HAL open science

Place de la photobiomodulation dans la mucite orale ?

Géraldine Labrosse

To cite this version:

Géraldine Labrosse. Place de la photobiomodulation dans la mucite orale ?. Chirurgie. 2021. dumas-03640454

HAL Id: dumas-03640454

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03640454v1

Submitted on 13 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Aix*Marseille université
Socialement engagée

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ECOLE DE MEDECINE DENTAIRE

THESE

POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et publiquement soutenue devant

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales
(Doyen : Monsieur le Professeur Georges LEONETTI)

Ecole de Médecine Dentaire
(Directeur : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

Place de la photobiomodulation dans la mucite orale ?

Présentée par

LABROSSE Géraldine

Née le 12 Juin 1992

A Aix-en-Provence

Thèse soutenue le 19 Juillet 2021

Devant le jury composé de

Président : **Professeur TARDIVO Delphine**

Assesseurs : **Docteur CAMPANA Fabrice**

Docteur LAN Romain

Docteur GRAILLON Nicolas

Invité : **Docteur MALADIERE Éric**

Faculté d'Odontologie
Aix*Marseille Université

ADMINISTRATION

Mise à jour : sept. 2020

Doyens Honoraires	Professeur	Raymond SANGIUOLO†
	Professeur	Henry ZATTARA
	Professeur	André SALVADORI
	Professeur	Jacques DEJOU
Doyen	Professeur	Bruno FOTI
Assesseurs	Professeur	Michel RUQUET
	Professeur	Anne RASKIN
Directeurs de Départements		
Formation Initiale	Professeur	Michel RUQUET
Recherche	Professeur	Anne RASKIN
Formation Continue	Professeur	Frédéric BUKIET
Charges de missions		
Relations Internationales	Professeur	Hervé TASSERY
Internat et Diplômes d'études spécialisées	Professeur	Virginie MONNET-CORTI
Affaires générales	Docteur	Patrick TAVITIAN
Responsable des Services Administratifs et Techniques	Madame	Katia LEONI

LISTE DES ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

BUKIET Frédéric (58-01)
FOTI Bruno (56-02)
LE GALL Michel (56-01)
MONNET-CORTI Virginie (57-01)
ORTHLIEB Jean-Daniel (58-01)
RASKIN Anne (58-01)
RUQUET Michel (68-01)
TARDIEU Corinne (66-01)
TARDIVO Delphine (56-02)
TASSERY Hervé (58-01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ABOUT Imad (65)

PROFESSEURS EMERITES

DEJOU Jacques
HUE Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

ABOUDHARAM Gérard (58-01)
BANDON Daniel (56-01)
BELLONI Didier (57-01)
BOHAR Jacques (66-01)
CAMOIN Ariane (56-01)
CAMPANA Fabrice (57-01)
CATHERINE Jean-Hugues (67-01)
GAUBERT Jacques (56-01)
GIRAUD Thomas (68-01)
GIRAUDEAU Anne (68-01)
GUIVARC'H Maud (68-01)
JACQUOT Bruno (58-01)
LABORDE Gilles (58-01)
LAN Romain (66-02)
LAURENT Michel (58-01)
LAURENT Patrick (57-01)
MAILLE Gérald (68-01)
PHILIP-ALLIEZ Camille (56-01)
POMMEL Ludovic (68-01)
PRECKEL Bernard-Éric (58-01)
RÉ Jean-Philippe (68-01)
ROCHE-POGGI Philippe (57-01)
STEPHAN Grégory (68-01)
TAVITIAN Patrick (68-01)
TERRER Elodie (58-01)
TOSELLO Alain (68-01)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES

BALLESTER Benoît (58-01)
BLANCHET Isabelle (56-01)
MENSE Chloé (68-01)
SILVESTRI Frédéric (58-01)

ASSISTANTS HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES

AL AZAWI Hala (56-01)
ANTEZACK Angeline (57-01)
ARNIER Canelle (66-01)
BAUDINET Thomas (68-01)
BRINCAT Arthur (57-01)
BROS Agnès (66-01)
CASAZZA Estelle (56-01)
CASTRO Romain (57-01)
CHIARINI Thomas (58-01)
DAVID Laura (56-01)
DRAUSSIN Thierry (57-01)
DUMAS Cathy (67-01)
FAURE-BRAC Mathias (57-01)
FERRE Enzo (58-01)
HADJ-SAID Mehdi
HAHN-GOLETTI Larissa (58-01)
LAURENT Camille (68-01)
LIOTARD Alicia (58-01)
MADENIAN Pauline (58-01)
MANSUY Charlotte (58-01)
MARTIN William (66-01)
MATERRA Rémi (58-01)
PARFU Anne (58-01)
PASCHEL Laura (58-01)
PILLIOL Virginie (58-01)
ROUSCOFF Eva (66-01)
SANTUNIONE Charlotte (68-01)
VINAÏ Michael (56-01)

ASSISTANTS DES UNIVERSITES ASSOCIES

GRINE Ghilès (57-01)
HOUVENAEGHEL Brice (57-01)

Intitulés des sections CNU :

- *56ème section : Développement, croissance et prévention*
  - *56-01 Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale*
  - *56-02 : Prévention – Epidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale*
- *57ème section : Chirurgie orale ; Parodontologie ; Biologie Orale*
  - *57-01 : Chirurgie orale – Parodontologie – Biologie orale*
- *58ème section : Réhabilitation orale*
  - *58-01 : Dentisterie restauratrice – Endodontie – Prothèses – Fonction-Dysfonction – Imagerie – Biomatériaux*

L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation auprès du ou des titulaires des droits. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers

Madame le Professeur ***Delphine TARDIVO,***

Vous me faite l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie.
Grâce à vos conseils en LCA et vos encouragements attentionnés les jours précédents ce fameux 31 Mai 2016, c'est avec une réelle détermination que j'ai affronté Rungis et décroché une place d'interne en Chirurgie Orale à Marseille.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus grand respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur ***Fabrice CAMPANA,***

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse alors que tu es également en plein travail de rédaction ! D'autant plus que ces dernières semaines n'ont pas été de tout repos ! Ton énergie débordante et ton perfectionnisme nous aurons permis, je l'espère, de réaliser un travail à la hauteur.
Tu as su me transmettre avec entrain ta passion pour la dermatologie orale et j'espère te faire honneur dans ma pratique future.

Monsieur le Docteur ***Romain LAN,***

Tu me fais l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et je t'en remercie. Ta disponibilité et ta pédagogie dès l'externat n'ont fait que confirmer mon attrait pour la chirurgie. Tu as su me faire confiance dès le début de mon internat et c'est avec toi que j'ai posé mes premiers implants, alors merci !
Ta gentillesse et ta bonne humeur constante ont rendus ces semestres au Pavillon inoubliables !

Monsieur le Docteur ***Nicolas GRAILLON****,*

Je suis très heureuse que tu aies accepté de siéger dans mon jury. Ta rigueur dans le travail et ta gentillesse sont un exemple pour moi. J'ai énormément appris à tes côtés, et pour cela je t'en suis extrêmement reconnaissante. Car malgré mon arrivée plus que tardive au CHU tu as su me faire confiance. Je tacherais à l'avenir de moins remettre en question chaque décision !

Monsieur le Docteur ***Éric MALADIERE***

C'est un grand honneur de vous avoir dans ce jury. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en tant que toute jeune interne de chirurgie orale. J'ai trouvé dans votre service une famille professionnelle, et pour cela, je ne vous en serais jamais assez reconnaissante.

