

EVALUATION D'UN PROTOCOLE DE TRAITEMENT DES MUCITES DANS UN HOPITAL PEDIATRIQUE DU MAROC

EVALUATION OF A PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF MUCOSITIS IN A PEDIATRIC HOSPITAL OF MOROCCO

BOGNON G.¹, PADONOU C.¹, TCHIAKPE N.², AGBEILLE M F.³,
CHERKAOUI S.⁴, SAGBO GG¹

1- Unité d'oncologie pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Départemental de l'Ouémé-Plateau, Porto-Novo, Bénin

2- Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant Lagune, Cotonou, Bénin

3- Service de pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Borgou-Alibori, Parakou, Bénin

4- Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Hôpital du 20 août 1953, Casablanca, Maroc

(*) Correspondance : BOGNON Gilles. Tel: +229 97573510

Email : bognongilles@yahoo.fr

(Reçu le 24 Septembre 2019 ; Révisé le 15 Octobre 2019 ; Accepté le 21 Octobre 2019)

RESUME

Introduction : La mucite est une inflammation des muqueuses de la bouche et/ou du tractus digestif due au traitement anticancéreux. Elle est l'un des effets secondaires les plus fréquents dans la prise en charge des patients en oncologie. Sa prise en charge est difficile et fait appel à des protocoles thérapeutiques variables et consensuels.

Objectif : Evaluer le suivi et l'efficacité d'un protocole expérimental de prise en charge des mucites dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'Hôpital du 20 Août 1953 au Maroc.

Méthode : Il s'était agi d'une étude prospective descriptive qui s'était déroulée du 15 novembre 2016 au 16 avril 2017 en deux phases : une phase 1 d'état des lieux et une phase 2 d'évaluation du protocole expérimental. La population d'étude était constituée de tous les enfants hospitalisés pendant la période, ayant présenté une mucite quel que soit le grade. La saisie et l'analyse des données avaient été faites à l'aide de Microsoft Excel 2016.

Résultats : La fréquence de la mucite était de 31,5% (12/38) au cours de la phase 1 et de 29 % (9/31) au cours de la phase 2 ; le sex ratio était respectivement de 1 et 0,8 au cours des deux phases. Les pathologies associées à la survenue des mucites étaient essentiellement les hémopathies malignes (85% et 66%) avec une prédominance des leucémies aiguës myéloïdes. La majorité des enfants (58,3% et 55,5%) avaient un antécédent de mucite (aux cures de chimiothérapies antérieures). Après la mise en route du protocole, tous les enfants avaient eu la prévention comme proposée (sauf pour le brossage) et la mucite était diagnostiquée au grade 1 d'évolution de l'OMS. La durée moyenne de guérison était de 5,8 jours à l'évaluation de la phase 2 contre 9,45 jours au cours de la phase 1.

Conclusion : Le nouveau protocole de traitement de la mucite était suivi et son application a permis de réduire la durée de sa prise charge à l'hôpital.

Mots clés : traitement mucite, chimiothérapie, grades OMS, Maroc

ABSTRACT

Introduction : Mucositis is an inflammation of the mucous membranes of the mouth and / or the digestive tract due to anticancer treatment. It is one of the most common

side effects in the management of oncology patients. Its management is difficult and uses variable and consensual therapeutic protocols.

Goal: To evaluate the follow-up and the effectiveness of an experimental protocol of management of the mucositis in the department of hematology and pediatric oncology of the Hospital 20th August 1953 in Morocco.

Method: It was a prospective descriptive study that took place from November 15, 2016 to April 16, 2017 in two phases: a phase 1 inventory and a phase 2 evaluation of the experimental protocol. The study population consisted of all children hospitalized during the period with mucositis regardless of grade. Data entry and analysis was done using Microsoft Excel 2016.

