes traitées par chimiothérapie ou radiothérapie pour un cancer de la tête ou du cou (44), montre une diminution significative d'en moyenne 4,5 jours de la durée de la mucite, comme indiqué dans la figure 11. Cette analyse montrait également une diminution de la survenue et de la sévérité de la mucite, ainsi qu'une diminution de la douleur.



**Figure 11** : Forest plot de la méta-analyse de Bjordal et al concernant la durée de la mucite orale après LLLT, comparativement à un placebo

Ainsi, la MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) a porté au grade de recommandation depuis 2014 l'utilisation de la LLLT pour le traitement des mucites chimio-induites chez les patients adultes (45).

Concernant la population pédiatrique, l'étude de Kuhn *et al*/ montrait un bénéfice de la LLLT en traitement curatif de la mucite chez des enfants traités par chimiothérapie pour hémopathies malignes, cancers solides, ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques (46).

Une méta-analyse réalisée en 2017 (47) concernant la LLLT curative en pédiatrie a montré une diminution de la sévérité de la mucite et de la douleur.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations pédiatriques concernant l'utilisation de la LLLT, mais son utilisation est actuellement de plus en plus courante dans les centres français. Un Programme Hospitalier de Recherche

Clinique nommé CURALASE 01 est d'ailleurs en cours actuellement dans 15 centres hospitaliers pédiatriques français (48). Il s'agit d'un essai clinique de non infériorité, randomisé, multicentrique, en simple aveugle, comparant deux modalités d'administration du laser basse énergie (tous les deux jours *versus* tous les jours. Le critère de jugement principal est le délai entre le premier jour d'application du laser basse énergie et le jour où l'enfant ne présente plus de douleur liée à la mucite orale.

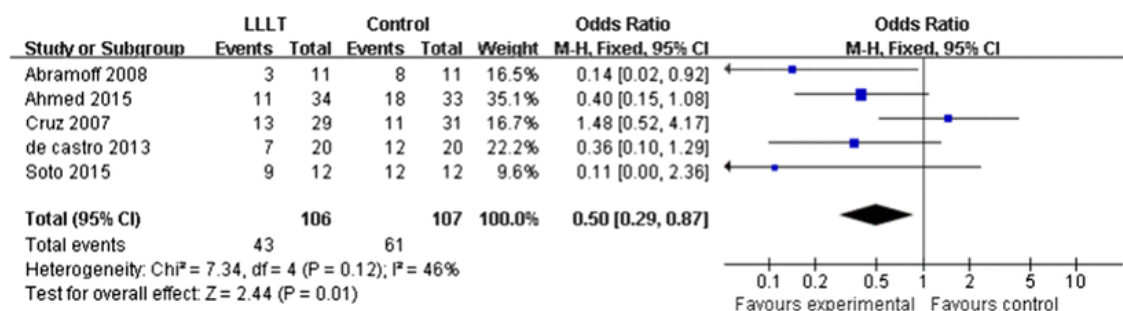
## 2) LLLT en prophylaxie des mucites

L'intérêt de la LLLT en prophylaxie des mucites orales est plus controversé.

Chez l'adulte, une étude randomisée a montré un bénéfice de la LLLT prophylactique dans la survenue de mucite (49).

En pédiatrie, la méta-analyse de He *et al* (47) publiée en 2017 montre une diminution significative de la survenue de mucite orale dans 5 études menées chez des enfants recevant de la LLLT à partir du 1<sup>er</sup> jour de chimiothérapie, avec un odds ratio à 0.50 (95% CI, 0.29 to 0.87,  $p = 0.01$ ) (Figure 12).

Le risque de développer une mucite de grade 3 ou plus et la sévérité de la mucite étaient significativement diminués comparativement à un placebo.



*Figure 12* : Forest plot concernant la survenue de mucite dans la méta-analyse de He et al (47).

La revue de cas de Moskvin *et al* publiée en 2019 a été réalisée sur une population pédiatrique, en appliquant la LLLT sur la zone sino-carotidienne et sur la fosse poplitée, en prophylaxie, 1 à 3 jours avant le début de la chimiothérapie. Cette étude ne retrouve aucun cas de mucite post-chimiothérapie, l'hypothèse donnée étant que la stimulation de ces régions par la LLLT permettait d'augmenter l'activité phagocytaire des leucocytes (50).

Néanmoins, d'autres études ne montrent pas d'efficacité de la LLLT sur la mucite : l'analyse Cochrane réalisée en 2011 sur des études adultes et pédiatriques ne montrait pas de bénéfice à une prophylaxie par LLLT,

contrairement à d'autres traitements qui montraient une efficacité (cryothérapie, administration de Keratinocyte-growth-factor) (51).

L'étude de Cruz *et al* (52) n'a pas mis en évidence de différence en terme de stade de mucite après un traitement par laser préventif (1 fois par jour pendant 5 jours post chimiothérapie) *versus* placebo, chez des enfants traités par chimiothérapie pour greffe de cellules souches hématopoïétiques.

L'efficacité de la LLLT en prophylaxie des mucites orales est donc plus controversée que pour une utilisation curative, notamment en pédiatrie.

## OBJECTIFS DE L'ETUDE

Depuis février 2019, le service d'hémo-pédiatrie du CHU de Lille utilise la LLLT en traitement curatif des mucites, et également en traitement préventif, pendant les cures de chimiothérapie.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'intérêt de la LLLT utilisée à titre prophylactique des mucites chimio-induites chez des patients traités en hématologie pédiatrique, notamment en terme de réduction de complications liées à la mucite entre les patients ayant pu bénéficier du laser, et ceux qui n'ont pas pu en bénéficier.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **I. Patients**

Entre février 2018 et avril 2020, tous les patients traités dans le service d'hématopédiatrie du CHU de Lille pour un lymphome B diffus à grandes cellules, un lymphome de Burkitt ou un lymphome anaplasique, ou nécessitant un traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques pour une pathologie maligne ou non maligne ont été inclus rétrospectivement dans notre étude.