Table des matières

Introduction 8

Matériel et méthodes 9

Méthode de recherche pour l'identification des études 9

Critères d'inclusion et d'exclusion 9

Recueil et analyse des données 9

Extraction des données 10

Résultats 10

Données épidémiologiques 11

Protocole Laser 11

- La longueur d'onde (nm) 12
- La puissance (mW) 12
- L'énergie (J) 13
- La fluence (J/cm^2) 13
- Le temps d'exposition (s) 13

Données cliniques 14

Discussion 16

Conclusion 20

Annexes 21

Annexe 1 : Diagramme de flux de la recherche bibliographique 21

Annexe 2 : Tableau d'extraction des données 22

Annexe 3 : Échelles de mucite orale 25

Échelle WHO 25
Échelle NCI-CTCAE 25
Échelle RTOG 26
Échelle RTOG/EORTC 26
Échelle OMAS 26
Échelle de qualité de vie EORTC 27

Annexe 4 : Échelles de la douleur 28

VAS 28
VAS modifiée 28

Liste des abréviations 29

References bibliographiques 30

Introduction

L'incidence mondiale annuelle des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETEC) est de plus de 550 000 cas et est associée à 300 000 morts/an (OMS). En France, les CETEC représentent la 4ème cause de cancer (14 000 cas/an) et la 5ème cause de mortalité par cancer. La prise en charge repose sur la triade chirurgie, radiothérapie (RT) et chimiothérapie (CT). La RT est indiquée en curative ou palliative, exclusive, adjuvante à la chirurgie ou associée à une chimiothérapie concomitante (RT/CT). La RT par modulation d'intensité est une évolution majeure. Elle permet de mieux cibler le volume tumoral et ainsi de mieux protéger les structures voisines. Malgré cela, la mucite orale (MO) reste un des effets indésirables les plus fréquents lors d'une RT ou d'une RT/CT des CETEC, apparaissant dans de manière quasi-systématique avec plus de 50% de grade supérieur à 3 (1,2). Elle entraine une altération de la qualité de vie, une dysphagie, des douleurs et jusqu'à 20% des cas, une concession dosimétrique, diminuant le contrôle local de la tumeur (1,3–6).

La PBM a été définie en 2014 lors de la conférence de la North American Association for Laser Therapy et de la World Association for Laser Therapy comme : « l'utilisation thérapeutique de la lumière absorbée par des chromophores endogènes, déclenchant des réactions biologiques non thermiques, non cytotoxiques, par le biais d'événements photochimiques ou photophysiques, entraînant des changements physiologiques » (7).

En 2019, les recommandations de la MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology) ont intégré une place pour la PBM dans la prévention de la MO et de la douleur associée chez les patients traités pour un CETEC par RT et RT/CT en proposant trois protocoles en fonction du traitement non chirurgical du cancer (8).

La PBM présente de multiples paramètres (type de laser, mode d'émission, nombre de séances à réaliser, longueur d'onde, puissance, énergie, fluence, temps d'exposition, nombre de points) rendant difficile la mise en place en pratique clinique.

L'objectif principal de ce travail était de déterminer l'efficacité de la PBM sur la MO. Les objectifs secondaires étaient de colliger les paramètres lasers et les critères d'évaluation de la MO à mettre en place.

Matériel et méthodes

Méthode de recherche pour l'identification des études

Une stratégie de recherche de la littérature fut appliquée dans Medline (base de données PubMed), entre septembre 2020 et novembre 2020, sélectionnant les articles publiés entre 2010 et 2020, afin de répondre à la question de recherche suivante, en accord avec les critères PICO (Patient, Intervention, Comparaison and Outcomes) :

« Chez les patients traités par RT ou RT/CT, quelle est la place de la PBM dans la prise en charge de la MO ? »

Les mots clefs ont été identifiés et sélectionnés dans la base de données Mesh et combinés avec des opérateurs booléens pour construire l'équation de recherche suivante afin d'être le plus exhaustif possible :

(("Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR "Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[Mesh]) AND (((((("Stomatitis"[Mesh]) OR "Radiotherapy"[Mesh]) OR "Radiotherapy, Intensity-Modulated"[Mesh]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR "Mucositis"[Mesh])) AND ((("Lasers"[Mesh]) OR "Laser Therapy"[Mesh]) OR ("Lasers, Gas"[Mesh] OR "Low-Level Light Therapy"[Mesh])).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion furent tous les articles originaux (cas cliniques et études cliniques), les répondant à la question de recherche. Les méta-analyses, revues systématiques de la littérature et les revues, les études animales ou *in vitro*, les études publiées en une autre langue que le français ou l'anglais, ainsi que les textes intégraux n'étant pas accessibles via les crédits interuniversitaires, furent exclus.

Recueil et analyse des données

Après exclusion des doublons, les titres et résumés des articles retrouvés sur la base de données furent évalués indépendamment par deux évaluateurs (GL et FC), conformément aux critères

d'inclusion et d'exclusion. Si les titres et résumés étaient jugés pertinents, le texte intégral poursuivait la phase de sélection. En cas de désaccord, une relecture devait être pratiquée afin de trouver un accord entre les 2 évaluateurs. Les articles potentiellement éligibles étaient ensuite sujets à l'évaluation du texte intégral.

Extraction des données

Les données furent extraites et synthétisées indépendamment par les 2 évaluateurs (GL et FC) selon le même tableau d'extraction. Les évaluateurs furent préalablement entrainés à utiliser ce tableau. En cas de désaccord, une relecture commune devait être pratiquée afin de trouver un accord entre les 2 évaluateurs. Il n'y eu pas de désaccord durant ce travail. Les données suivantes furent recueillies :

1- Données épidémiologiques : méthodologie, nombre de cas, localisation, type histologique, traitements de la tumeur et dose de rayons délivrée;

2- Protocole PBM : début du laser, type de laser, mode d'émission intra ou extra oral, nombre de séances, nombre de points, longueur d'onde, puissance, énergie, fluence et temps d'exposition ;

3- Données cliniques : fréquence d'évaluation, échelle de la mucite, résultats sur la MO, échelle de douleurs, résultats sur la douleur, prescriptions, interruption de la radiothérapie, mise en place d'une sonde naso-gastrique, mise en place d'une gastrostomie et période de suivi.

Résultats

L'interrogation de la base de données PubMed a rapporté 149 résultats. Après analyses selon les critères d'inclusion et d'exclusion, 38 articles ont été retenus et la lecture des textes intégraux a permis d'inclure 17 articles représentant 1576 patients, sur une période de publication de 2010 à novembre 2020 (Annexe 1). Nous avons retrouvé 15 essais cliniques, dont 13 étaient randomisés et 2 non randomisés, ainsi que 2 études rétrospectives. Le groupe « PBM » (GL) était comparé à un groupe contrôle (GC) dans 13 articles, à un groupe laser dans

2 articles et à l'Hydroxyde d'Aluminium dans 1 article. Une étude rétrospective était non comparative.

L'annexe 2 résume l'ensemble des données extraites des articles étudiés.

Données épidémiologiques

La précision de localisation tumorale au niveau de la tête et du cou était renseignée dans 16 articles :

- 492 patients étaient traités pour un carcinome de la cavité orale
- 270 patients étaient traités pour un carcinome du pharynx sans précision
- 325 patients étaient traités pour un carcinome de l'oropharynx
- 22 patients étaient traités pour un carcinome du nasopharynx
- 20 patients étaient traités pour un carcinome de l'hypopharynx
- 118 patients étaient traités pour un carcinome du larynx

Dans plus de la moitié des tumeurs (n=879, 55,7%), l'histologie tumorale n'était pas renseignée. Lorsque celle-ci était renseignée, il s'agissait principalement de carcinomes épidermoïdes (n=703, 44,5%) et dans un cas, de carcinome verruqueux (n=1, 0,06%). Les patients étaient traités par RT ou RT/CT dans 88% des articles (n=15), par RT seule dans 12% (n=2), parfois associées à la chirurgie. La RT pouvait être de la 2D, 3D conformationnelle ou avec modulation d'intensité délivrant des doses thérapeutiques variant de 40 à 76 Gy.

Protocole Laser

Le type de laser était renseigné dans tous les articles :

- 12 études (70,5%) ont utilisé différents lasers Diode :
    - 10 études utilisées un laser InGaAlP (1,3,9–16),
    - 1 étude couplait deux longueurs d'onde avec des technologies InGaAlP et GaA1As (17),
    - 1 étude n'a pas précisé le type de technologie diode (18).
- 4 études (23,5%) ont utilisé un laser Hélium/Néon (HeNe) (2,4,6,19),
- 1 étude (6%) a utilisé un laser athermique (5).

L'émission a été intra orale dans 16 articles et combinat une émission intra et extra-orale dans un article (17).

Treize essais ont utilisé la PBM en préventif de la MO (1–4,9–15,18,19), dont une étude commençait la PBM une semaine avant le début de la RT (10) et douze lors de la première séance de RT. Dans deux essais (5,6), la PBM était utilisée en curatif lorsque la MO était de grade supérieur à 2 (échelle OMS). Dans deux articles (16,17), la date de début n'était pas renseignée. Dans tous les essais, la PBM était poursuivie jusqu'à la fin de la RT.