Results: The frequency of mucositis was 31.5% (12/38) during phase 1 and 29% (9/31) during phase 2; the sex ratio was 1 and 0.8 respectively in both phases. The pathologies associated with the onset of mucositis were mainly hematological malignancies (85% and 66%) with a predominance of acute myeloid leukemias. The majority of children (58.3% and 55.5%) had a history of mucositis (with prior chemotherapy treatments). After starting the protocol, all the children had had prevention as proposed (except for brushing) and mucositis was diagnosed at grade 1 of WHO's course. The mean duration of healing was 5.8 days at the Phase 2 evaluation versus 9.45 days in Phase 1.

Conclusion: The new protocol for the treatment of mucositis was followed and its application reduced the duration of its load in the hospital.

Keywords: mucositis treatment, chemotherapy, WHO grades, Morocco

INTRODUCTION

La mucite est une inflammation des muqueuses de la bouche et ou du tractus digestif due au traitement anticancéreux (chimiothérapie ou radiothérapie). Elle représente l'un des effets secondaires les plus fréquents dans la prise en charge des patients en oncologie. Son incidence est estimée à au moins 50% et peut aller à 100% selon l'association de la radiothérapie à la chimiothérapie, et selon le choix du médicament anticancéreux [1], [2], [3]. La guérison rapide grâce à l'accélération de la mitose épithéliale serait l'apanage des enfants et adolescents. Plusieurs approches pharmacologiques et non pharmacologiques ont été utilisées pour prévenir et traiter la mucite orale, mais aucune ne s'est avérée totalement efficace à ce jour et les pratiques restent hétérogènes [2]. L'objectif de ce travail était d'évaluer le suivi et l'efficacité d'un protocole expérimental de prise en charge des mucites dans le but de promouvoir sa diffusion dans la communauté scientifique.

METHODE

Il s'était agi d'une étude prospective descriptive qui avait comporté deux phases. La phase 1 (phase d'état des lieux) avait

permis de faire le point sur la prise en charge de la mucite dans le service sur une période d'un mois. Il n'y avait pas de protocole de prise en charge qui s'y appliquait. Au cours de la phase 2 (phase d'évaluation du protocole), un protocole avait été proposé par les auteurs, appliqué et évalué sur une période de 4 mois au-delà duquel une évaluation avait été faite.

La population d'étude était constituée de tous les enfants hospitalisés dans l'unité d'Oncologie Pédiatrique pendant la période d'étude, présentant une mucite quel que soit le grade (Tableau I), ayant donné un consentement libre et éclairé. Nous avons procédé à un recensement exhaustif de tous les enfants admis dans le service pendant la période de l'étude et répondant aux critères suscités.

Les données collectées avaient été recueillies dans le dossier médical et à l'examen du patient à la base d'une fiche d'enquête.

La cavité buccale de tous les enfants hospitalisés était examinée systématiquement tous les matins à la recherche des signes évocateurs de la mucite. Au cours de la phase 1 d'état, notre attitude a été expectative et évaluative pour ne pas influencer les résultats. A

la phase 2, en dehors de l'examen quotidien de la bouche, nous avons procédé à la vérification du traitement préventif (conseils et sensibilisation des parents aux soins de bouche, traitement médicamenteux) qui a été réajusté éventuellement et le traitement curatif qui a été modulé selon le grade de la mucite en tenant compte des indications du protocole. La douleur était évaluée avec l'échelle visuelle analogique (figure 1). Les conseils étaient également donnés par les infirmières au cours des soins.