Deux groupes chronologiques ont été constitués en fonction de leur période de traitement : les patients traités entre février 2018 et février 2019 n'ont pas reçu de LLLT (groupe non-LLLT) car le service n'était pas équipé de laser. Les patients ayant été traités entre février 2019 et avril 2020 ont reçu du laser prophylactique, et curatif en cas de survenue de mucite (groupe LLLT).

### **II. Plan de traitement**

Les patients ont été traités selon des protocoles nationaux ou internationaux en vigueur en fonction de leur pathologie : protocoles LMB-01 ou Inter-B-NHL-Ritux pour les lymphomes B diffus à grandes cellules et les lymphomes de Burkitt en fonction de leur grade, protocole ALCL-99 pour les lymphomes anaplasiques.

Les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont reçu un conditionnement plus ou moins myéloablatif selon leur pathologie, à base de polychimiothérapie et d'irradiation corporelle totale.

Chaque cure de traitement a été analysée individuellement.

### **III. Mucite**

#### 1) Evaluation de la mucite

La survenue de la mucite et son grade étaient évalués chaque jour si le patient était hospitalisé, ou lors de chaque consultation ou hôpital de jour lorsque les patients rentraient au domicile après les cures.

La gradation de la mucite était réalisée selon la classification NCI-CTC v.4.0.

Une évaluation de la douleur était également réalisée. Chez l'enfant hospitalisé, cette évaluation était réalisée pluriquotidiennement par l'équipe médicale et paramédicale. Cette évaluation était réalisée à chaque hôpital de jour ou consultation chez l'enfant au domicile.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, l'échelle d'hétéro-évaluation de la douleur EVENDOL était utilisée. Pour les enfants de plus de 6 ans, l'EN (Echelle numérique), ou l'EVA (Echelle visuelle analogique) étaient utilisées.

#### 2) Mesures associées préventives

Ces soins ont consisté en des bains de bouches pluri-quotidiens (après chaque repas). Pour les patients de moins de 6 ans, les bains de bouche contenaient du bicarbonate de Sodium 1,4%. Les patients âgés de plus de 6 ans ont utilisé de l'Eludril® (solution de chlorhexidine gluconate, chlorobutanol hémi-hydraté, lévomenthol et alcool à 95°). Associé aux bains de bouche, le brossage des dents avec une brosse à dents chirurgicale devait être réalisé au minimum 2 fois par jour.



### 3) Mesures associées curatives

En cas de survenue de mucite de grade supérieur à 1, les solutions pour bains de bouche étaient modifiées.

Pour les patients de moins de 6 ans, une préparation contenant du bicarbonate de sodium 1,4% et de l'amphotéricine B (Fungizone®) était réalisée.

Pour les patients de plus de 6 ans, une préparation « cocktail » était réalisée, à conserver au frais pour une durée maximale de 48h. Cette préparation comprend du bicarbonate de sodium 1,4%, de l'amphotéricine B, de l'Eludril®, et éventuellement de la Xylocaïne® en cas de douleur intense.

## **IV. Utilisation de la LLLT**

Le laser utilisé dans le service est un laser ONCOLASE® D4W200.

Dans le groupe LLLT, chaque patient a reçu 1 séance de laser toutes les 24 à 72h, débutant le 1<sup>er</sup> jour de la chimiothérapie, pour la durée de la cure (5 à 7 jours).

Les paramètres d'utilisation du laser étaient constants : intensité à 4mW, utilisation d'une lumière rouge et infrarouge, distance entre le laser et le tissu d'1cm environ.

Les zones traitées étaient les faces externes des joues (15 secondes chacune), les faces internes des joues (15 secondes chacune), les faces latérales du cou (15 secondes chacune).

Le protocole d'utilisation du laser dans le service est détaillé dans l'annexe 4.

## **V. Recueil des données**

Les données ont été recueillies rétrospectivement, d'après les dossiers médicaux et prescriptions médicales des patients inclus.

## **VI. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal était la durée d'antalgiques reçus.

## **VII. Critères de jugements secondaires**

Les critères de jugements secondaires étaient la survenue de la mucite, le stade de la mucite selon la classification OMS, la durée de la mucite, son délai de survenue, le niveau d'antalgiques utilisés.

De plus, les complications infectieuses (survenue de neutropénie fébrile, durée de neutropénie fébrile), et nutritionnelles (survenue d'une perte de poids de >5%, durée de nutrition entérale et parentérale) ont été analysées.

## **VIII. Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et fréquences en pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type si la distribution suivait une loi normale. Le cas échéant, les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'intervalle inter-quartile (Q1 ; Q3). La normalité des distributions a été évaluée par l'utilisation conjointe d'un test de Shapiro-Wilk, d'un histogramme et d'une droite de Henry.

La comparaison des variables quantitatives entre les groupes LLLT/non LLLT a été réalisée grâce à un test de Student de comparaison de moyennes pour échantillons indépendants si les conditions d'applications étaient réunies. Le cas échéant, les

distributions des variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test non-paramétrique de Wilcoxon.

La comparaison des variables qualitatives entre les groupes LLLT/non LLLT a été effectuée par un test du Khi-deux d'indépendance de Pearson si les conditions d'application étaient réunies. Le cas échéant, un test exact de Fisher a été utilisé.