La fréquence des séances était renseignée dans 16 articles et variait de 5 jours par semaine (n=11, 68,7%) (1–4,6,9–11,13,18,19), à 3 jours par semaine (n=3, 18,7%) (5,12,14) ou de 2 jours par semaine (n=2, 12,5%) (15,17). Dans un article la fréquence des séances n'était pas renseignée (16).

Les réglages du laser étaient les suivants :

- La longueur d'onde (nm)

Elle était précisée dans les 17 articles, variant de 630 à 970 nm. La longueur d'onde la plus utilisée était de 660nm pour les laser Diode et de 632.8nm pour les lasers HeNe. Un article a comparé un laser à deux LO avec un bras utilisant une LO de 660 nm et un bras utilisant conjointement une LO de 660 nm et de 808 nm.

	Longueur d'onde (nm)
Diode	660 (1,3,9,11–15,17) /685 (10) /808 (17) /830 (18) /940 (16)
HeNe	632.8 (2,4,19) /658 (6)
Athermique	630 (5)

Tableau 1 : Différentes longueurs d'onde utilisées. Un laser diode à deux longueurs d'onde ayant été utilisé dans un essai, le nombre de valeur est supérieur au nombre d'essai.

- La puissance (mW)

Elle était précisée dans 16 articles, avec des valeurs échelonnées de 5 à 500mW.

	Puissance (mW)
Diode	5 (1) /10 (11) /15 (18) /25 (13,14) /30 (15) /35 (10) /40 (3) /86,7 (12) /100 (9,17) / 500 (16)
HeNe	24 (2,4) /100 (6) / NR (19)
Athermique	100 (5)

Tableau 2 : Différentes puissances utilisées.

- L'énergie (J)

Elle était précisée dans 14 articles, soit en énergie délivrée par point, soit en énergie totale. L'énergie délivrée par point variait de 0,1 à 3 J par point, alors que l'énergie totale allait de 36 à 56 J. Certains articles ne précisaient pas s'il s'agissait de l'énergie délivrée par point, par séance ou totale.

	Énergie (J)
Diode	0,1 (11) /**0,24/pt (14)** /**0,25/pt (13)** /0,4 (3) /**0,8/pt (10)** /1 (9) /**2/pt (12,15)** /**2,4/pt (18)** /9 (17) /180 (16) /NR (1)
HeNe	36 à 40 (2,4) /4 (6) /NR (19)
Athermique	NR (5)

Tableau 3 : Différentes énergies utilisées. En gras, les énergies qui étaient rapportées par point.

- La fluence (J/cm^2)

Elle était renseignée dans 15 articles, avec des valeurs comprises entre 2 et 300 J/cm^2.

	Fluence (J/cm^2)
Diode	1,3 (1) /2 (10,15) /2,5 (18) /3,8 (1) /4 (9) /6,2 (12,14) /10 (3) /12 (18) /83,3 (16) /300 (17) /NR (12)
HeNe	3 (2) /3,5 (19) /4 (6) /NR (4)
Athermique	2 à 3 (5)

Tableau 4: Différentes fluences utilisées.

- Le temps d'exposition (s)

Il était précisé dans 14 articles, avec des valeurs allant de 3 à 125 secondes par point ou par site (région). Le nombre de points d'émission était rapporté dans 16 articles, variant de 6 à 78 points (35 points en moyenne) ou par région variant de 6 à 12. Un article ne précisait que le temps global d'exposition (145 secondes).

	Temps d'exposition (s)
Diode	3s*pt (12) /6s*pt (16) / 10s*pt (1,3,9,11,13,14) /25s*pt (10) /NR (15,17,18)
HeNe	40s*site (6) /125s*site (2,4) /**145**s (19)
Athermique	33s*site (5)

Tableau 5 : Différents temps d'exposition utilisés.

Données cliniques

L'évolution de la MO était jugée à de manière journalière (1,3), bihebdomadaire (17,18), hebdomadaire (2,4,6,12–15,19) ou toutes les deux semaines (10,11). Elle était non précisée dans 2 articles (5,16).

L'évaluation de la MO a été réalisée dans tous les essais à l'aide d'une ou de deux échelles de cotation, toujours renseignées et résumée dans le tableau 6.

Six échelles différentes ont été utilisées, l'échelle de l'OMS a été utilisée 9 fois (1,5,6,9,10,12–14,17), la NCI-CTCAE 8 fois (1,3,10,11,13–15,18), la RTOG/EORTC 5 fois (2,4,16,18,19) et les échelles OMAS (9), Brown Scale (15) et OMWQ-HN (4) respectivement une fois chacune. (Annexe 3)

Echelle de la mucite	**Essai ayant utilisé l'échelle ou l'association d'échelles**
WHO (World Health Organization)	(5,6,12,17)
NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events)	(3,11)
WHO + NCI-CTCAE	(1,10,13,14)
RTOG (Radiation Oncology Toxicity Grading) / EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)	(2,16,19)
WHO + OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale)	(9)
NCI-CTCAE + Brown Scale	(15)
NCI-CTCAE + RTOG / EORTC	(18)
OMWQ-HN (Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck Cancer) + RTOG / EORTC	(4)

Tableau 6 : Récapitulatif des échelles utilisées pour évaluer la MO.

Dans les études sur le laser Diode versus placebo, les résultats sur la MO étaient non significatifs dans 2 essais (11,12), significatifs dans 5 essais avec une réduction de la MO dans le GL (9,10,14–16) et non applicable dans une étude (13). De lima et al. (18) n'a pas retrouvé de différence significative sur le score de MO entre le GL et le groupe traité par hydroxyde

d'aluminium. Soares et al. (17) a retrouvé que l'utilisation de deux longueurs d'onde différentes étaient significativement plus efficace pour réduire la MO que l'utilisation d'une longueur d'onde (p=0,016). Carvalho et al. (1), ont utilisé deux fluences différentes et ont montré que le groupe qui était traité par la plus forte des deux fluences présentait de manière significative une MO plus tardive et moins sévère. Dans l'étude rétrospective de Brandao et al. (3), l'utilisation de la PBM diode a permis d'obtenir 1% de MO de grade 4 et 23% de MO de grade 3.

L'utilisation d'un laser HeNe réduisait la MO de manière significative dans les 3 études de Gautam et al., avec moins de MO de grade 2 dans le GL/GC (4,19) ou moins de MO de grade 3 dans le GL/GT et de moins longue durée (2). Pour Legouté et al. (6), il n'y avait pas de différence significative. Dans l'étude utilisant un laser athermique, l'effet sur la MO n'était pas renseigné (5).

La douleur associée à la MO a été évalué dans 11 articles utilisant huit fois l'échelle VAS (Visual Analog Scale) (1,2,10–12,15,17,19), deux fois une VAS modifiée (9,18) et une fois une échelle numérique (6). Six articles ne renseignaient par le mode d'évaluation de la douleur (3–5,13,14,16) (Les échelles d'évaluation de la douleur sont renseignée en Annexe 4).

Le résultat de l'évaluation de la douleur n'était pas disponible dans l'essai de Antunes et al. (9). Il était non significatif dans 5 essais, deux utilisant un laser diode versus placebo (11,12), un utilisant le laser double longueur d'onde (17) et deux utilisant un laser HeNe versus placebo (6,19). Dans trois essais versus placebo, deux avec un laser diode et un avec un laser HeNe (2,10,15), les auteurs ont observé une diminution de la douleur dans le GL, dont un pour des valeurs d'EVA>7 qui étaient moins fréquentes et moins longues dans le GL/GC (2). Dans l'essai de de de Lima et al. (18), le GL avait une douleur (p=0,036) plus faible que le groupe hydroxyde d'aluminium à la 13ème semaine. Pour Carvalho et al. (1), le groupe avec la fluence la plus forte avait une douleur plus faible que le groupe à la fluence plus faible (p=0,004).

Dans 3 essais versus placebo, la consommation d'opioïdes était supérieure dans le GC/GL (p<0,001). Soares et al. ont retrouvé que le groupe qui recevait une PBM à double longueur d'onde avait consommé moins d'antalgiques par rapport au groupe recevant une PBM à simple longueur d'onde. Dans deux essais (11,16), les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative dans la consommation d'antalgiques entre GL et GC.