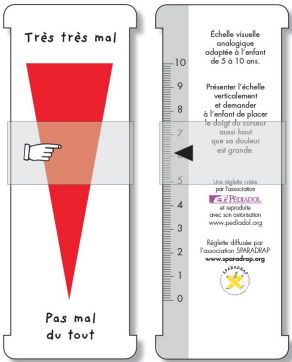
La variable dépendante était l'existence d'une mucite et les variables indépendantes étaient

en rapport avec les antécédents (de mucite, de chimiothérapie et de radiothérapie), le diagnostic du cancer, le type et le début de la chimiothérapie, le traitement préventif de la mucite (la sensibilisation des parents pour les soins de bouche, la consultation du stomatologue, la prophylaxie médicamenteuse), la date du diagnostic de la mucite, le grade de la mucite, les répercussions organiques et psychologiques, le traitement de la mucite (local, antalgique, spécifique, nutritionnel) et l'évolution de la mucite (complications et la date de guérison). La saisie des données avait été faite à l'aide Microsoft Excel 2016.

Tableau I : Classification des mucites bucco-pharyngées selon l'OMS, 1979

Grades	Lésion muqueuse	Douleur	Alimentation
0	Aucune	Absence	Normale
1	Érythème	Sensation désagréable	Normale
2	Erythème, Ulcération	Douleur	Normale
3	Ulcérations +	Douleur+	Liquide seulement
4	Ulcérations +++	Douleur+++,	Aucune alimentation

Figure 1 : Evaluation visuelle analogique de la douleur



Protocole proposé**Prévention (obligatoire)**

- Soins bucco-dentaires de base
- Brossage des dents 2-3 fois/jr
- Si taux de plaquettes :
 < 20.000, compresse
 =20.000-50.000, brosse ultrasouple
 > 50.000, brosse souple
- Si gingivorragies, pas de brossage
- Solution bicarbonatée : s'utilise par gargarisme 4-6/jr
- Consultation du dentiste
- avant toute chimiothérapie
- à la fin de toute chimiothérapie
- après une radiothérapie
- lors de la chimiothérapie (facultative)
- Eviction repas acides/piquants
- Eviction sécheresse buccale

Prise en charge

- Examen quotidien de la bouche
- Conseils sur les soins bucco-dentaires
- Ajout de Caphosol : s'utilise après le brossage/solution bicarbonatée, 4-6 fois par jour et au moins 15 minutes avant les repas
- Une formule du bain de bouche pédiatrique est souvent proposée :
- Xylocaine® 1% solution injectable (lidocaïne) 20 ml
- Bicarbonate de sodium 4,2% 33 ml
- Eau distillée 100 ml
- Antalgiques selon le grade de la mucite (tableau 2)
- Nutrition adéquate règles préventives selon le tableau 2
- Antifongiques si surinfection mycosique (Tableau 2)

Tableau II : Stratégies thérapeutiques selon les grades OMS des mucites

Grade mucite	Soins buccaux	Antalgiques	Alimentation	Antifongiques
1	Sérum bicarbonaté Caphosol	Paracétamol 15 mg/kg 4 fois par jour	Entérale	Daktarin
2	Solution de bain de bouche et Caphosol	Paracétamol et Codéine (0,5 mg/kg 4 fois par jour si plus de 12 ans) Ou Tramadol 1mg/kg 3- 4 fois par jour (nombre de gouttes par prise = 0,4 x poids) 1 goutte = 2,5mg (ne pas dépasser 100mg)	Entérale	Daktarin et Fluconazole per os
3	Solution de bain de bouche et Caphosol	Morphine per os (0,25 mg/kg 4 fois par jour) ou Nalbuphine IV 0,2 mg/kg x 4 à 6	Entérale (liquide) ou parentérale	Daktarin et Fluconazole per os (suspension)
4	Solution de bain de bouche et Caphosol	Morphine IV en bolus (0,025mg/kg) et en perfusion continue (0,01-0,02mg/kg/h)	Parentérale	Daktarin et fluconazole injectable

RESULTATS**Etat des lieux**

Pendant la phase d'état des lieux, 12 cas de mucite ont été enregistré sur 38 enfants hospitalisés soit une fréquence hospitalière de 31,5%. Le sex ratio était de 1. Les pathologies au cours desquelles la mucite était apparue étaient : la leucémie aigüe myéloïde (n=7), la leucémie aigüe lymphoblastique (n=2), le lymphome lymphoblastique T (n=1), le

