

UNIVERSITÉ DE NANTES  
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2021

N° 3739

# **Traitement de l'aphtose buccale récidivante par laser : une revue systématique**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR  
EN CHIRURGIE DENTAIRE



*Présentée et soutenue publiquement par*

**Anne-Caroline PAPIN**

*Le 1<sup>er</sup> juillet 2021 devant le jury ci-dessous :*

Président : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS  
Assesseur : Madame le Docteur Fabienne JORDANA  
Assesseur : Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN

Directrice de thèse : Madame le Docteur Alexandra CLOITRE

<b>UNIVERSITE DE NANTES</b>	
<u>Président</u> <b>Pr BERNAULT Carine</b>	
	
<b>FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE</b>	
<u>Doyen</u> <b>Pr GIUMELLI Bernard</b>	
<u>Assesseurs</u> Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre	
	
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>	
<b>PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.</b>	
Mme ALLIOT-LICHT Brigitte M. AMOURIQ Yves M. BADRAN Zahi M. GIUMELLI Bernard M. LABOUX Olivier M. LE GUEHENNEC Laurent	M. LESCLOUS Philippe Mme LOPEZ-CAZAUX Serena Mme PEREZ Fabienne M. SOUEIDAN Assem M. WEISS Pierre
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>	
M. BOULER Jean-Michel	
<b>MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES</b>	
Mme VINATIER Claire	
<b>PROFESSEURS EMERITES</b>	
M. JEAN Alain	
<b>ENSEIGNANTS ASSOCIES</b>	
M. GUIHARD Pierre (Professeur Associé)	Mme LOLAH Aoula (Assistant Associé)
<b>MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES</b>	<b>ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES</b>
<b>PRATICIENS HOSPITALIERS DES C.S.E.R.D.</b>	<b>C.S.E.R.D.</b>
M. AMADOR DEL VALLE Gilles Mme ARMENGOL Valérie Mme BLERY Pauline M. BODIC François Mme CLOITRE Alexandra Mme DAJEAN-TRUTAUD Sylvie M. DENIS Frédéric Mme ENKEL Bénédicte M. GAUDIN Alexis M. HOORNAERT Alain Mme HOUCHMAND-CUNY Madline Mme JORDANA Fabienne M. LE BARS Pierre M. NIVET Marc-Henri M. PRUD'HOMME Tony Mme RENARD Emmanuelle M. RENAUDIN Stéphane Mme ROY Elisabeth M. STRUILLOU Xavier M. VERNER Christian	M. ALLIOT Charles Mme ARRONDEAU Mathilde Mme CLOUET Roselyne M. EVRARD Lucas M. GUIAS Charles M. GUILLEMIN Maxime Mme HASCOET Emilie Mme HEMMING Cécile M. HIBON Charles M. KERIBIN Pierre Mme OYALLON Mathilde Mme QUINSAT Victoire Eugenie M. REMAUD Matthieu M. RETHORE Gildas M. SERISIER Samuel Mme TISSERAND Lise
<b>PRATICIENS HOSPITALIERS</b>	
Mme DUPAS Cécile	Mme HYON Isabelle
<b>ATTACHÉS HOSPITALIERS</b>	
M. ELHAGE Louis-Marie M. GLOMET Jérémy Mme PAGBE NDOBO Pauline Mme PREVOT Diane	Mme RICHARD Catherine M. SARKISSIAN Louis-Emmanuel M. STRUBE Nicolas

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation**

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaire

Docteur de l'Université de Paris Descartes

Habilité à Diriger des Recherches

Chef du Département de Chirurgie Orale

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse*

*Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail*

*Veillez accepter l'expression de toute ma reconnaissance et  
de mon profond respect*

A Madame le Docteur Alexandra CLOITRE,

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Nantes Département de Chirurgie Orale

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse  
Pour m'avoir guidée avant même le choix du sujet  
Pour votre exigence, votre bienveillance et votre réactivité tout  
au long de la rédaction de cette thèse*

*Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère  
reconnaissance*

A Madame le Docteur Fabienne JORDANA

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement  
et de Recherche Dentaires

Docteur de l'Université de Bordeaux

Habilité à Diriger les Recherches

Département de Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques, Biomatériaux,  
Biophysique, Radiologie.