Dans 6 articles (4,6,12,17–19)(deux double bras et quatre versus placebo), aucune différence significative n'a été retrouvée en terme de séances réalisées et de dose délivrée pour la RT. Antunes et al.(9) ont retrouvé plus d'arrêts définitifs et de réduction de dose de la RT dans le GC que dans le GL. Cependant, le GL a eu plus d'arrêts temporaires que le GC. De Lima et al. (11) ont retrouvé une différence significative (p=0,02) en termes d'arrêt de RT qui était plus

fréquent dans le GC. Le GL a reçu de manière significative (p=0,03) plus de Gray. Dans l'étude d'Oton-Leite (10), deux patients du GC ont arrêté la RT et aucun dans le GL, sans différence significative.

Deux études versus placebo (4,19) ont retrouvé de manière significative que les patients du GC nécessitaient plus de mise en place d'une sonde nasogastrique que ceux du GL. Quatre études versus placebo (2,6,11,12) n'ont pas mis en évidence de différence significative. Pour autant Lima et al. (11), ont retrouvé que le recours à la sonde nasogastrique est significativement plus tardif dans le GL/GC (5 séances plus tard en moyenne). Le recours à une gastrostomie n'a été rapporté que dans l'essai de Antunes et al. (9), où elle était plus fréquente dans le GC/GL (p=0,01).

Le suivi était renseigné dans 8 essais et variait de 1 à 60 mois (3–6,9,11,15,16).

Discussion

En 2019, la MASCC/ISOO (8) a publié des recommandations qui introduisent l'utilisation de la PBM dans le traitement de la MO. Elle propose 3 protocoles préventifs, selon que le patient est traité par RT ou par RT/CT. Les séances de PBM sont réalisées pendant la totalité de la RT. Les paramètres recommandés sont résumés dans le tableau suivant :

Cancer Treatment Modality	Wavelength, nm	Power Density (Irradiance), mW/cm^2	Time per Spot, s	Energy Density (Fluence), J/cm^2	Spot Size, cm^2	No. of Sites	Duration
HSCT	632.8	31.25	40	1.0	0.8	18	From the d after cessation of conditioning for 5 d
	650	1000[b]	2	2.0	0.04	54-70	From the first d of conditioning to d + 2 post-HSCT (for 7-13 d)
RT	632.8	24	125	3.0	1.00	12	Entire RT course
RT-CT	660	417[b]	10	4.2	0.24	72	Entire RT course
	660	625[b]	10	6.2	0.04	69	Entire RT course

Abbreviations: CT, chemotherapy; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; RT, radiotherapy.
[a]For details, see Zadik et al, 2019.[13]
[b]This involves a potential thermal effect; the clinician is advised to pay attention to the specific parameters.

Tableau 7 : protocoles de PBM intra orale pour la prévention de la MO dans les CETEC encadrés en rouge (8).

Le rapport de la MASCC/ISOO est une avancée importante dans la mise en place d'un protocole reproductible de la PBM, qui comme nos résultats le montrent, est d'une utilisation hétérogène. L'objectif de ce travail était d'étudier l'efficacité de la PBM dans la MO, ses réglages et son évaluation. Notre recherche a retrouvé 17 articles originaux publiés sur les dix dernières années, dont 13 essais randomisés.

Malgré un niveau de preuve satisfaisant, le nombre d'essais publiés est faible. En effet, la prévention de la MO est d'un intérêt majeur et au cours des dernières années les lasers et la PBM ont pris une place prépondérante en médecine.

Sur le plan épidémiologique, le premier élément à noter est que la MO n'est pas propre au traitement des cancers de la cavité orale. Elle apparait dans les autres localisations des CETEC, qui représentaient plus de 68% des indications d'irradiation des malades des essais retrouvés dans cette recherche. Un seul article était consacré à la MO pour des cancers exclusivement oraux (19). De manière surprenante, aucun article n'a évoqué la présence d'une mucite des muqueuses de la sphère ORL, certes plus difficilement objectivables, mais dont la symptomatologie associée pourrait poser la même problématique que la MO et ce, alors que la construction de notre équation de recherche permettait de retrouver des articles l'abordant. Ceci confirme la problématique centrale de la MO dans le traitement par RT ou RTCT des CETEC.

Le type histologique de cancer était renseigné dans seulement plus de la moitié des cas. Lorsqu'il était renseigné, il s'agissait majoritairement de carcinomes épidermoïdes (3,6,10,14,16–19), en corrélation avec l'épidémiologie des CETEC.

Deux modèles de laser pour le traitement par PBM de la MO ressortent de cette recherche, le laser diode InGaAlP et le laser HeNe. Les résultats, sur leur capacité à réduire la MO, ont été significatifs par rapport à un GC dans respectivement 62,5% et 75% des études, même si le nombre d'études, respectivement de 8 et de 4, est faible pour que la preuve scientifique soit forte.

Lorsque l'on s'intéresse à la traduction clinique de la réduction de l'intensité de la MO, deux questions se posent :

- La douleur diminue-t-elle ?

  Sur les 6 études où il existe une réduction de la MO et où la douleur était évaluée, 4 retrouvent une diminution significative de celle-ci (1,2,10,15), mais la consommation d'antalgiques n'est pas renseignée. Dans les deux études où les résultats sont non significatifs (17,19), il existe par contre une diminution significative du recours aux antalgiques, dont les opioïdes.

- Permet-elle une meilleure compliance à la RT ou à la RT/CT ?

  Sur 5 études où la MO est diminuée et la course de la RT renseignée (4,9,10,17,19), une seule retrouve une différence significative entre les groupes (9). Malgré tout, si le GL a présenté moins d'interruptions définitives et de réductions de doses, il a subi plus d'interruptions provisoires que le GC. Une seule autre étude a retrouvé une moindre interruption de la RT, mais la PBM n'avait pas été efficace sur la MO (11).

Pour les lasers diode, la longueur d'onde la plus utilisée était de 660 nm, LO recommandée par la MASCC/ISOO pour la prévention de la MO en cas de RT/CT (8). La PBM à cette LO a été supérieure au placebo dans 3 (9,14,15) des 5 essais retrouvés et non significatives dans deux essais (12,18). Dans un essai, le réglage de la fluence a permis de significativement amélioré l'efficacité de la PBM à la LO de 660 nm (1). Cette fluence de 3,8 J/cm^2 est proche de celle recommandée par la MASCC/ISOO (8). L'utilisation concomitante d'une deuxième émission, à une autre longueur d'onde que 660 nm, a été rapportée une fois (17) et a montré des résultats significativement supérieurs par rapport à l'émission d'une longueur d'onde unique. Trois autres LO ont été utilisés avec les lasers diodes, dont deux (685, 980 nm) ont montré des résultats significatifs (10,16) et une des résultats non significatifs (18).
Bien que la LO de 660 nm semble être la référence pour les lasers diode, certains éléments apportés ici montrent que les résultats dépendent aussi des autres réglages. Pour autant, cette recherche montre que sur les douze études sur les lasers diodes, les réglages des autres paramètres lasers étaient divers, lorsqu'ils étaient renseignés :

- Dix puissances différentes allant de 5 à 500 W
- Onze énergies différentes allant de 0,1 à 180 J
- Dix fluences différentes allant de 1,3 à 300 J/cm^2
- Six temps d'exposition différents allant de 3 à 25 secondes par point
- Dix nombres de points ou de régions différents allant de 12 à 71 points, parfois décrit en régions, parfois sans savoir le nombre de points par région

Pour les lasers HeNe, la LO la plus utilisée a été 632,8 nm, mais les 3 études retrouvées (2,4,19), bien qu'ayant eu des résultats significatifs, ont été réalisées par la même équipe. Bien que cette LO soit recommandée par la MASCC/ISOO (8) en cas de RT seule, ce travail ne montre pas une évidence particulière. L'autre LO retrouvée pour l'HeNe n'a pas montré de résultats (6). Il est difficile de discuter des autres réglages dans la mesure, où 3 des 4 études venaient de la même équipe et que les réglages étaient assez similaires dans les 3 essais.
Une seule étude a utilisé un mode d'émission extra-oral et uniquement lorsque les lésions étaient inatteignables avec un laser intra-oral (17).
Bien que le mode intra-oral présente des inconvénients en lien avec la douleur provoquée par la MO ou le trismus post-chirurgical et/ou radique, il est le mode quasi exclusivement retrouvé. L'émission extra-orale pourrait apporter certains avantages en s'affranchissant du nombre de

région ou de points et par sa facilité d'utilisation. Ce type de lasers de PBM extra-orale sont disponibles sur le marché.