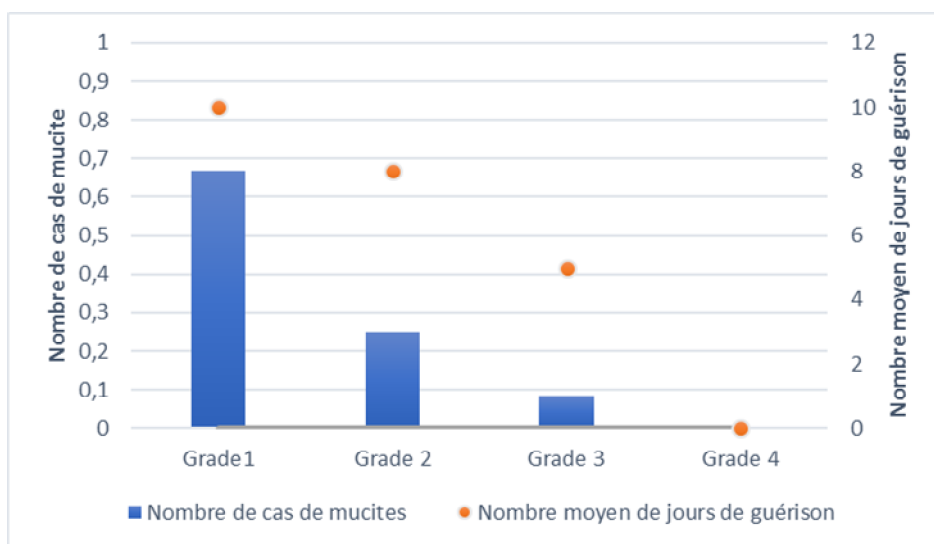
lymphome de Hodgkin (n=1) et l'ostéosarcome (n=1). Plus de la moitié de ces enfants (n=7) avaient un antécédent de mucite. Le brossage comme traitement préventif de la mucite était fait seulement chez deux enfants. Les mucites de grade 1 étaient les plus représentés dans --,6% des cas (8/12). Il n'y avait aucun cas de mucite de grade 4. Les antalgiques avaient été utilisés chez 9 enfants et leur usage n'était pas adapté au grade de l'échelle visuelle analogique. La

290

durée de guérison des cas de mucite est représentée par la figure 2. La durée moyenne de guérison est de 9,45 jours +/- 0,6 jour avec des extrêmes de 3 et 22 jours. L'évolution

vers le grade 4 a concerné 4 enfants qui étaient atteints d'une LAM avec une durée de guérison de 10 jours.

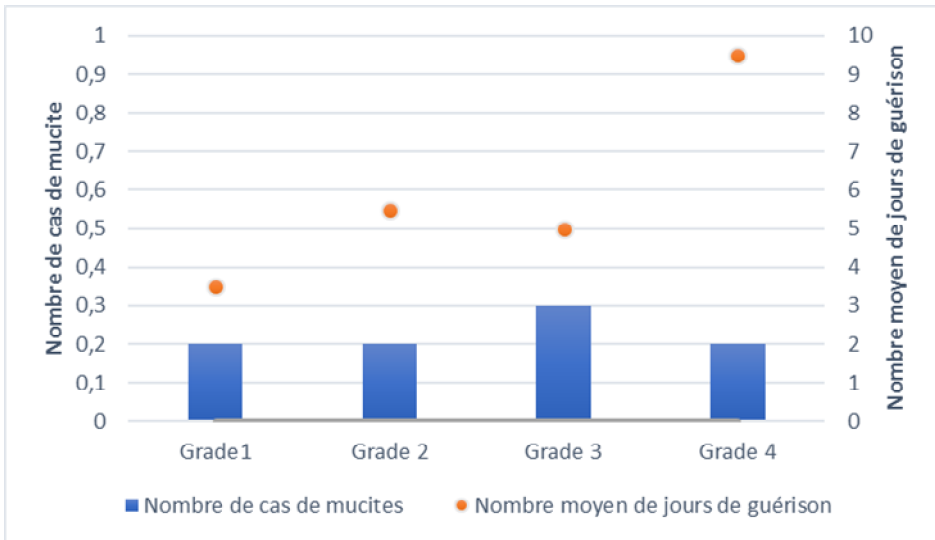
Figure 2 : Evolution des stades de mucite selon le nombre de jours de guérison