L'incidence cumulée de mucite a été estimée par la méthode Kaplan-Meier. La comparaison de l'incidence de mucite entre les groupes LLLT/non LLLT a été réalisée au moyen d'un modèle de Cox à risques proportionnels avec un effet aléatoire patient afin de tenir compte de la corrélation entre les différentes cures au sein d'un même patient. Les résultats sont représentés sous forme de hazard-ratio (HR) avec leurs intervalles de confiance à 95%.

## RESULTATS

Sur la période analysée (février 2018-avril 2020), les données de 50 patients ont été recueillies. Chaque patient était inclus à chaque cure de chimiothérapie, pour un total de 111 cures : 63 dans le groupe non LLLT et 48 dans le groupe LLLT.

Les caractéristiques globales et par groupe des patients sont données dans le tableau I.

*Tableau I : Données épidémiologiques*

	Population globale	Groupe non LLLT	Groupe LLLT	p
Sexe M/F, n, (%)	67/44(60,4/39,6)	35/28(55,6/44,4)	32/16(66,7/33,3)	0,24
Age, Médiane, (IQR)	11,9 (7,3 ; 13,8)	11,9 (9,3 ; 14,3)	11,9 (5,9 ; 13,3)	0,13
Diagnostic, n, (%)				0,67
- DLBCL	17 (15,3)	8 (12,7)	9 (18,8)	
- ALCL	24 (21,6)	16 (25,4)	8 (16,7)	
- Burkitt	37 (33,3)	22 (34,9)	15 (31,3)	
- Allogreffe pour pathologie maligne	15 (13,5)	7 (11,1)	8 (16,7)	
- Allogreffe pour pathologie bénigne	18 (16,2)	10 (15,9)	8 (16,7)	
Statut, n, (%)				NA
- Rémission	84 (75,7)	48 (76,2)	36 (75,0)	
- Rechute	23 (20,7)	12 (19,0)	11 (22,9)	
- Décès	4 (3,6)	3 (4,8)	1 (2,1)	
Protocole, n, (%)				NA
- InterB-NHL-Ritux	34 (30,6)	18 (28,6)	16 (33,3)	
- LMB 01	27 (24,3)	20 (31,7)	7 (14,6)	
- ALCL 99	17 (15,3)	8 (12,7)	9 (18,8)	
- Conditionnement non myéloablatif	6 (5,4)	4 (6,3)	2 (4,2)	
- Conditionnement myéloablatif	18 (16,2)	9 (14,3)	9 (18,8)	
- Conditionnement myéloablatif d'intensité réduite	9 (8,1)	4 (6,3)	5 (10,4)	

Tableau II : Données descriptives concernant la mucite orale

	Population globale	Groupe non LLLT	Groupe LLLT
Survenue de mucite, n, (%)	74 (66,7)	46 (73,0)	28 (58,3)
Grade de la mucite, n, (%)			
- I	17 (16,7)	13 (23,6)	4 (8,5)
- II	14 (13,7)	10 (18,2)	4 (8,5)
- III	11 (10,8)	6 (10,9)	5 (10,6)
- IV	23 (22,5)	9 (16,4)	14 (29,8)
Utilisation d'antalgiques, n, (%)	62 (55,9)	38 (60,3)	24 (50)
Palier antalgique maximal utilisé, n, (%)			
- I	4 (6,5)	3 (7,9)	1 (4,2)
- II	12 (19,4)	10 (26,3)	2 (8,3)
- III	46 (74,2)	25 (65,8)	21 (87,5)

Les données descriptives concernant la mucite sont données dans le tableau II.

Les données comparatives entre les groupes concernant la mucite orale et l'utilisation d'antalgiques sont données dans le tableau III.

Tableau III : Comparaisons entre les groupes concernant la mucite orale

	Groupe non LLLT	Groupe LLLT	P
Durée médiane de mucite, jours (IQR)	14,0 (10,0 ; 19,5)	10,0 (7,0 ; 13,0)	0,036
Durée médiane d'antalgiques, jours (IQR)	10,0 (7,0 ; 20,0)	11,5 (7,5 ; 22,5)	0,45
Grade mucite, n, (%)			
- I	13 (34.2)	4 (14.8)	0,077
- II	10 (26.3)	4 (14.8)	
- III	6 (15.8)	5 (18.5)	
- IV	9 (23.7)	14 (51.9)	

L'analyse de survie concernant le délai d'apparition de la mucite montre un délai plus long de survenue de la mucite dans le groupe LLLT, avec un Hazard Ratio à 0,624 (IC 95 [0,339 ; 1,150]), (figure 13).

La survenue de la mucite était comparable entre les groupes (73% dans le groupe non LLLT *versus* 58,3% dans le groupe LLLT,  $p = 0,10$ ).