La PBM a été principalement utilisée en prévention de la MO et peu en curatif. Les recommandations de la MASCC/ISOO vont dans ce sens. L'objectif de la prévention est double, améliorer la qualité de vie en maitrisant les effets indésirables de la RT et prévenir la concession thérapeutique. La PBM peut-être plus compliquée à réaliser, surtout en intra-orale, en présence d'une MO de grade>2, bien que nous ne l'ayons pas retrouvé dans ce travail. Pour être efficaces, les séances sont régulières variant de 2 à 5 fois par semaine, ce qui est possible et acceptable pour les patients lorsque les séances de PBM sont couplées aux séances de radiothérapie.

Il n'est pas possible de déterminer le nombre optimal de séances hebdomadaires avec nos données, puisque dans chaque sous-groupe (2 j/7, 3 j/7, 5j /7), les résultats étaient parfois significatifs et parfois non significatifs. La détermination du nombre de séances le plus faible possible peut être considéré comme un élément important pour la compliance du malade.

L'évaluation de l'efficacité de la PBM repose sur l'évaluation de la MO par une échelle. Ce travail met en exergue l'utilisation d'un nombre important d'échelles, rendant difficile la comparaison des essais pour apprécier à la fois son efficacité et les réglages optimaux de la PBM.

En effet, bien qu'il existe une échelle de l'OMS, semblant pertinente puisqu'elle intègre la douleur, la clinique et des paramètres nutritionnels, 13 équipes l'on soit couplé à une autre échelle, soit en ont utilisé une autre. L'échelle NCI-CTCAE ressemble beaucoup à l'échelle de l'OMS, mais l'existence de plusieurs versions peut, là aussi, rendre la comparaison entre les essais difficile. Deux autres échelles couramment utilisées pour classer la MO sont l'échelle RTOG et OMAS, mais n'utilisent pas de critères nutritionnels. Or, la capacité du patient à tolérer la prise orale de liquides et de solides reste cruciale pour la morbidité de la MO.

La relation entre PBM et survie ne faisait pas partie des objectifs de ce travail. Nous avons retrouvé dans que sur les 17 articles, 15 précisaient ne pas illuminer le site tumoral lors des séances de PBM. Deux articles ont abordé la problématique de la survie entre GL et GC (5,9). Pour Genot-Klatersky et al. (5), il n'y a pas de différence significative dans les données de survie (OS, PFS, LRFS) entre GC et GL. Pour Antunes et al. (9), les patients du GL ont une meilleure réponse thérapeutique à la RT/CT, se traduisant par une PFS significativement meilleure ($p<0,03$) et un meilleur taux de réponse complète ($p=0,013$). L'explication réside

dans le fait que ces patients ont une meilleure tolérance aux traitements et donc moins de concession thérapeutique. Toutefois, les échantillons de ces deux essais sont de petites tailles.

Conclusion

L'objectif principal de ce travail était de déterminer la place de la PBM dans le traitement de la MO. Dans l'ensemble, les résultats sur les scores de MO sont favorables dans près de ¾ des études. Pour autant, l'apport sur la réduction de la douleur, la consommation d'antalgiques et la compliance du patient à la RT et à la RT/CT reste à discuter.

L'objectif secondaire était de déterminer les réglages optimaux de la PBM. Il apparait que :

- Deux types de laser sont à recommander : le laser diode InGaAlP et le laser HeNe, aux longueurs d'onde respectives de 660 nm et 632,8 nm,
- La PBM doit être commencée en même temps que la RT ou la RT/CT et poursuivie pendant tout le traitement.

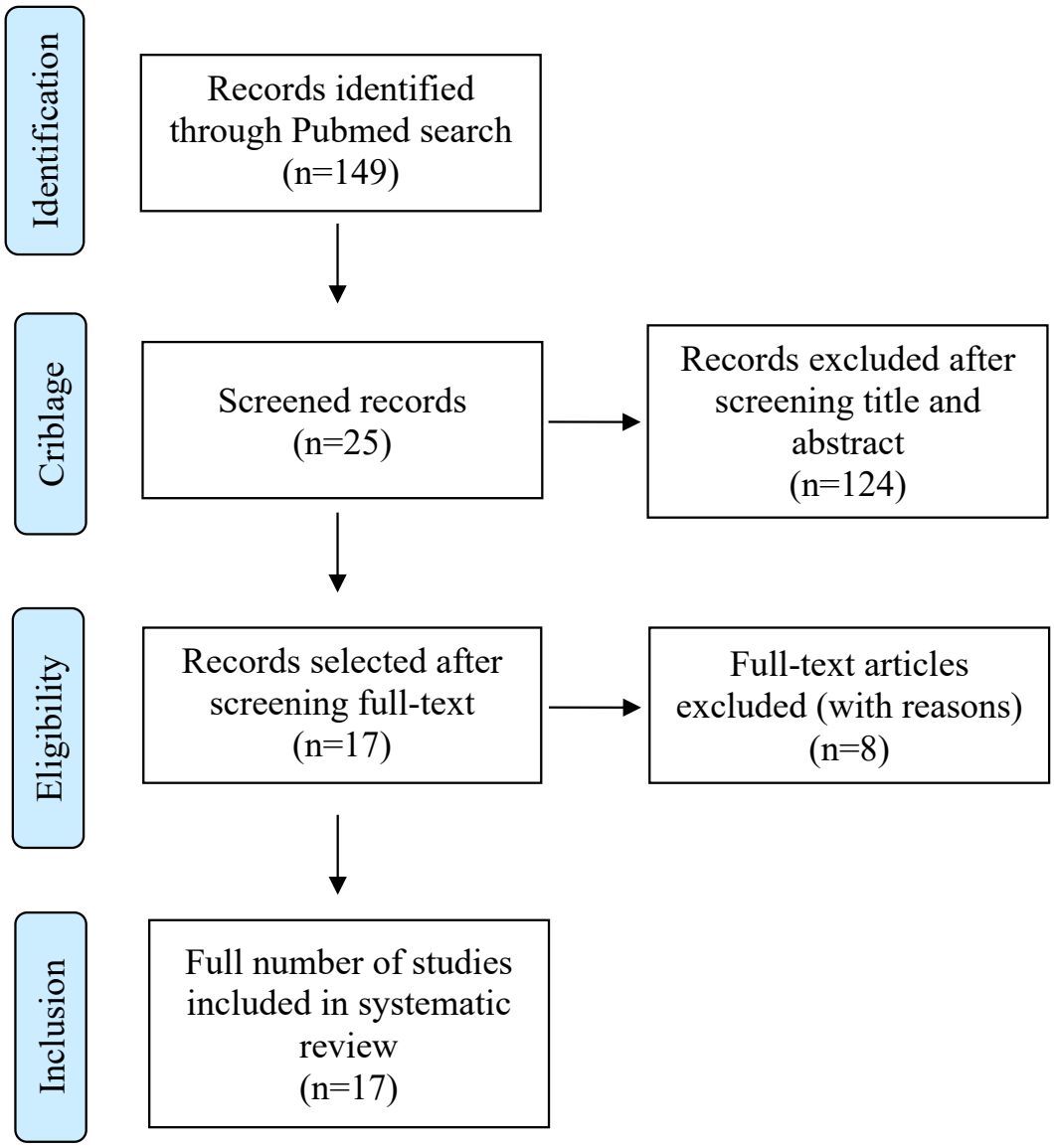
Les limites de l'utilisation de la PBM qui ont été retrouvées dans ce travail sont :

- La diversité des réglages des paramètres de la PBM qui ne permettent pas aujourd'hui une protocolisation précise,
- La diversité de l'évaluation de la MO et de la douleur, nécessaire pour permettre une bonne comparaison entre les études,
- Le manque de données sur la consommation d'antalgiques et sur les évènements indésirables comme l'arrêt de la radiothérapie, le recours à l'usage d'une sonde nasogastrique ou encore à la gastrotomie, qui pourraient appuyer l'apport de la PBM,
- Le manque de suivi carcinologique à long terme, c'est-à-dire, pendant toute la période de surveillance carcinologique, permettant de confirmer l'innocuité de la PBM sur le risque de rechute. A la vue de l'importance de la question posée, il est primordial de coupler de manière systématique une analyse de survie aux essais cliniques évaluant l'efficacité de la PBM dans le traitement de la MO.