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au jury de cette thèse  
Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail  
Pour votre implication et votre soutien tout au long de ces  
années universitaires*

*Je vous exprime mon plus grand respect et toute ma  
reconnaissance*

A Monsieur le Docteur Maxime GUILLEMIN

Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires  
Département de Chirurgie Orale

-NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de siéger au jury de cette thèse*

*Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail*

*Pour le support et l'encadrement que vous m'avez fournis en clinique*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères*

# SOMMAIRE

<b>Introduction.....</b>	<b>10</b>
<b>1. L'aphtose buccale récidivante idiopathique.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Généralités.....</b>	<b>11</b>
1.1.1 Définitions.....	11
1.1.2 Epidémiologie.....	12
1.1.3 Caractéristiques cliniques des ABR.....	12
1.1.4 Etiologie et pathogénie de l'ABR.....	13
1.1.5 Classification des aphtoses.....	14
<b>1.2 Prise en charge des aphtoses buccales récidivantes.....</b>	<b>16</b>
1.2.1 Diagnostic positif d'ABR.....	16
1.2.2 Diagnostics différentiels majeurs des ABR.....	18
1.2.3 Traitements de l'ABR.....	19
1.2.4 Problèmes posés par les thérapeutiques actuelles.....	21
<b>2. La thérapie laser par photobiomodulation.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 La photobiomodulation (PBM).....</b>	<b>22</b>
2.1.1 Historique.....	22
2.1.2 Définition.....	22
2.1.3 Principe de fonctionnement des dispositifs lasers de PBM.....	23
<b>2.2 Application de la PBM.....</b>	<b>27</b>
2.2.1 Effets biologiques de la PBM.....	27
2.2.2 Classification des principaux lasers utilisés en PBM.....	29
2.2.3 Applications de la PBM en pathologie de la muqueuse buccale.....	33
<b>3. Problématique et objectifs de recherche.....</b>	<b>35</b>
<b>4. Méthode bibliographique.....</b>	<b>36</b>
4.1 Stratégie de recherche.....	36
4.3 Extraction des données.....	39
4.4 Evaluation du niveau de preuve des études.....	39
<b>5. Résultats .....</b>	<b>40</b>
<b>6. Discussion .....</b>	<b>54</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>68</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>73</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>74</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>74</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>75</b>

## Introduction

L'aphtose buccale récidivante (ABR) est une maladie ulcéreuse de la muqueuse buccale, caractérisée par l'apparition récurrente d'aphtes buccaux avec au minimum 4 crises par an.

L'étiologie de l'ABR est encore mal connue. Dans la majeure partie des cas, l'ABR n'a pas de cause identifiable (ABR idiopathique ou primaire). Parfois elle est liée à des maladies systémiques, des médicaments ou encore une carence vitaminique et est alors qualifiée de secondaire. Le diagnostic d'ABR primaire ou bien secondaire est primordial : dans le premier cas, la cause de la maladie n'est pas connue, le traitement sera donc symptomatique, ou préventif pour les formes les plus sévères. Dans le cas d'une ABR secondaire, la cause de la maladie est connue, un traitement étiologique pourra donc être instauré (supplémentation vitaminique en cas de carence, ou éviction du médicament incriminé par exemple).

L'ABR peut être particulièrement invalidante. En effet selon les modalités des poussées (leur fréquence et leur sévérité), la qualité de vie des patients souffrant d'ABR peut être fortement altérée. Les douleurs et la dysphagie générées peuvent compliquer l'hygiène orale, l'alimentation et l'élocution.

A ce jour, la stratégie de traitement de l'ABR reste majoritairement pharmacologique. Les traitements qu'ils soient symptomatiques (ex : corticoïdes locaux) ou préventifs (ex : la colchicine) peinent parfois à soulager rapidement et durablement les patients . Les douleurs persistent plusieurs jours avant que le traitement ne fassent effet. Par ailleurs certaines molécules présentent des effets indésirables non négligeables (risque d'hypertension, de diabète, ou encore d'ulcère gastro-intestinal lors d'un traitement au long cours par corticoïdes systémiques par exemple). La nécessité d'une alternative moins risquée s'est donc posée.

C'est dans ce contexte que la thérapie laser par photobiomodulation (PBM), déjà largement utilisée en dentisterie, a été introduite comme une approche nouvelle et prometteuse dans le traitement de l'ABR. Mais qu'en est-il réellement ?

Ce travail vise à déterminer, à travers une revue systématique de la littérature, s'il existe un intérêt à la thérapie laser par photobiomodulation dans le traitement symptomatique ou préventif de l'ABR idiopathique.

Les premières parties de ce travail présenteront l'ABR idiopathique (partie 1), et le traitement par PBM (partie 2). La problématique de cette revue systématique sera ensuite exposée (partie 3), puis la méthodologie bibliographique sera décrite (partie 4). Enfin les résultats de la recherche seront exposés (partie 5) et discutés à la lumière des études récentes (partie 6).

# 1. L'aphtose buccale récidivante idiopathique

## 1.1 Généralités

### 1.1.1 Définitions

- **L'aphte bucco-pharyngé**

Le terme « aphte » provient du grec ancien *aphthai*, qui signifie “brûler”.