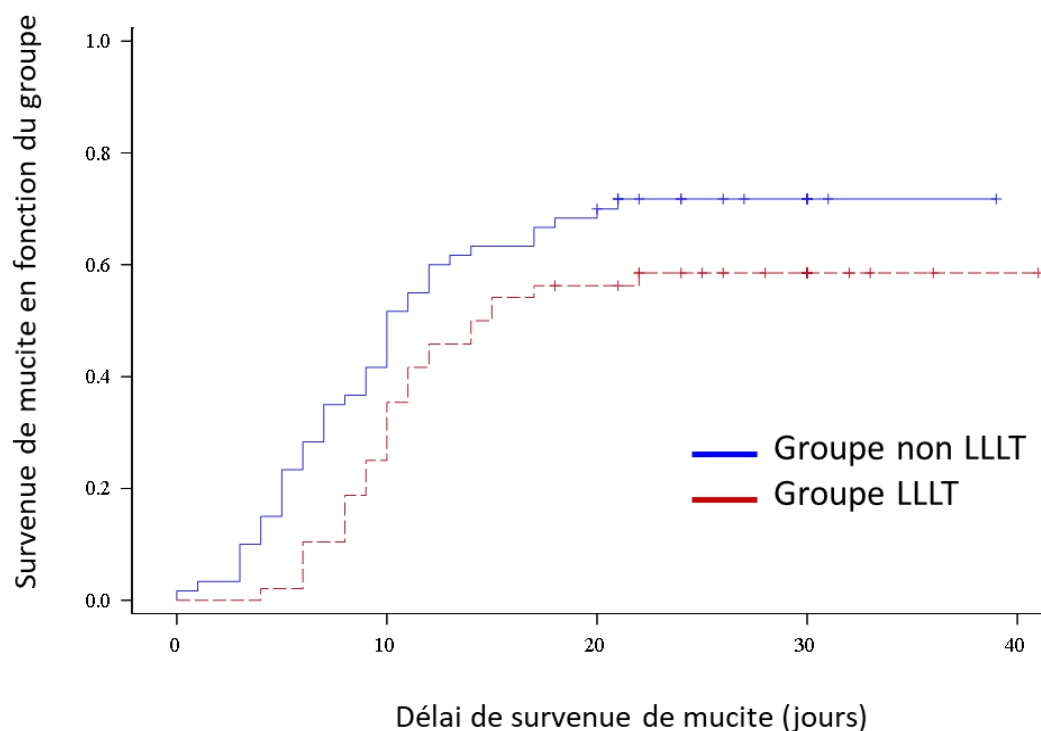


Figure 13 : Courbe de survie représentant le délai de survenue de la mucite en fonction du groupe de patients

Concernant les données infectieuses, les résultats sont détaillés dans le tableau IV.

Tableau IV : Comparaison entre les groupes concernant les critères infectieux

	Groupe non LLLT	Groupe LLLT	p
Survenue de neutropénie fébrile, n, (%)	39 (76,5)	29 (60,4)	0,085
Durée de neutropénie fébrile, médiane, jours (IQR)	12,0 (7,0 ; 20,0)	13,0 (8,0 ; 20,0)	0,88

Concernant la documentation microbiologique de l'aplasie, elle était de 9,5% dans le groupe non LLLT et de 12,5% dans le groupe LLLT.

Sur le plan nutritionnel, les données descriptives et comparatives sont données dans le tableau V. Les données analysées comparativement étaient la perte de poids de plus de 5%, qui est un reflet de la dénutrition, à partir duquel on met en place des mesures de soutien nutritionnel telles que l'instauration de compléments nutritionnels oraux. La différence entre les 2 groupes de patients n'était pas significative ( $p = 0,57$ ).

*Tableau V : Comparaison des données nutritionnelles*

	Population globale	Groupe non LLLT	Groupe LLLT	p
Nutrition parentérale, n (%)	31 (27,9)	20 (31,7)	11 (22,9)	
Nutrition entérale, n, (%)	52 (46,8)	30 (47,6)	22 (45,8)	
Durée de nutrition parentérale en jours, médiane, (IQR)	12 (8 ; 28)	15 (9,5 ; 31)	8 (5 ; 16)	0,041
Durée de nutrition entérale en jours, médiane, (IQR)	10 (6 ; 21)	8 (6 ; 11)	20 (9 ; 27)	0,048
Perte de poids >5%, n, (%)	37 (46,8)	20 (50)	17 (43,6)	0,57

## DISCUSSION

Dans notre étude, la durée de la mucite orale est significativement réduite, d'en moyenne 5,4 jours ( $p = 0,036$ ), sur une durée moyenne de  $15,2 \pm 11,3$  jours.

L'impact positif de la LLLT n'est pas significatif sur la durée des antalgiques, ni sur le stade de la mucite.

La survenue de mucite et le délai d'apparition de la mucite ne sont pas statistiquement différents entre les groupes LLLT et non LLLT.

### I. Choix de la population étudiée et des critères d'évaluation

Afin d'étudier l'impact du laser prophylactique sur la survenue d'une mucite, nous avons choisi une population composée de patients atteints de pathologies nécessitant des traitements hautement mucitogènes, tels que les cures de chimiothérapies comprenant du méthotrexate à haute dose et les conditionnements de greffe. Cela permettait d'observer le maximum d'évènements « mucite ».

Du fait des disparités d'utilisation de la LLLT entre les différents centres, nous avons étudié la LLLT uniquement dans le service d'hématologie du CHU de Lille, afin d'éviter les biais liés à des pratiques différentes.

En effet, les patients recevaient la LLLT selon le protocole établi dans le service, dans le cadre d'une procédure de soins courants. Notre étude étant rétrospective, nous n'avons pas pu maîtriser le nombre de séances par patient ni la fréquence des séances reçues, qui ont parfois pu être modifiées par rapport au protocole, en raison de l'organisation du service (jours fériés et week-ends). Néanmoins, tous les patients devant recevoir de la LLLT ont reçu entre 2 et 5 séances au cours de leur hospitalisation. La LLLT était dispensée quelque soit l'âge de l'enfant (de 3 mois à 20



ans) de la même façon, car les modalités de réalisation permettent une utilisation facile du laser, y compris chez le petit enfant.

Le critère de jugement principal de notre étude était la durée d'antalgiques reçus pour la mucite orale. Ce critère a l'avantage d'être objectif, contrairement aux stades de mucite qui sont observateurs-dépendants, même si l'appréciation de la douleur et donc la nécessité de l'utilisation d'antalgiques est différente selon les patients.

## **II. Impact de la LLLT sur la mucite**

Dans notre étude, la durée de la mucite orale est donc significativement réduite, d'en moyenne 5,4 jours ( $p = 0,036$ ), sur une durée moyenne de  $15,2 \pm 11,3$  jours.