Evaluation du nouveau protocole

A l'évaluation du protocole, la fréquence hospitalière de la mucite était de 29% (soit 9 cas sur 31 enfants hospitalisés). Le sex ratio était de 0,8. Les hémopathies constituaient la majorité des pathologies associées (LAM 33%, LAL 22% ; Lymphome de Burkitt 11%). Plus de la moitié des enfants (5/9) avaient des antécédents de mucite et aucun n'avait un antécédent de radiothérapie. Tous les cas de mucite avaient été diagnostiqués au

grade 1 de l'OMS. Tous les enfants étaient sous soins de bouche avec une solution bicarbonatée et avaient bénéficié d'un entretien sur les soins buccaux avec démonstration du brossage et dons de brosse souple ou ultrasouple. La prise en charge de la douleur a concerné 7 enfants soit 77,7% et l'alimentation adéquate telle que proposée par le protocole a concerné 8 enfants soit 88,8%. L'évolution est représentée par la figure 3. La durée moyenne de guérison était de 5,8 jours.

Figure 3 : Evolution des mucites selon la durée et les stades

DISCUSSION

Fréquence

La fréquence des mucites observée au cours de la phase 1 de l'étude était de 31,5% et de 29% au cours de la phase 2. Ces deux fréquences sont similaires et ne reflètent pas encore l'impact de la prévention qui a été améliorée au cours de la phase 2. Notons néanmoins que nous n'avons pas non pas assez de recul pour mieux faire cette comparaison. Cependant, la prévention doit être faite rigoureusement. Au Maroc en 2015 et en Côte d'Ivoire en 2005, des fréquences hospitalières moindres avaient été observées mais l'étude ivoirienne a concerné des cas de lymphome de Burkitt [2], [3]. Aux USA en 2004, il avait été observé 32% de mucites chimio-induites et 39% de mucites radio-induites [4].

Sexe

Nous n'avons pas noté de prédominance sexuelle dans cette étude mais notre échantillon n'était pas exhaustif vu la courte durée de l'étude. Dans la plupart, des auteurs ayant abordé la question des mucites en oncopédiatrie dans la littérature n'ont pas fait mention du sex-ratio. Toutefois, les études réalisées chez les adultes ont noté une prédominance masculine [5].

Antécédents

La majorité des enfants avait un antécédent de mucite aux cures antérieures de chimiothérapie (58,3% et 55,5%). Aucun n'avait un antécédent de radiothérapie. Dans de nombreuses études, plusieurs facteurs ont été mis en cause dont les antécédents de chimiothérapie, de radiothérapie [6]. Le risque de développer une mucite en cas de chimiothérapie est moindre qu'en cas de radiothérapie ; il est plus élevé quand les deux procédures sont associées (dans ce dernier cas, le risque peut aller jusqu'à 100%) [1], [7], [8]. Aussi, La sévérité de la mucite buccale augmente à chaque cycle de chimiothérapie, ce qui est dû à une cicatrisation partielle de la muqueuse buccale entre les cycles [9].