L'aphte est une **ulcération inflammatoire et douloureuse de la muqueuse bucco-pharyngée évoluant par poussées** (Figures 1 et 2). La lésion est bien définie, de taille variée (5-10mm de diamètre), de forme ronde ou ovale, avec des bords nets, classiquement entourée d'un halo inflammatoire érythémateux. L'aphte peut être unique ou multiples (séparés les uns des autres ou en grappe).

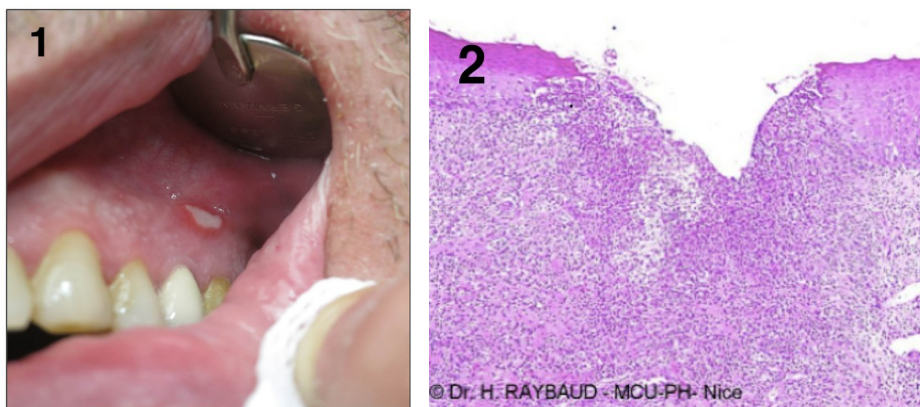


Figure 1 : Aphte “vulgaire” de la gencive (coll M. Samimi) d’après (1).

Figure 2 : Coupe histologique d’un aphte (HES,X10) (Service de dermatologie buccale du CHU de Nice).

- **L'aphtose bucco-pharyngée**

Lorsque les poussées d'aphtes bucco-pharyngés deviennent plus sévères et/ou plus fréquentes, le terme d'aphtose est alors employé (2).

- **L'aphtose buccale récidivante (ABR)**

La lésion élémentaire de l'ABR est l'aphte vulgaire. Il n'existe aucune différence histologique entre l'aphte “vulgaire” et la lésion élémentaire dans l'ABR, seul le caractère récidivant permet le diagnostic (1).

L'ABR ou “stomatite aphteuse récidivante” est définie par le caractère récurrent de plusieurs aphtes : on décrit des poussées de 3 à 10 jours, à une fréquence minimale de deux épisodes par an (3).

Actuellement on pose le plus souvent le diagnostic d'aphtose en présence d'au moins 4 poussées par an, par analogie avec les critères de la maladie de Behçet (1).

Les récurrences altèrent la qualité de vie des patients : une sensation de brûlure ou de piquûre localisée peut se faire sentir 24 à 48h avant l'apparition de l'ulcère (prodromes)(4).

Pour une ABR mineure, la douleur persiste pendant 4 ou 5 jours, et la guérison est spontanée en 7 à 10 jours, la plupart du temps sans laisser de cicatrice. Les intervalles entre les crises durent de quelques jours à quelques semaines, mais il arrive (notamment pour les ABR de forme miliaire) que les poussées se rapprochent et se succèdent continuellement : les premiers aphtes cicatrisent pendant que les suivants apparaissent, la maladie devient insupportable (2).

### 1.1.2 Épidémiologie


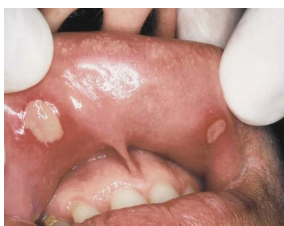

L'ABR représente 25 % des lésions ulcéreuses chez l'adulte et 40% chez l'enfant. Elle est statistiquement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, (10% versus 5% de prévalence). Elle touche majoritairement les personnes jeunes (entre 10 et 30 ans) avec une diminution de la fréquence et de la sévérité avec l'âge (4). Les milieux sociaux favorisés semblent également plus touchés (5).

### 1.1.3 Caractéristiques cliniques des ABR

Les aphtes se localisent préférentiellement sur les muqueuses mobiles non kératinisées, les faces latérales et ventrales de la langue, les faces internes des lèvres, les joues, le plancher buccal et l'oropharynx.

3 types d'aphtoses (Tableau I) ont été décrites dans la classification de STANLEY (1972) (6)

Tableau I : Résumé des caractéristiques cliniques des différentes formes d'aphtoses d'après (7).