Ceci est concordant avec les précédentes études réalisées sur des populations adultes et pédiatriques (44),(47).

Dans notre étude, la survenue de mucite orale est de 73% dans le groupe non LLLT, versus 58,3% dans le groupe LLLT ( $p = 0,10$ ).

Il est à noter qu'en cas de survenue de mucite chez des patients du groupe LLLT, de la LLLT curative était réalisée systématiquement, dans le cadre du protocole de soins courants du service. Connaissant l'action démontrée de la LLLT curative sur la mucite, ceci a pu créer un biais et avoir tendance à réduire la durée de la mucite.

Concernant la survenue de la mucite et son délai d'apparition, une des explications concernant le fait qu'ils ne soient pas statistiquement diminués dans le groupe LLLT pourrait être l'effet transitoire de la LLLT. Une des voies d'amélioration pourrait alors être de prolonger les séances de LLLT après l'administration de la chimiothérapie,

notamment chez les enfants recevant une allogreffe de moelle osseuse, qui restent hospitalisés après la fin du conditionnement pré-greffe.

### **III. Impact sur la douleur**

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes LLLT et non LLLT sur la durée d'antalgiques reçus lors de la survenue d'une mucite ( $p = 0,45$ ).

Dans le groupe non-LLLT, 60% des patients ont nécessité des antalgiques en raison de la mucite, contre 50% dans le groupe LLLT. Néanmoins, les comparaisons de paliers d'antalgiques reçus entre les groupes n'ont pas pu être analysées en raison d'effectifs trop réduits.

L'absence de différence concernant la durée d'antalgiques reçus entre les groupes peut s'expliquer par l'effet antalgique immédiat de la LLLT, qui ne persiste pas dans le temps, auquel cas lors de la survenue d'une mucite, le soulagement de la douleur lors des séances de LLLT ne perdurant pas, la prise d'antalgiques systémiques n'est pas diminuée.

Du fait de l'étendue d'âge des patients, les échelles d'évaluation de la douleur utilisées étaient différentes (EVENDOL pour les plus jeunes, EVA ou EN à partir de l'âge de 6 ans environ). La multiplicité des échelles nous a limité pour la réalisation d'une évaluation avant/après de la douleur, mais ceci pourrait être réalisé dans une future étude, idéalement prospective.

De plus, la variabilité inter-individuelle des patients entraîne un vécu et une tolérance à la douleur qui peuvent être très différents. Malgré l'utilisation d'échelles objectives,

la comparabilité des patients peut être difficile sur ce critère. Pour limiter ce biais individuel, il faudrait pouvoir réaliser une étude dans laquelle chaque patient est son propre contrôle avec un placebo. Ce genre d'étude serait évidemment discutable sur le plan éthique, d'autant plus que les patients ressentent un bénéfice post-séance de LLLT rapide et sont actuellement très demandeurs de LLLT.

#### **IV. Impact sur l'état nutritionnel**

Concernant l'état nutritionnel des enfants, la donnée analysée était la perte de poids de plus de 5%, définition de la dénutrition selon les nouvelles recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). En deçà de ce seuil, on met en place des mesures de soutien nutritionnel tel que les compléments nutritionnels oraux. La différence entre les groupes concernant le nombre de patients atteignant une perte de poids supérieure à 5%, n'est pas significative (43,6% vs 50%),  $p = 0,57$ .

Néanmoins, la durée de nutrition parentérale est plus longue dans le groupe non-LLLT (15 jours [9,5 ; 31] vs 8 jours [5 ; 16],  $p = 0,041$ ). Parmi les différents supports nutritionnels, la nutrition parentérale est utilisée en dernier recours, dans les cas de forme sévère de mucite empêchant toute alimentation orale. Cette durée allongée de nutrition parentérale dans le groupe Non-LLLT est donc potentiellement le reflet indirect de formes plus sévères ou plus douloureuses de mucites dans ce groupe.

En revanche, la durée de nutrition entérale est plus longue dans le groupe LLLT (8 jours [6 ; 11] vs 20 jours [9 ; 27]  $p = 0,048$ ). Cette différence peut être expliquée par le plus grand nombre de patients ayant reçu une HSCT dans le groupe LLLT (33,4% vs 27%) Dans les cas de HSCT, le protocole actuel au sein du CHU de Lille est la mise en place d'une nutrition entérale systématique le lendemain de la greffe, avant la

survenue d'une mucite, afin d'assurer un soutien nutritionnel optimal sans attendre une perte de poids qu'on sait inéluctable et qui risque d'altérer le pronostic (53), (54). La durée de nutrition entérale peut donc être artificiellement augmentée. On peut noter également que la nutrition entérale est mise en place lors de mucites moins sévères, la sonde naso-gastrique devant être tolérée. Elle n'est donc pas le meilleur critère reflétant la sévérité de la mucite.

## **V. Impact sur les infections**

Une des explications physiopathologiques concernant les infections post-chimiothérapie est la rupture de la barrière de la muqueuse orale lors de la mucite, conduisant à une septicémie de germes commensaux de la flore buccale tels que *streptococcus oralis/mitis*.

Néanmoins, la mise en évidence de ces germes dans les hémocultures peut être difficile, malgré la multiplication des prélèvements.

Pour autant, la survenue de neutropénie fébrile est un évènement fréquent en post-cure de chimiothérapie aplasante tels qu'administrées dans notre étude. L'étude épidémiologique de Castagnola *et al* (55) montre une fréquence de survenue de neutropénie fébrile de 48% pour les cures agressives de chimiothérapies dans les leucémies aiguës et lymphomes non Hodgkiniens. La fréquence de survenue de neutropénie fébrile est de 98% lors des HSCT en pédiatrie (56).