Pathologies

La majorité des enfants ayant développé des mucites étaient porteurs d'une hémopathie maligne. Ceci peut s'expliquer par la fréquence des leucémies elles-mêmes dans le service mais aussi par la nature des molécules, la durée et les cycles de la chimiothérapie qui explique que le sujet reste plus exposé. Dans une étude, la mucite a été observée chez 42% des patients atteints de

leucémie [10]. En Côte d'Ivoire, en 2005 dans une étude sur les lymphomes de Burkitt la mucite avait été rapportée chez la moitié des patients [3] ; ce qui pourrait s'expliquer par le type de chimiothérapie utilisant plusieurs molécules avec des potentiels élevés de survenue de mucite pour chacune d'elle.

Stades

L'évaluation régulière de l'état buccal des enfants a permis de détecter tous les cas de mucite au stade de début (grade 1) au cours de la phase 2 de l'étude, contrairement à la phase 1 où seulement les 2/3 l'étaient. Dans une étude réalisée aux USA sur la survenue des mucites, il a été observé que la mucite avait concerné 32% des patients sous chimiothérapie conventionnelle (au plus bimensuelle), répartie selon : 11 % de grade OMS 1 ; 17 % de grade OMS 2 ; 4 % de grade 3 ; pas de grade 4 [32]. Les grades 1 et 2 représentaient ainsi 90 % des cas de mucites survenues dans cette étude ; la mucite de grade 4 n'était pas rapportée dans cette étude témoignant d'un résultat bénéfique et facilitant la prise en charge. Le nombre élevé de mucites de grade 1 observé pourrait aussi s'expliquer par le fait qu'aucun enfant n'avait bénéficié de radiothérapie. Dans l'étude réalisée aux USA, les mucites de grade 3 affectaient plus de 39 % des patients traités par radiothérapie seule (IC95 : 29-56 %) ; lorsqu'on y adjoint la chimiothérapie de type carboplatine et 5-FU, ce taux s'élevait à 71 % (IC95 : 54-85 %) [11].

Traitement préventif

Notre premier axe de prévention avait porté sur la sensibilisation des patients en ce qui concerne les principes d'une bonne hygiène bucco-dentaire et l'importance des soins bucco-dentaires. Ce qui nous avait permis d'obtenir l'effectivité des soins chez tous nos patients de la phase 2 contrairement à ceux de la phase 1 où la fréquence des soins bucco-dentaires était faible. Cette attitude a été renforcée par la consultation en stomatologie. L'importance de cette éducation a été

soulignée dans une étude aux USA où il a été rapporté que l'implication du patient dans cette prise en charge est bénéfique [12].

Une revue systématique menée sur 52 articles a conclu que, indépendamment de l'âge et du type de traitement oncologique du patient, un plan de soins bucco-dentaires, y compris l'hygiène orale intense, détermine une meilleure solution en ce qui concerne la prévention et le traitement de la mucite orale [13]. Ainsi, il est important d'évaluer l'état bucco-dentaire du patient avant l'instauration des traitements cytotoxiques afin de prévenir et ou d'éliminer les sources infectieuses potentielles telles que les caries. Si des soins bucco-dentaires sont envisagés, le programme est convenu en fonction de l'urgence de la mise en route de la chimiothérapie [14].

Traitement curatif et évolution

L'application du protocole de prise en charge des mucites proposé a tenu compte essentiellement des soins bucco-dentaires, des antalgiques, de l'alimentation et de l'usage éventuel des antifongiques. Il a été simple à mettre en œuvre et les résultats obtenus comparativement à ceux de la 1ère phase montrent la réduction de la durée moyenne de guérison qui est passée de 9,45 jours à 5,8 jours mais aussi la réduction de l'évolution vers le grade 4. Dans une étude faite aux USA sur les leucémies, la durée moyenne de 7 jours (3-14, SD $\pm$ 4,15) [15]. Par ailleurs, dans une étude réalisée en France, il ressort que l'association du sérum bicarbonaté à une solution ionique de calcium et de phosphore a permis une diminution de la durée de la mucite à 10,8 jours contre 11,1 jours [16]. Nous n'avons pas usé de cryothérapie, de laser à basse énergie ni de traitement alternatif à base de miel ou d'Aloe-vera comme recommandés dans certaines études [15].