	ABR mineure	ABR majeure	ABR miliaire
Épidémiologie	80 % des aphtoses épisode inaugural entre 10 et 20 ans	10-15 % des aphtoses apparition après la puberté	5-10 % des aphtoses Plutôt après 30 ans
Prédisposition par genre	Aucune	Aucune	Femmes
Morphologie	Lésions rondes ou ovales gris-blanches pseudo-membraneuses avec halo érythémateux	Lésions rondes ou ovales gris-blanches pseudo-membraneuses avec halo érythémateux	Lésions petites et profondes convergeant pour former de grands ulcères aux contours irréguliers
Localisation	Lèvres, joues, langue, plancher buccal	Lèvres, palais mou, peuvent s'étendre jusqu'à l'oropharynx	Lèvres, joues, faces ventrale et latérales de la langue, plancher buccal
Nombre d'aphtes	unique, parfois 1 à 5	1 à 10	10 à 100, peuvent converger
Tailles des aphtes	< 10mm	10 à 30mm	2 à 3mm
Symptomatologie	Douleur constante, intensité variable	Douleur modérée	Douleur intense
Evolution	Cicatrisation en 4 à 14 jours. Pas de cicatrice résiduelle	La lésion peut persister jusqu'à plus de 6 semaines. Risque important d'apparition de cicatrice fibreuse rétractile	La lésion cicatrise en moins 1-2 semaines. Persistance d'une cicatrice rare
Aspect clinique	 (8)	 (4)	 (9)

## 1.1.4 Etiologie et pathogénie de l'ABR

### Pathogénie

Les recherches récentes ont permis de mieux comprendre le mécanisme pathogénique impliqué dans l'apparition des aphtes. **La théorie dysimmunitaire est actuellement privilégiée. Les ABR semblent secondaires à une inflammation des vaisseaux (vascularite)**, dont les différentes phases sont résumées ci-dessous (Figure 3).

#### A la phase précoce pré-ulcéreuse:

En réponse à diverses stimulations antigéniques inconnues, un infiltrat inflammatoire apparaît, composé de cellules immunitaires : lymphocytes T auxiliaires, monocytes/macrophages et mastocytes. Ces cellules sécrètent des **médiateurs pro-inflammatoires** tels que l'interleukine-2, l'interféron- $\gamma$  ou encore le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Ce dernier médiateur semble être crucial puisqu'il contribue au recrutement et à l'activation des macrophages et des lymphocytes, et favorise leur adhésion aux cellules endothéliales des vaisseaux.

#### A la phase d'état ulcéreuse :

La sécrétion de ces cytokines pro-inflammatoires entraîne une **infiltration lymphocytaire et monocytaire** péri-vasculaire par chimiotaxie. Un dépôt constitué de fibrine, d'immunoglobulines A et M et de la fraction C3 du complément se crée alors dans la paroi vasculaire, entraînant une **obturation des vaisseaux puis leur nécrose**, ce qui donne lieu à une **ulcération** primaire. Le diamètre et la profondeur de cette ulcération varie en fonction de la taille du vaisseau atteint.

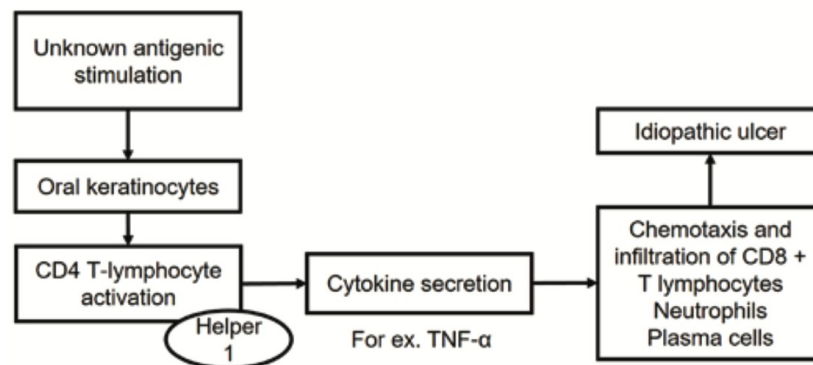


Figure 3 :Explication schématique de l'immunité à médiation cellulaire impliquée dans la pathogénèse de l'ABR (10).

Dans ce processus pathologique, le rôle des cytokines apparaît central. En effet, le taux sanguin de TNF- $\alpha$  est beaucoup plus élevé et se maintient plus longtemps chez les sujets atteints d'aphtose buccale, par rapport à ceux présentant une ulcération traumatique simple. A l'inverse, le taux d'interleukine-10, qui a un rôle protecteur, est abaissé. **L'ABR est donc le résultat d'un déséquilibre immunitaire combinant une augmentation des facteurs pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ ) et une diminution des facteurs anti-inflammatoires (interleukine-10)**. Cette théorie est confortée par l'efficacité dans le contrôle de l'ABR des traitements qui inhibent la synthèse de TNF- $\alpha$  endogène comme la thalidomide.