La survenue de neutropénie fébrile dans notre étude est de 68,7%, sachant que notre population ne comportait pas de patients traités par chimiothérapie conventionnelle pour leucémies aiguës, qui sont des cures moins mucitogènes.

Dans notre étude, on observe une tendance à la moindre survenue de neutropénies fébriles dans le groupe LLLT que dans le groupe non LLLT.

Cette diminution de fréquence de neutropénie fébrile pourrait s'expliquer par les mécanismes d'action de la LLLT sur les cellules de la muqueuse orale, qui permettent à la fois une diminution de l'altération de la barrière et une reconstruction plus rapide de celle-ci (42).

Douze patients soit 10,8% de notre population ont présenté une septicémie avec un germe identifié. La revue de Zecha *et al* montre une prévalence de 20 à 30% de germes identifiés chez des patients adultes recevant de la chimiothérapie (57). Ce chiffre plus bas peut s'expliquer par le moindre nombre de prélèvements chez les enfants, notamment en ce qui concerne les hémocultures, qui sont réalisées à trois reprises au niveau du cathéter central, et une seule fois en périphérie, dans le service d'hématopédiatrie du CHU de Lille, selon le protocole du service.

Les germes identifiés étaient pour 2 patients un *Escherichia Coli multi-sensible*, pour 2 patients un *Streptococcus mitis*, pour 2 patients un *Staphylococcus haemolyticus*. Les autres germes mis en évidence étaient *Klebsiella oxytoca BLSE*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis* associé à *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae BLSE*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella non liquefacies*. Hormis *Streptococcus mitis*, ces germes ne sont pour la plupart pas des germes issus de la flore buccale, la porte d'entrée infectieuse ne semble donc pas être la muqueuse orale. Néanmoins, notre échantillon est très limité en terme de nombre de patients.

Dans la littérature, 2 études (58), (59) montrent que la chimiothérapie modifie la flore buccale commensale, et augmente la proportion de bactéries gram négatives, avec une action directe sur les cellules épithéliales, et sur les molécules pro-inflammatoires

qui font proliférer certaines bactéries plus que d'autres, sans que les mécanismes ne soient totalement identifiés.

## CONCLUSION

Notre étude a démontré une efficacité de la LLLT prophylactique sur la réduction de la durée des mucites chimio-induites en hématopédiatrie, ainsi que sur la diminution de la durée de nutrition parentérale.

Néanmoins, en raison d'un probable manque de puissance, nous n'avons pas pu montrer de différence significative en terme de durée d'antalgiques reçus en lien avec la mucite, de survenue de mucite, de diminution des infections ou d'impact sur le statut nutritionnel des patients.

Cependant, notre impression clinique est en faveur d'un effet bénéfique de la LLLT utilisé en prophylaxie et, en raison de l'absence d'effets indésirables liés à la LLLT, nous recommandons de poursuivre le protocole actuel en place dans le service d'hématopédiatrie au CHU de Lille concernant la LLLT préventive et curative.

Des études complémentaires plus puissantes, avec notamment un plus grand nombre de patients, idéalement prospectives, seraient nécessaires afin de confirmer l'intérêt de l'utilisation de la LLLT en prophylaxie des mucites en hématopédiatrie. Celles-ci pourraient également permettre de définir une fréquence d'utilisation optimale.

## REFERENCES

1. Lacour B, Clavel J. [Epidemiological aspects of childhood cancer]. *Rev Prat.* nov 2014;64(9):1264-9.
2. Poulalhon C, Vignon L, Idrik L, Bernier-Chastagner V, Fabre M, Schleiermacher G, et al. Data Resource Profile: The French Childhood Cancer Observation Platform (CCOP). *Int J Epidemiol* [Internet]. [cité 16 oct 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ije/advance-article/doi/10.1093/ije/dyaa048/5869066>
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer.* 1 avr 2005;103(7):1457-67.
4. Taux d'incidence de 2010 à 2014, par groupe diagnostique - RNCE [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-de-incidence-de-2010-2014-par-groupe-diagnostique>
5. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res.* 2016;43:87-100.
6. Kaplan JA. Leukemia in Children. *Pediatr Rev.* juill 2019;40(7):319-31.
7. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* juin 2010;36(4):277-85.
8. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* avr 2014;64(2):83-103.
9. Transplant Activity Survey [Internet]. EBMT. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/registry/transplant-activity-survey>
10. Mucites\_version\_finale\_AFSOS-2 - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/attachment/mucites\\_version\\_finale\\_afsos-2/](https://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/attachment/mucites_version_finale_afsos-2/)
11. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *Int J Paediatr Dent.* mai 2011;21(3):210-6.
12. 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.
13. Rask C, Albertioni F, Bentzen SM, Schroeder H, Peterson C. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia--a logistic regression analysis. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1998;37(3):277-84.
14. Patte C, Gross T. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES de la SFCE POUR LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES ET LEUCEMIES A CELLULES B MATURES DE L'ENFANT. 2011.
15. alcl-99.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/alcl-99.pdf>