Plusieurs études randomisées ont observé une diminution significative des mucites de grade 3 et 4 chez les patients traités par laser après chimiothérapie aplasante [17], [18], [19].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] F Caillot E, Denis. Mucites radio-induites bucco-pharyngées : actualités sur la prise en charge. *Cancer/Radiothérapie* ; 16 : 358-363, 2012
- [2] A El Bousaadani, L Eljahd, A Benzaouia, L Belfaquir, R Abada, S Rouadi et al. Prise en charge des mucites orales chez les enfants cancéreux : Recommandations de bonnes pratiques en 2015. *J. Afr. Cancer* DOI 10.1007/s12558-015-0403-8.
- [3] GK Aka, B Ouattara, KR Kouakou, BM Harding Kaba, M Koffi, SA Gadegebeku. Mucites au cours de la chimiothérapie dans le lymphome de BURKITT. *Revue stomato* 106 (4).
- [4] SL Goldberg, L Chiang, N Selina, S Hamarman. Patient perceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Support Care Cancer*; 12(7): 526-30, 2004.
- [5] M Bourdelin, E Daguindau, F Larosa, F Legrand, V Nerich, E Deconinck, S Limat. Mucositis after allogeneic stem cell transplantation: Risk factors, clinical consequences and prophylaxis. *PATBIO*, 5: 3166, 2014.
- [6] JE Raber-Durlacher, Weijl NI, Abu Saris M et al. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer* 2000; 8(5):366-71.
- [7] Doria M, F Bastos, L Ramalho, et al. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J*; 22(2): 162-5, 2011
- [8] SN Mesquita, MB Helena, GR Freitas et al. Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care1. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 23(2): 14-45, 2015.
- [9] V Gebbia, I Carreca, A Testa et al. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs*; 4: 443-5, 2001.
- [10] LA Bellm, JB Epstein, A Rose-Ped, P Martin, HJ Fuchs. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*; 8(1): 33-9, 2000.
- [11] Calais G, Alfonsi M, Bardet E et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced stage oropharynx carcinoma. *J. Natl Cancer Inst*, 91(24): 2081-6, 1999.
- [12] J. Eilers. Nursing Interventions and Supportive Care for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Associated With Cancer Treatment. *Oncol Nurs Forum*, 31(Suppl4): 13-23. 2004
- [13] D Mcguire, J Fulton, J Park, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supp Care Cancer*, 21: 3165-77. 2013
- [14] Morand JM. Les soins dentaires chez l'enfant atteint de leucémie. *Inf Dent*, 1: 23-8, 1998.
- [15] S El-Sayed, A Nabid, W Shelley, J Hay, J Balogh, M Gelinas, et al. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: a double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an anti-microbial lozenge using a validated mucositis scoring system. *J Clin Oncol*, 20: 3956-63, 2002.
- [16] C Minebois, C Vincent, D Charlety, I Federspiel, L Foroni, P Bedoucha et al. Etude

observationnelle de l'évolution de la prise en charge de la mucite buccale chimio-induite en hématologie Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien; 49: e29 e196, 2014.

[17] D Cowen, C Tardieu, M Schubert, D Peterson, M Resbeut, C Faucher, JC Franquin. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 38: 697-703, 1997.

[18] HS Antunes, AM de Azevedo, LF da Silva Bouzas, CA Adão, CT Pinheiro, R

Mayhe, et al. Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. Blood, 109: 2250-5, 2007.

[19] MM Schubert, FP Eduardo, KA Guthrie, JC Franquin, RJ Bensadoun, CA Migliorati, CM Lloid, CP Eduardo, NF Walter, MM Marques, M Hamdi. A phase III randomized double blind placebo controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. Support Care Cancer, 15: 1145-154, 2007