## Facteurs favorisants

L'étiologie de l'ABR reste incertaine, en l'absence de pathologie associée on la qualifie donc souvent d'idiopathique. Néanmoins, certains éléments favorisants ont été mis en évidence, car ils peuvent engendrer une prédisposition des patients à développer des aphtes :

- **Génétique** : la prévalence des aphtes est plus importante chez les sujets caucasiens (21%), comparés aux sujets hispaniques (13%), et noirs (5%)(11). Plus de 40 % des patients atteints ont des antécédents familiaux d'aphtose buccale. Une prédisposition génétique par la fréquence accrue d'antigènes HLA chez les patients souffrant d'aphtose est donc suspectée (12).
- **Variations hormonales chez les femmes** : les hormones sexuelles féminines (oestrogène et progestérone) semblent jouer un rôle dans l'apparition des ABR. Des poussées d'aphtes ont été rapportées chez les femmes au moment des menstruations, et la disparition des poussées chez certaines patientes lors de la grossesse ou sous contraception orale (13). Il semble donc exister une influence des hormones sexuelles féminines, mais les mécanismes restent encore inconnus.
- **Facteurs locaux** : les traumatismes au niveau de la muqueuse buccale pourraient induire l'apparition d'un aphte. Ces traumatismes locaux comprennent notamment : l'injection locale d'anesthésique, les morsures, les traitements dentaires inadaptés, ou encore les blessures liées à un brossage traumatique (11).
- **Stress et anxiété** : selon une étude récente, un évènement stressant mental ou physique augmente significativement le risque de présenter une poussée d'aphte dans les 7 jours, sans toutefois influencer sur la durée de celle-ci (12). Les études montrent par ailleurs que la prévalence de l'aphtose est plus importante chez les étudiants en période d'examen (pouvant atteindre les 60%) (2).
- **Alimentation** : certains aliments ont été répertoriés comme pouvant induire l'apparition ou l'aggravation de poussées aphteuses après leur ingestion, en l'absence d'hypersensibilité ou d'allergie prouvée à ces aliments. C'est notamment le cas des fromages à pâte dure (gruyère, cantal, parmesan), fruits secs (noix, noisettes, cacahuètes) ou fruits crus non pelés (ananas, raisin, tomates etc).
- **Arrêt du tabac** : Le tabac aurait un rôle protecteur sur l'apparition des aphtes : l'incidence de l'aphtose est plus élevée chez les non-fumeurs que chez les fumeurs, avec des poussées d'aphtes notamment induites par l'arrêt du tabac. Certains l'attribuent à la kératinisation de la muqueuse orale liée au tabagisme, qui la rendrait moins sensible aux ulcérations, d'autres à l'effet anti-inflammatoire direct de la nicotine (14).

### 1.1.5 Classification des aphtoses

Les aphtoses sont classées en deux grandes classes selon leur origine : dans moins de 10 % des cas, l'aphtose est liée à une cause identifiable (médicaments, carences vitaminiques, maladies générales), il s'agit alors d'une aphtose secondaire. Dans 90 % des cas, l'aphtose n'a pas de cause identifiable, elle est alors qualifiée d'aphtose primaire ou idiopathique (15).

#### ABR primaires ou idiopathiques

Une aphtose buccale sans autre pathologie systémique ou symptômes associés est considérée comme idiopathique. Son étiologie est inconnue, mais certains facteurs génétiques ou environnementaux (vus précédemment) semblent favoriser la maladie (Figure 4).

## ABR secondaires

Une aphtose buccale peut être secondaire à la prise de médicaments, faire suite à une infection, ou être liée à différentes affections systémiques qu'elle peut parfois révéler. Les différents facteurs (physiologiques ou environnementaux) susceptibles d'induire une aphtose secondaire sont résumés ci-dessous et dans la Figure 4.

- **Médicaments**

Certains médicaments peuvent induire des toxidermies (ou *Fixed drug eruptions FDE*), qui apparaissent généralement 1 à 2 semaines après la première exposition, et 1 à 2 jours en cas d'exposition répétée. La distribution de ces ulcérations est variable, mais quand elles sont localisées au niveau de la muqueuse orale, elles peuvent notamment se manifester sous forme d'aphtes bucco-pharyngés voire même être à l'origine d'ABR (7). Les sulfonamides sont les médicaments les plus souvent associés aux FDE, avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les tétracyclines, et les bêta-bloquants. Ces FDE sont à distinguer des ulcérations buccales induites par contact direct sur la muqueuse buccale, liées à un mésusage du médicament (desloratadine, biphosphonates).

D'autres médicaments peuvent être à l'origine d'une aphtose buccale récidivante : le captopril, les sels d'or, le nicorandil, l'acide niflumique, le phénindione, phénobarbital, et le prioxicam (16). Les poussées disparaissent généralement en 2 à 4 semaines après arrêt du traitement (9).