A la vue du manque de comparabilité des études et du manque de données rapportées, des études harmonisant les critères de jugement et de suivi sont nécessaires afin de mettre en place un protocole standard.

Annexes

Annexe 1 : Diagramme de flux de la recherche bibliographique



Annexe 2 : Tableau d'extraction des données

	Données épidémiologiques						
Auteurs	**Methodo**	**Grade**	**N**	**Localisation**	**Type histologique**	**Type de traitement**	**Dose de rayons en Gy**
Antunes et al. 2017	Essai randomisé VS placebo double aveugle de phase III	B	**94** (Laser 47, contrôle 47)	Nasopharynx (L7/C2) Oropharynx (L33/C41) Hypopharynx (L7/C4)	NR	RT (2D ou 3D) RT/CT Cisplatine	70
Brandao et al. 2018	Etude retrospective	C4	152	Cavité orale (148) Oropharynx (4)	CE	Chirurgie+RT (52 RTCT (94) Induction CT+chirurgie+RT (6)	60 à 70
Carvalho et al. 2011	Essai randomisé double bras double aveugle	B	**70** (B1=35) (B2=35)	B1: Cavité orale 24/oropharynx 11 B2: Cavité orale 25/oropharynx 10	NR	RT RT/CT (Cisplatine)	60 à 72
Dantas et al. 2020	Essai randomisé VS placebo	B	**54** (Laser 30, contrôle 24)	Cavité orale (L4/C1) Oropharynx (L17/C12) Larynx (L8/C11) Thyroide (L1/C0) Parotide (L0/C2)	NR	RT 3D conformationnelle RT/CT	56 à 76
de Lima et al. 2010	Essai non randomisé double bras	C4	**25** (Laser 12, hydroxyde d'aluminium 13)	Nasopharynx (L1/HA0) Cavité orale (L1/HA3) Oropharynx (L5/HA4) Hypopharynx (L2/HA1) Larynx (L2/HA0)	77% de CE+ autres NR	RT	40 à 70
de Lima et al. 2012	Essai randomisé VS placebo double aveugle de phase III	B	**75** (Laser 37, contrôle 38)	Nasopharynx(L6/C4) Cavité orale (L3/C4) Oropharynx (L17/C16) Hypopharynx(L3/C4) Larynx (L7/C9)	CE	RT/CT (Cisplatine)	60 à 70
Gautam et al. 2012	Essai randomisé VS placebo double aveugle	B	**121** (Laser 60, contrôle 61)	Cavité orale	CE	RT/CT Cisplatine	66
Gautam et al. 2013	Essai randomisé VS placebo triple aveugle	B	**220** (Laser 110, contrôle 110)	Cavité orale (L56/C53) Oropharynx (L54/C57)	NR	RT/CT (Cisplatine)	66
Gautam et al. 2015	Essai randomisé VS placebo double aveugle	B	**46** (Laser 22, contrôle 24)	Cavité orale (L5/C9) Oropharynx (L11/C11)	NR	RT 3D	66
Genot-Klastersky et al. 2019	Etude retrospective VS placebo	C4	**361** (Laser 222, contrôle 139)	Cavité nasale (L3/C5) Cavité orale et lèvres (L38/C18) Pharynx (L133/C55) Larynx (L43/C57) Glandes salivaires (L5/C4)	NR	RT IMRT RT/CT (sels de platine)	50 à 70
Legouté et al. 2019	Essai randomisé VS placebo triple aveugle, multicentrique de phase III	B	**83** (Laser 42, contrôle 41)	Cavité orale (L9/C8) Pharynx (L33/C33)	CE	RT 3D conformationnelle ou IMRT CT (Cisplatine, 5FU ou Cetuximab)	NR
Marin-Conde et al. 2019	Essai randomisé VS placebo double aveugle	B	**26** (Laser 11, contrôle 15)	Cavité orale (L7/C9) Oropharynx (L4/C6)	CE	RT RT/CT	70
Martins et al. 2019	Essai randomisé VS placebo double aveugle	B	**50** (Laser 25, contrôle 25)	Tête et cou	NR	RT ou RT/CT	>50
Oton-Leite et al. 2013	Essai randomisé VS placebo	B	**60** (Laser 30, contrôle 30)	Cavité orale Pharynx Larynx CUP	59 CE + 1 CV	RT RT/CT (5-FU et Cisplatine)	50 à 70
Oton-Leite et al. 2015	Essai randomisé VS placebo double aveugle	B	**25** (Laser 12, contrôle 13)	Cavité orale (L5/C4) Pharynx (L7/C9)	CE	Chir (12) RT 2D/ CT (Cisplatine)	70
Soares et al. 2018	Essai randomisé double bras simple aveugle	B	**42** (B1=20/B2=22)	Cavité orale (B1=18/B2=19) Oropharynx (B1=3/B2=1) Hypopharynx ((B1=0/B2=1)	CE	RT (2D ou 3D) RT/ CT, RT+CHIR, RT/CT+CHIR	<64=10/ >64=32
Zanin et al. 2010	Essai non randomisé VS placebo	C4	**72** (Laser 36, contrôle 36)	Nasopharynx (L0/C2) Cavité orale (L19/C16) Oropharynx (L3/C5)	NR	RT/CT	NR

	Données PBM									
Auteurs	Type de laser	Mode d'émission	Début laser	N séances	LO nm	Puissance (mW)	Energie (J)	Fluence (J/cm2)	Temps d'exposition (s)	N pts
Antunes et al. 2017	Diode InGaAlP	Intra	J1 RT	5j/7	660	100	1	4	10s/pt Total = 12 min	9/region
Brandao et al. 2018	Diode InGaAlP	Intra	J1 RT	5J/7	660	40	0,4	10	10s/pt	26
Carvalho et al. 2011	Diode InGaAlP	Intra	J1 RT	5j/7	660	5	NR	G1/ 3,8 G2/ 1,3	10s/pt	NR
Dantas et al. 2020	Diode InGaAlP	Intra	J1 RT	3j/7	660	86.7	2/pt= 56	NR	3s/pt Total = 84s	28
de Lima et al. 2010	Diode	intra	J1 RT	5J/7	830	15	2,4/pt	12	NR	12
de Lima et al. 2012	Diode InGaAlP	Intra	J1 RT	5j/7	660	10	0,1	2,5	10s/pt	9 régions/pt NR
Gautam et al. 2012	HeNe	Intra	J1 RT	5j/7	632.8	24	NR	3,5	145s	6 régions
Gautam et al. 2013	HeNe	Intra	J1 RT	5j/7	632.8	NR	3/pt = 36 à 40	NR	125s/pt	6 régions
Gautam et al. 2015	HeNe	Intra	J1 RT	5j/7	632.8	24	36 à 40	3	125s/pt	12 régions
Genot-Klastersky et al. 2019	Biophoton travelers oncolase = laser athermique	Intra	OM>2	3j/7	630	100	NR	2 à 3	33s/site = 6 minutes	NR
Legouté et al. 2019	HeNe	Intra	OM>2	5j/7 après RT si OM>2	658	100	4	4	40s/site	NR
Marin-Conde et al. 2019	Diode InGaAlP	Intra	NR	NR	940	500	180	83,3	6 s/pt Total = 360s???	72
Martins et al. 2019	Diode InGaAlP	Intra	J1 RT	5j/7	660	25	0,25/pt	6,2	10s/pt	61
Oton-Leite et al. 2013	Diode InGaAlP	Intra	J7 avant RT	5j/7	685	35	0,8/pt	2	25s/pt	55
Oton-Leite et al. 2015	Diode InGaAlP	Intra	J1 RT	3j/7	660	25	0,24/pt	6,2	10s/pt	69
Soares et al. 2018	Diode laser dual GaA1As et InGAAIP	Intra Extra (Si lésion non	NR	2j/7	B1: 660 et 808 B2: 660	100	9	300	NR	NR
Zanin et al. 2010	Diode InGaAlP	Intra	J1 RT	2j/7	660	30	2/pt=42	2	NR	21