16. Patte C, Gross T. INTERGROUP TRIAL FOR CHILDREN OR ADOLESCENTS WITH B-CELL NHL OR B-AL: EVALUATION OF RITUXIMAB EFFICACY AND SAFETY IN HIGH RISK PATIENTS. 2010;123.
17. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. Rambam Maimonides Med J. oct 2014;5(4):e0028.
18. Fadda G, Campus G, Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. BMC Oral Health. 18 oct 2006;6:13.
19. Définition mucite [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/M/mucite>
20. Fadda G, Campus G, Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. BMC Oral Health. 18 oct 2006;6:13.
21. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. Cancer. 1 sept 1993;72(5):1612-7.
22. NCICTC\_4.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC\\_4.pdf](http://www.ffcd.fr/DOC/PROFESSIONNEL/TOXICITES/NCICTC_4.pdf)
23. Allen G, Logan R, Revesz T, Keefe D, Gue S. The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; a Prospective Study. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(1):15-21.
24. Lieschke GJ, Ramenghi U, O'Connor MP, Sheridan W, Szer J, Morstyn G. Studies of oral neutrophil levels in patients receiving G-CSF after autologous marrow transplantation. Br J Haematol. nov 1992;82(3):589-95.
25. Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. Neoplasia N Y N. oct 2004;6(5):423-31.
26. Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. janv 2012;20(1):175-83.
27. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. août 1999;17(8):2446-53.
28. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2004;22(7):1268-75.
29. Sonis ST, Costa JW, Evitts SM, Lindquist LE, Nicolson M. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. déc 1992;74(6):749-55.
30. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. Cancer. 1 juin 1998;82(11):2275-81.

31. Greenberg MS, Cohen SG, McKittrick JC, Cassileth PA. The oral flor as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* janv 1982;53(1):32-6.
32. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* oct 2001;74(4):534-42.
33. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* oct 2004;20(10):843-8.
34. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition--A dynamic triangle in review. *Cancer.* 15 févr 2004;100(4):677-87.
35. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* mars 1995;15(3):461-8.
36. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncol Williston Park N.* mai 2002;16(5):680-6; discussion 686, 691-2, 695.
37. Mester E, Szende B, Gärtner P. [The effect of laser beams on the growth of hair in mice]. *Radiobiol Radiother (Berl).* 1968;9(5):621-6.
38. Mester E, Szende B, Spiry T, Scher A. Stimulation of wound healing by laser rays. *Acta Chir Acad Sci Hung.* 1972;13(3):315-24.
39. 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 Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2016;24(6):2781-92.
40. Greco M, Guida G, Perlino E, Marra E, Quagliariello E. Increase in RNA and protein synthesis by mitochondria irradiated with helium-neon laser. *Biochem Biophys Res Commun.* 29 sept 1989;163(3):1428-34.
41. el Sayed SO, Dyson M. Effect of laser pulse repetition rate and pulse duration on mast cell number and degranulation. *Lasers Surg Med.* 1996;19(4):433-7.
42. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang Y-Y, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.* févr 2012;40(2):516-33.
43. 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 Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2016;24(6):2781-92.
44. Bjordal JM, Bensadoun R-J, Tunè J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* août 2011;19(8):1069-77.

45. 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. *Cancer*. 15 mai 2014;120(10):1453-61.
46. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. janv 2009;31(1):33-7.
47. 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*. janv 2018;177(1):7-17.
48. Noirrit E, Pasquet M. CURALASE 01: Double blind, randomized, multi-center, non-inferiority clinical trial comparing two Low Level Laser Therapy protocols in the analgesia of chemo-induced mucositis in children. 2019.
49. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adão CAE, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 1 mars 2007;109(5):2250-5.
50. Moskvina S, Pritiko D, Sergeenko E, Lukash E, Gusev L. A brief literature review and own clinical experience in prophylaxis of oral mucositis in children using low level laser therapy. *BioMedicine*. mars 2019;9(1):1.
51. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny A-M, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 avr 2011;(4):CD000978.
52. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro CG, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. avr 2007;48(4):435-40.
53. Papadopoulou A, Williams MD, Darbyshire PJ, Booth IW. Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation. *Clin Nutr Edinb Scotl*. avr 1998;17(2):57-63.
54. Gonzales F, Bruno B, Alarcón Fuentes M, De Berranger E, Guimber D, Behal H, et al. Better early outcome with enteral rather than parenteral nutrition in children undergoing MAC allo-SCT. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2018;37(6 Pt A):2113-21.
55. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 nov 2007;45(10):1296-304.
56. Mullen CA, Nair J, Sandesh S, Chan KW. Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. janv 2000;25(1):59-65.
57. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Laheij AMGA, Westermann AM, Epstein JB, de Lange J, et al. The impact of the oral cavity in febrile neutropenia and infectious complications in patients treated with myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. oct 2019;27(10):3667-79.

58. Hong B-Y, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Burleson JA, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 25 2019;7(1):66.
59. Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. janv 2007;103(1):48-59.

## ANNEXES

### **ANNEXE 1 : Protocole LMB-01** (14)

Ce protocole s'adresse aux patients pédiatriques atteints de lymphomes B matures (Lymphomes de Burkitt, Lymphomes B à grandes cellules).

Le traitement de chimiothérapie comprend une préphase COP (Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide), suivie de 2 cures de COPADM (Méthotrexate, Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine, Prednisone), puis 2 cures de CYM (Méthotrexate haute dose, Cytarabine).

Un traitement de chimiothérapie intra-thécale est également associé en curatif ou en prophylaxie.

Les cures les plus mucitogènes sont les cures COPADM.

### **ANNEXE 2 : Protocole InterB-NHL-RITUX 2010** (16)

Ce protocole, plus récent que le LMB 01, s'adresse aux patients pédiatriques atteints de lymphomes B matures (Lymphomes de Burkitt, Lymphomes B à grandes cellules).

Le traitement de chimiothérapie comprend une préphase COP (Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide), suivie de 2 cures de R-COPADM (Méthotrexate, Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine, Prednisone et Rituximab), puis selon le groupe de traitement : 2 cures de R-CYM pour le groupe B (Rituximab, Méthotrexate haute dose, Cytarabine), ou 2 cures de R-CYVE pour le groupe C (Rituximab, Cytarabine en continu et haute dose, Etoposide). Les patients du groupe C reçoivent également 2 cures de maintenance, m1 (Vincristine, Prednisone, Méthotrexate, Doxorubicine, Cyclophosphamide), puis m2 (Cytarabine, Etoposide).