- **Carences nutritionnelles et vitaminiques**

Des patients carencés en fer, zinc, folates ou vitamine B<sub>12</sub> peuvent présenter une aphtose secondaire. Dans une étude randomisée de 2010, des déficiences vitaminiques d'importance variable ont été observées chez 3 à 39 % des patients souffrant d'ABR, et des anomalies « hématologiques » existent pour 56,2 % de ces patients (versus 7 % témoins). Le déficit en vitamine B<sub>12</sub> est le plus investigué, observé de 0 à 42 % des cas d'aphtoses selon les études. Néanmoins leurs résultats concernant l'efficacité de la supplémentation sont contradictoires, et le lien entre vitamine B<sub>12</sub> et ABR reste mal compris (9).

- **Infections**

La prévalence des ulcérations orales récurrentes chez les patients atteints du Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est de 1 à 5 %. Dans la majorité des cas, l'aphtose a une forme miliaire ou majeure, et sa gravité est corrélée au taux de lymphocytes TCD4<sup>+</sup>. La thalidomide est alors le traitement de première intention chez ces patients (9).

Un lien positif a par ailleurs été mis en avant entre infection à *Helicobacter pylori* et aphtose (20).

- **Affections gastro-intestinales**

Trois affections gastro-intestinales ont été décrites comme pouvant être à l'origine d'aphtoses secondaires. Elles sont retrouvées chez 22,7 % des patients atteints de la maladie coeliaque, 4 à 17 % des patients atteints de la maladie de Crohn, et chez 1 à 10 % des patients souffrant de rectocolite ulcéro-hémorragique. Pour ces pathologies, l'aphtose n'est pas corrélée avec l'activité de la maladie, une MICI n'est donc pas recherchée systématiquement chez les patients qui ne présentent pas de signes digestifs (17).

- **Maladie de Behçet**

Il s'agit d'une vascularite systémique inflammatoire d'origine inconnue, et pouvant affecter tous les vaisseaux (artères ou veines). Elle atteint potentiellement tous les organes et survient par poussées aiguës. Les organes les plus touchés sont la peau, les muqueuses, les yeux, les intestins et le système nerveux.

Elle est décrite comme une triade clinique comprenant des ulcérations orales, des ulcérations génitales et des altérations ophtalmologiques (18). Dans 84,5 % des cas, les ulcérations buccales sont inaugurales à la pathologie, et une aphtose buccale récidivante secondaire est retrouvée chez 98,5 % des patients atteints de la maladie de Behçet (2).

- **Autres :**

- **Syndrome de MAGIC : *Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage***

Affection rare, de cause inconnue mais probablement d'origine auto-immune, qui associe aphtose complexe (buccale et génitale), et atteinte inflammatoire chronique des tissus cartilagineux.

- **Syndrome de Marshall (PFAPA) : *Periodic Fever Aphthous ulcers Pharyngitis and Adenitis***

Affection rare débutant chez l'enfant de moins de 5 ans, caractérisée par des poussées fébriles qui durent 4 à 5 jours, et récidivent à intervalle d'environ 4 semaines.

Elle s'accompagne d'ulcérations buccales (aphtes), de douleurs pharyngées et cervicales, d'infections amygdaliennes et d'adénopathies.

- **Neutropénie cyclique idiopathique :** Chute brutale du nombre de polynucléaires qui survient environ toutes les 3 semaines. Les manifestations buccales (aphtes) sont souvent révélatrices, associées avec de la fièvre, des malaises et des adénopathies cervicales qui guérissent spontanément au bout de plusieurs jours.

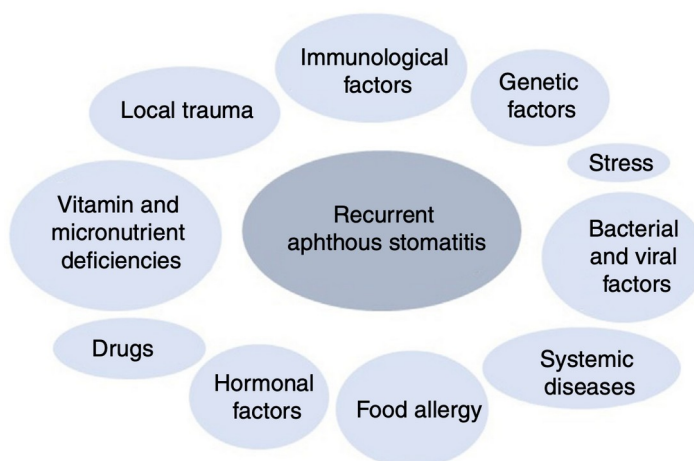


Figure 4 : facteurs intervenant dans la pathogenèse de l'ABR d'après (7).