	Données cliniques									
Auteurs	**Evaluation**	**Echelle de mucite**	**Résultats MO**	**Echelle de douleurs**	**Résultats douleur**	**Prescription**	**Arret RT**	**SNG**	**Gastrostomie**	**Suivi en mois**
Antunes et al. 2017	Journalière	WHO OMAS	GC>GL grade 3/4 (p=0,01)	VAS mod	NR	GC>GL pour opioides (p=0,001)	Arret definitif GC>GL Réduction de dose GC>GL Arret temporaire GL>GC	NR	GC>GL (p=0,01)	41.3
Brandao et al. 2018	Journalière	NCI-CTCAE	Gr3=23%, Gr4=1%	NR	NA	NR	NR	NR	NR	40.8
Carvalho et al. 2011	Journalière	WHO NCI-CTCAE	G1 developpe plus tard MO de grade 2 et 3 (p=0,005 et p=0,014) MO: G1<G2 à S2,3,4 (Sign)	VAS	G2>G1 (p=0,004)	NR	NR	NR	NR	NR
Dantas et al. 2020	Hebdomadaire	WHO	NS	VAS	NS	NR	NS	NS	NR	NR
de Lima et al. 2010	Bi hebdomadaire	NCI-CTCAE RTOG/EORTC	NS	VAS mod	HA>GL à la 13ème S. (p=0,036)	NR	NS	NR	NR	NR
de Lima et al. 2012	2, 4, 6 ème semaine de RT	NCI-CTCAE	NS	VAS	NS	NS	GC>GL (n=6 GC, n=0 GL, p=0,02)	mise en place plus tard de 5 séances (p=0,01)	NR	24
Gautam et al. 2012	Hebdomadaire	RTOG/EORTC	GC>GL pour MO>2 à la fin de RT/CT (p<0,001)	VAS	NS	GC>GL pour opioides (p<0,001)	NS	GC>GL (p=0,039)	NR	NR
Gautam et al. 2013	Hebdomadaire	OMWQ-HN RTOG/EORTC	GC>GL pour MO>2 (p=0,001)	NR	OMWQ-HN (p<0,001)	GC>GL pour opioides (p=0,001)	NS	GC>GL (p=0,01)	NR	1
Gautam et al. 2015	Hebdomadaire	RTOG/EORTC	GC>GL pour MO>3 (p=0,016) GC>GL pour durée MO (p=0,048)	VAS	GC>GL pour VAS>7 (p=0,023) GC>GL pour durée VAS>7 (p=0,048)	NR	NR	NS	NR	NR
Genot-Klastersky et al. 2019	NR	WHO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	60
Legouté et al. 2019	Hebdomadaire	WHO	NS	EN	NS	NR	NS	NS	NR	60
Marin-Conde et al. 2019	NR	RTOG/EORTC	GC>GL (p<0,01)	NR	NA	NS	NR	NR	NR	1
Martins et al. 2019	Hebdomadaire	WHO NCI-CTCAE	NA	NR	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Oton-Leite et al. 2013	1, 3, 7 semaine de RT	WHO NCI-CTCAE	GC>GL avec les 2 échelles (p<0,001)	VAS	GC>GL (p<0,001)	NR	2 arrets dans GC	NR	NR	NR
Oton-Leite et al. 2015	Hebdomadaire	WHO NCI-CTCAE	GC>GL avec les 2 échelles (p<0,05)	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR
Soares et al. 2018	Bi hebdomadaire	WHO	B1<B2 (p=0,016)	VAS	NS	B1<B2 pour antalgiques (p=0,043)	NS	NR	NR	NR
Zanin et al. 2010	Hebdomadaire	NCI-CTCAE brown scale	GC>GL avec les 2 échelles (p<0,001)	VAS	GC>GL (p=0,02)	NR	NR	NR	NR	2

Annexe 3 : Échelles de mucite orale

Échelle WHO

Grade	Traitement
0	Aucun signe ou symptôme
1	Érythème muqueux, pas de douleur, alimentation normale
2	Érythème ou ulcérations en patch, douleur, alimentation normale
3	Ulcérations, douleur, alimentation liquide
4	Ulcérations, douleur, alimentation orale impossible

Échelle NCI-CTCAE

Les auteurs ont utilisé différentes versions de l'échelle de mucite de l'institut national du cancer américain.

Elles sont retrouvables à l'adresse suivante :

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Grade	Description
0	Aucune altération visible
1	Érythème
2	Ulcères<1,5 cm, non contigus
3	Ulcères>1,5 cm, contigus
4	Ulcères nécrotiques et hémorragiques

Échelle RTOG

Basée sur l'habilitée clinique à juger de changements anatomiques de la mucite orale en termes de taille et caractéristiques des ulcérations

Grade	Description
0 (absent)	Absence de symptômes
1 (légère)	Irritation, absence de douleur ou douleurs légères, ne nécessitant pas d'antalgiques.
2 (modérée)	Mucite partielle, pouvant produire des écoulements séro-sanguins inflammatoires ; possibilité de douleurs modérées nécessitant une analgésie.
3 (sévère)	Mucite confluente, fibrineuse, pouvant inclure une douleur sévère nécessitant un narcotique.
4 (risque vital)	Ulcérations, hémorragies ou nécrose

Échelle RTOG/EORTC

Système d'évaluation de la morbidité tardive due aux radiations

https://www.nice.org.uk/guidance/ipg615/documents/overview

Grade	Description
0	Absence de symptômes
1	Discrète atrophie et sècheresse
2	Atrophie modérée et télangiectasies.
3	Atrophie sévère et sécheresse intense
4	Ulcérations
5	Décès en relation directe avec les effets de l'irradiation

Échelle OMAS

Ulcération	Érythème
0 = Absence de lésion	0 = Absence de lésion
1 = <1 cm^2	1 = Peu sévère
2 = 2-3 cm^2	2 = Sévère
3 >3 cm^2	

Échelle de qualité de vie EORTC

C’est une échelle sur la qualité de vie qui comprend 30 items (c'est-à-dire des questions uniques), dont 24 sont groupés en neuf échelles multi-items, à savoir cinq échelles de fonctionnement (physique, rôle, cognitif, émotionnel et social), trois échelles de symptômes (fatigue, douleur et nausées/vomissements) et une échelle d'état de santé globale.

L’ensemble du questionnaire est disponible en ligne à l’adresse suivante :

https://qol.eortc.org

EORTC QLQ – H&N43

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

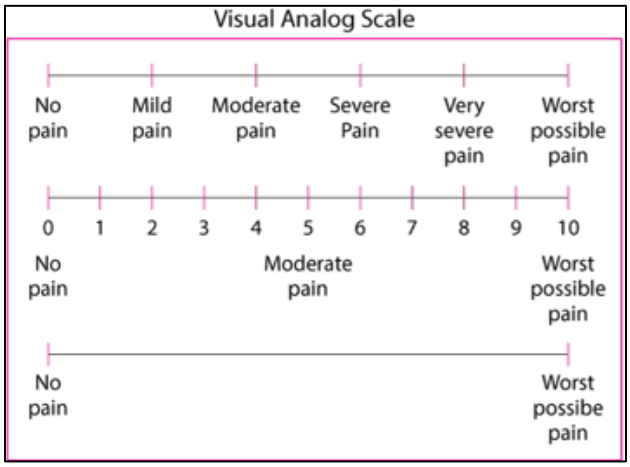
During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31. Have you had pain in your mouth?	1	2	3	4
32. Have you had pain in your jaw?	1	2	3	4
33. Have you had soreness in your mouth?	1	2	3	4
34. Have you had pain in your throat?	1	2	3	4
35. Have you had problems swallowing liquids?	1	2	3	4
36. Have you had problems swallowing pureed food?	1	2	3	4
37. Have you had problems swallowing solid food?	1	2	3	4
38. Have you choked when swallowing?	1	2	3	4
39. Have you had problems with your teeth?	1	2	3	4
40. Have you had problems because of losing some teeth?	1	2	3	4
41. Have you had problems opening your mouth wide?	1	2	3	4
42. Have you had a dry mouth?	1	2	3	4
43. Have you had sticky saliva?	1	2	3	4
44. Have you had problems with your sense of smell?	1	2	3	4
45. Have you had problems with your sense of taste?	1	2	3	4
46. Have you had problems with coughing?	1	2	3	4
47. Have you had problems with hoarseness?	1	2	3	4
48. Have you had problems with your appearance?	1	2	3	4
49. Have you felt less physically attractive as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4