Ces chimiothérapies intraveineuses sont associées à un traitement intra-thécal curatif ou prophylactique des envahissements neuro-méningés.

Les cures les plus mucitogènes sont les cures R-COPADM.

### **ANNEXE 3 : Protocole ALCL 99** (15) :

Ce protocole s'adresse aux patients pédiatriques atteints de lymphomes anaplasiques.

Il comporte pour tous les patients une préphase (Prednisone, Cyclophosphamide), puis 2 cures différentes, qui sont répétées en alternance pour un total de 6 cures :

Cure AM : Dexaméthasone, Méthotrexate haute dose, Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine

Cure BM : Dexaméthasone, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Méthotrexate haute dose

**ANNEXE 4 : Protocole utilisé dans le service d'hématopédiatrie du CHU de Lille concernant l'utilisation du laser basse fréquence :**

## Utilisation du LASER / ONCOLASE



1- Brancher le laser sur secteur, appuyer sur ON



2- Réglages :

- IR + VIS
- Intensité réglée avec les mollettes de droite à environ 4 mW



3- Appuyer sur MIN/SEC pour que le voyant SEC s'allume

4- Appuyer sur T (Time) pour régler le temps, puis appuyer sur + ou -



- 5- Vérifier que l'enfant a ses lunettes de protection (opaques) et que vous avez les lunettes de protection (vision verte)
- 6- Puis appuyer sur START/STOP. Un BIP sonne toutes les 3 secondes.
- 7- En cas d'urgence (ex : enfant qui enlève ses lunettes), appuyer sur le bouton rouge EMERGENCY

ZONES à couvrir :

- Joues faces externes : 2x15 sec



- Intérieur de la bouche : joues face interne + langue : 2x15sec



- Cou face latérale, éviter la zone médiane (thyroïde) : 2x15 sec



- +/- Anus 15sec

Balayer la zone lentement, en restant à environ 1cm de la peau.

A la fin, ne pas oublier de nettoyer le laser + les lunettes avec lingettes ANIOS

Ranger le laser sans plier la fibre optique.



**AUTEUR : LUCOT**

**Prénom : Anne-Charlotte**

**Date de soutenance : 16 novembre 2020**

**Titre de la thèse :** Intérêt de l'utilisation du laser en prophylaxie des mucites chimio-induites en hématopédiatrie

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Pédiatrie**

**DES + spécialité : Pédiatrie**

**Mots-clés : Laser, mucite, chimiothérapie, pédiatrie, hématologie**

**Introduction :** La mucite orale est l'une des complications les plus fréquentes et invalidantes de la chimiothérapie, chez l'adulte comme chez l'enfant. Elle est source de douleur, d'infections, de difficultés d'alimentation. Elle peut impacter le bon déroulement des traitements. L'utilisation du laser-basse-intensité (LLLT) est bénéfique dans le traitement de la mucite, mais son utilisation en prophylaxie est plus controversée. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la LLLT en prévention des mucites en hématopédiatrie.

**Matériel et Méthodes :** Cette étude monocentrique, rétrospective, avant/après a été menée sur des patients traités dans le service d'hématopédiatrie du CHU de Lille entre février 2018 et avril 2020. Ont été inclus tous les patients ayant reçu sur cette période un traitement hautement mucitogène soit une chimiothérapie pour le traitement d'un lymphome non -hodgkinien ou un conditionnement myéloablatif dans le cadre d'une allogreffe de moelle osseuse pour une pathologie maligne ou bénigne. Deux groupes de patients ont été comparés en fonction de l'utilisation (groupe LLLT) ou non (groupe non LLLT) du laser en prophylaxie. Le critère de jugement principal était la durée d'antalgiques reçus en lien avec la mucite. Les critères secondaires comprenaient la survenue de la mucite et son délai de survenue, la durée et le stade OMS de la mucite, le palier maximal d'antalgiques reçus, la survenue d'une neutropénie fébrile et sa durée, l'impact nutritionnel.

**Résultats :** Cent onze cures de chimiothérapie ont été réalisées chez 50 patients répartis en 2 groupes (LLLT, non-LLLT). La durée d'antalgiques reçus en lien avec la mucite n'était pas significativement différente entre les 2 groupes. La durée en jours de la mucite était significativement plus courte dans le groupe LLLT (14 [10,0 ; 14,5] vs 10 [7,0 ; 13,00],  $p = 0,036$ ). La survenue de la mucite, son délai, le stade OMS et le palier antalgique maximal n'étaient pas significativement différents entre les groupes. La durée de nutrition parentérale était plus longue dans le groupe non LLLT ( $p=0,041$ ). Il n'y avait pas d'impact sur la neutropénie fébrile.

**Conclusion :** La LLLT est efficace en prophylaxie de la mucite orale en hématopédiatrie sur la durée de la mucite, nous recommandons donc son utilisation en pédiatrie, d'autant qu'elle n'est pas pourvoyeuse d'effets indésirables. Néanmoins, d'autres études sur de plus larges effectifs, si possible prospectives seraient nécessaires pour démontrer l'efficacité de la LLLT sur la diminution de la douleur. Celles-ci pourraient également permettre de définir une fréquence d'utilisation optimale.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Ibrahim Yakoub-Agha**

**Assesseurs : Professeur F. Dubos, Professeur C. Delfosse, Docteur W. Abou-Chahla**

**Directeur de thèse : Docteur F. Gonzales**