## 1.2 Prise en charge des aphtoses buccales récidivantes

### 1.2.1 Diagnostic positif d'ABR

Le diagnostic d'ABR est clinique, il est basé sur un interrogatoire poussé du patient, suivi d'un examen clinique minutieux, auxquels s'ajoutent parfois des examens complémentaires (non systématiques) (8).

#### Entretien médical

Lors de l'interrogatoire du patient, il est important de recueillir certaines données importantes pour établir un diagnostic correct :

- ✓ antécédents d'ulcérations récidivantes dans l'enfance ou dans la famille
- ✓ histoire de la maladie : fréquence et durée de l'ulcération
- ✓ recherche de facteurs favorisants : stress, hormones, alimentation, arrêt du tabac

- ✓ maladies ou traitements médicamenteux passés ou en cours
- ✓ autres manifestations de la maladie : ulcérations génitales, problèmes dermatologiques, désordres gastro-intestinaux, atteinte oculaire ou neurologique qui pourraient faire pencher vers une maladie de Behçet

## Examen clinique

- ✓ examen clinique exobuccal avec palpation des ganglions lymphatiques cervicaux : pas de fièvre ni d'adénopathie cervicale dans une ABR
- ✓ examen clinique endobuccal

- inspection :

L'aspect clinique dépend du stade de développement de l'aphte, qui se décompose en 4 phases (Tableau II).

Seront notés le nombre d'aphte(s), et leurs caractéristiques dont la localisation (préférentiellement muqueuses non kératinisées)

- palpation :

Base souple, douloureuse, pas de saignement

Tableau II : Phases de développement de l'aphte d'après (6).

Phase de développement de l'aphte	Temps	Aspect clinique et symptomatologie
<b>Phase prodromique</b>	Jusqu'à 24h	Aucun changement clinique observable Sensation de picotements, tension, hyperesthésie/brûlure de la muqueuse sur le futur site de la lésion
<b>Phase pré-ulcéreuse</b>	18h à 72h	Apparition d'une macule érythémateuse, légèrement infiltrée et centrée par un point jaunâtre de nécrose. Lésion unique ou plusieurs points en même temps Développement d'une membrane superficielle circulaire ou ovale, de 2 à 20mm de diamètre. L'érythème est de plus en plus sombre et inflammatoire Douleur variable selon les patients : généralement modérée
<b>Phase ulcéreuse</b>	24h à 16j	Elimination de la partie superficielle de la nécrose : apparition d'une ulcération Au bout de 72h : fond déprimé nécrotique couleur jaunâtre ou grisâtre, bords nets, halo érythémateux rouge vif tout autour Base de l'ulcération infiltrée, l'aphte paraît surélevé Taille maximale atteinte au bout de 4 à 6j Douleur très vive à type de brûlure
<b>Phase de cicatrisation</b>	4 à 35j, très souvent <21j	Développement d'un caillot fibrineux recouvrant l'ulcère Détersion de la nécrose, bourgeonnement du fond de l'ulcération qui redevient plan et se réépithélialise à partir des bords Guérison sans cicatrice résiduelle apparente (sauf lésions étendues ex aphtes géants) Disparition de la douleur, simple gêne ou inconfort

## Examens complémentaires

La réalisation de tests de laboratoire, dosages sanguins ou biopsies de manière systématique est contestée car aucun n'est spécifique de cette affection. Néanmoins les éventuelles autres manifestations de la maladie (atteinte génitale, vasculaire, oculaire ou neurologique) doivent indiquer la prescription de plusieurs examens : (5)

- ✓ Numération formule sanguine (NFS) au moment de la poussée (pour écarter d'éventuelles affections hématologiques graves)
- ✓ Bilan carenciel (dosage des ferritines, folates et vitamine B12)
- ✓ Sérologie VIH
- ✓ Dosage des IgA et IgA transglutaminases, et anti-endomysium (chez l'enfant) en cas de plaintes digestives (perte de poids, diarrhée persistante, autres signes de malabsorption)

**Le diagnostic d'ABR idiopathique ne peut être posé qu'en l'absence de tout autre symptôme ou signe systémique, et après avoir écarté une ABR dite secondaire en lien avec une autre pathologie.**

### 1.2.2 Diagnostics différentiels majeurs des ABR

De manière générale, l'absence de guérison d'un aphte vulgaire après une durée supérieure à 2 semaines doit orienter vers un diagnostic différentiel (1).

Les diagnostics différentiels de l'ABR diffèrent selon que la lésion s'apparente à un aphte mineur/majeur ou miliaire. Les principaux diagnostics différentiels majeurs des aphtes sont résumés ci-dessous.