During the past week:	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
50. Have you felt dissatisfied with your body?	1	2	3	4
51. Have you had problems eating?	1	2	3	4
52. Have you had problems eating in front of your family?	1	2	3	4
53. Have you had problems eating in front of other people?	1	2	3	4
54. Have you had problems enjoying your meals?	1	2	3	4
55. Have you had problems talking to other people?	1	2	3	4
56. Have you had problems talking on the telephone?	1	2	3	4
57. Have you had problems talking in a noisy environment?	1	2	3	4
58. Have you had problems speaking clearly?	1	2	3	4
59. Have you had problems going out in public?	1	2	3	4
60. Have you felt less interest in sex?	1	2	3	4
61. Have you felt less sexual enjoyment?	1	2	3	4
62. Have you had problems raising your arm or moving it sideways?	1	2	3	4
63. Have you had pain in your shoulder?	1	2	3	4
64. Have you had swelling in your neck?	1	2	3	4
65. Have you had skin problems (e.g. itchy, dry)?	1	2	3	4
66. Have you had a rash?	1	2	3	4
67. Has your skin changed colour?	1	2	3	4
68. Have you worried that your weight is too low?	1	2	3	4
69. Have you worried about the results of examinations and tests?	1	2	3	4
70. Have you worried about your health in the future?	1	2	3	4
71. Have you had problems with wounds healing?	1	2	3	4
72. Have you had tingling or numbness in your hands or feet?	1	2	3	4
73. Have you had problems chewing?	1	2	3	4

SPECIMEN

Annexe 4 : Échelles de la douleur

VAS



VAS modifiée

VAS modifié	VAS
Grade 1	1-2
Grade 2	3-4
Grade 3	5-7
Grade 4	8-10

Liste des abréviations

CETEC : Carcinomes Épidermoïdes de la Tête et du Cou

CT: Chimiothérapie

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

GC: groupe contrôle

GL: groupe laser

LLLT: Low Level Laser Therapy

MASCC/ISOO: Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology

MO : Mucite Orale

NCI : National Cancer Institute

OMAS : Oral Mucositis Assessment Scale

OMS : Organisation mondiale de la Santé

OMWQ-HN: Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck Cancer

OTS: Oral Toxicity Scale

PBM: Photo Bio Modulation

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT : Radiothérapie

RTCT: Radio chimiothérapie

RTOG: Radiation Oncology Toxicity Grading

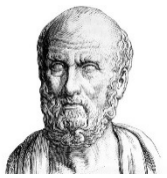
VAS: Visual Analogic Scale

WHO: World Health Organization?

References bibliographiques

1. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. Oral Oncol. déc 2011;47(12):1176-81.
2. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. J Photochem Photobiol B. mars 2015;144:51-6.
3. Brandão TB, Morais-Faria K, Ribeiro ACP, Rivera C, Salvajoli JV, Lopes MA, et al. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. Support Care Cancer. juill 2018;26(7):2417-23.
4. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy—a randomized controlled trial. Support Care Cancer. mai 2013;21(5):1421-8.
5. Genot-Klastersky MT, Paesmans M, Ameye L, Kayumba A, Beauvois S, Dragan T, et al. Retrospective evaluation of the safety of low-level laser therapy/photobiomodulation in patients with head/neck cancer. Support Care Cancer. juill 2020;28(7):3015-22.
6. Legouté F, Bensadoun R-J, Seegers V, Pointreau Y, Caron D, Lang P, et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. Radiat Oncol. déc 2019;14(1):83.
7. Zecha JA, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Bensadoun RJ 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. 2016 Jun;24(6):2781-92.
8. Elad S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: the second set of articles and future directions. Support Care Cancer. 12 févr 2020;s00520-019-05153-w.
9. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, de Assis Ramos G, et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. Oral Oncol. août 2017;71:11-5.
10. Oton-Leite AF, Elias LSA, Morais MO, Pinezi JCD, Leles CR, Silva MAGS, et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy: LLLT for oral complications in cancer patients. Spec Care Dentist. nov 2013;33(6):294-300.
11. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral Mucositis Prevention By Low-Level Laser Therapy in Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: A Phase III Randomized Study. Int J Radiat Oncol. janv 2012;82(1):270-5.
12. Dantas JB de L, Martins GB, Lima HR, Carrera M, Reis SR de A, Medrado ARAP. Evaluation of preventive laser photobiomodulation in patients with head and neck cancer undergoing radiochemotherapy: Laser in patients with head and neck cancer. Spec Care Dentist. juill 2020;40(4):364-73.
13. Martins AFL, Nogueira TE, Morais MO, Oton-Leite AF, Valadares MC, Batista AC, et al. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in

head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. Trials. déc 2019;20(1):97.
14. Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais MO, Silva TA, Leles CR, Valadares MC, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients: EFFECT OF LOW-LEVEL LASER THERAPY IN CANCER PATIENTS. Lasers Surg Med. avr 2015;47(4):296-305.
15. Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, de Souza Castro PH, Pacheco MT, Zanin ICJ, et al. Use of 660-nm Diode Laser in the Prevention and Treatment of Human Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy. Photomed Laser Surg. avr 2010;28(2):233-7.
16. Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, Pachón-Ibañez J, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surg. juill 2019;48(7):917-23.
17. Soares RG, Farias LC, da Silva Menezes AS, de Oliveira e Silva CS, Tabosa ATL, Chagas PVF, et al. Treatment of mucositis with combined 660- and 808-nm-wavelength low-level laser therapy reduced mucositis grade, pain, and use of analgesics: a parallel, single-blind, two-arm controlled study. Lasers Med Sci. nov 2018;33(8):1813-9.
18. Lima AG de, Antequera R, Peres MPS de M, Snitcosky IML, Federico MHH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. Braz Dent J. 2010;21(3):186-92.
19. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya GA. Low Level Helium Neon Laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients – A randomized controlled trial. Oral Oncol. sept 2012;48(9):893-7.



SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

LABROSSE Géraldine – Place de la photobiomodulation dans la mucite orale ?

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université 2021

Rubrique de classement : Chirurgie Orale

Résumé :

Introduction : La mucite orale (MO) est un effet indésirable fréquent d'une radiothérapie (RT) ou d'une radio/chimiothérapie (RT/CT) des cancers de la Tête et du Cou. Elle entraine des lésions conduisant à des interruptions de traitement. Des publications retrouvent des résultats favorables de la photobiomodulation (PBM) pour la traiter. Matériel et méthode : Une stratégie de recherche de la littérature fut appliquée dans Medline, sélectionnant les articles publiés entre 2010 et 2020, afin de répondre à la question de recherche suivante : « Chez les patients traités par RT ou RT/CT, quelle est la place de la PBM dans la prise en charge de la MO ? » Résultats : Le laser diode InGaAlP et le laser HeNe réduisent la MO, significativement par rapport à un placebo dans respectivement 62,5% et 75% des études. La diminution de la douleur est peu renseignée, et lorsque c'est le cas, elle n'est pas corrélée à la diminution d'antalgiques. Discussion : Si la PBM semble efficace pour réduire les scores de MO, son efficacité sur la douleur, la consommation d'antalgique, la compliance au traitement et la survenue de complications est à définir. Conclusion : Malgré son efficacité, les questions du réglage des paramètres de la PBM et de son innocuité sur la récidive carcinologique restent à étudier.

Mots clés : Tumeurs de la tête et du cou, Carcinome épidermoïde, Stomatite, Radiothérapie, Inflammation muqueuse, Lasers, Photothérapie de faible intensité

LABROSSE Géraldine – Place of photobiomodulation in oral mucositis ?

Abstract:

Introduction: Oral mucositis (OM) is a common side effect of radiotherapy (RT) or radio-chemotherapy (RT/CT) for head and neck cancers. It causes lesions leading to treatment interruptions. Publications show positive results of photobiomodulation (PBM) to treat it. Material and method: A literature search strategy was applied in Medline, selecting articles published between 2010 and 2020, to answer the following research question: "In patients treated with RT or RT/CT, what is the place of PBM in the management of OM? Results: The InGaAlP diode laser and the HeNe laser reduced OM significantly compared to placebo in 62.5% and 75% of the studies, respectively. Pain reduction was poorly documented, and when it was, it did not correlate with the reduction of analgesics. Discussion: Although PBM seems to be effective in reducing MO scores, its effectiveness on pain, painkiller consumption, compliance with treatment and the occurrence of complications remains to be defined. Conclusion: Despite its efficacy, the questions of the adjustment of the parameters of PBM and its safety on carcinologic recurrence remain to be studied.

Key words : Head and Neck Neoplasms, Squamous Cell Carcinoma, Stomatitis, Radiotherapy, Mucositis, Lasers, Laser Therapy, Low-Level Light Therapy