#### Devant un aphte mineur ou géant :

- **Maladies bulleuses** (érythème polymorphe, pemphigus, pemphigoïde) : les érosions/ulcérations post-bulleuses sont plus étendues que les aphtes et peuvent s'accompagner de manifestations cutanées.
- **Ulcération traumatique mécanique** : (par exemple morsure, restauration inadéquate) (Figure 5) : la forme est particulière, moulée sur l'agent responsable, une kératose frictionnelle est souvent présente, et la suppression de la cause entraîne sa guérison complète en quelques jours sans récurrence.
- **Carcinome épidermoïde** (Figure 6) en particulier si forme atypique, cratériforme : le contexte, l'absence de douleurs, le caractère unique et chronique de l'ulcération, l'induration et la présence d'une adénopathie cervico-faciale ferme dans l'aire de drainage doivent alerter pour ne pas entraîner de retard de traitement (8).

#### Devant des aphtes miliaires :

- **Primo-infection herpétique** (Figure 7) : s'accompagne généralement de signes généraux importants (fièvre, adénopathies cervico-faciales).
- **Infection herpétique récurrente** : érosions confluentes, en bouquets, toujours situées au même endroit de la muqueuse buccale.
- **Infection pied-main-bouche** liée au virus coxsackie : s'accompagne de lésions palmo-plantaires.



Figure 5 : Ulcération traumatique de la langue (coll. M. Samimi) (1).

Figure 6 : Carcinome épidermoïde ulcéré (coll du Dr Hüttenberger et du professeur Vaillant) (9).

Figure 7 : Herpès buccal (coll. M. Samimi) (1).

### 1.2.3 Traitements de l'ABR

La prise en charge de l'ABR idiopathique commence par **l'éviction des facteurs locaux favorisants** (Tableau IV).

Pour des poussées mineures, les **traitements symptomatiques locaux** sont le plus souvent suffisants (Tableau V). Leur objectif est de diminuer la douleur et la durée d'une poussée en cours, et d'améliorer la cicatrisation des lésions.

Lors de poussées plus fréquentes ou plus étendues (aphtes géants), ou si des critères de gravité de la maladie sont retrouvés à l'interrogatoire (antécédents familiaux d'aphtose, début précoce dans l'enfance), une thérapie plus active et des **traitements symptomatiques systémiques** seront alors proposés (Tableau VI) (9).

Lorsque l'aphtose devient trop invalidante (poussées trop proches ou très sévères, qui entraînent une forte dégradation de la qualité de vie du patient), un **traitement préventif** des poussées peut s'avérer nécessaire (Tableau VII). L'objectif est alors aussi de diminuer la récurrence des poussées (3). Toutefois en raison des effets secondaires de certaines de ces molécules, une évaluation des bénéfices/risques est nécessaire avant d'entamer tout traitement préventif.

**Tableau IV : Elimination des facteurs locaux favorisants**

Conseils d'hygiène	Maintien de l' <b>hygiène bucco-dentaire</b> : brossage, entretien des prothèses Parfois utilisation transitoire d'une brosse à dent type chirurgical Elimination des dentifrices ou antiseptiques à base de lauryl sulfate de sodium (bien que son implication dans l'ABR reste contestée (18))
Mesures diététiques	<b>Limitation des aliments déclenchants</b> : noix, noisettes, fromages durs, fruits crus ou non pelés, nourriture épicée
Soins bucco-dentaires	<b>Suppression des facteurs traumatiques ou irritants</b> buccaux : prothèses dentaires mal adaptées, restaurations coupantes

**Tableau V : Les traitements symptomatiques locaux**

Anesthésiques locaux	<b>Lidocaïne</b> soulagement rapide mais transitoire de la douleur (9) - en gel : lidocaïne 2%, benzydamine : à appliquer au doigt sur l'aphte - en pastilles : strepsil Lidocaïne® : 8 pastilles maximum par jour
Pansements isolants	- <b>Sucralfate</b> : utilisé pour les ulcères gastriques, se combine avec l'exsudat protéique et forme un écran protecteur sur l'aphte. Efficacité sur les aphtes en bain de bouche 4 fois par jour étudiées dans plusieurs études randomisées. Diminution de la douleur (100% versus 50% placebo) et cicatrisation plus rapide. (9) - <b>Agents couvrants</b> sous forme de gel ou de crèmes : propriétés adhésives et protectrices créant un fin coussin élastique sur la lésion (AphtoFix®, Carboxyméthylcellulose, Orabase®, Aphtavea®, Blexaphte®)
Corticoïdes topiques	Traitements les plus utilisés, agissent en réduisant l'inflammation, ils sont d'autant plus efficaces qu'ils sont commencés tôt, et les molécules de classe I semblent les plus efficaces. (9) En bain de bouche, pommade, véhicules adhésifs ou spray (si lésions postérieures), 4 fois par jour après les repas et avant le coucher - <b>Triamcinolone acétonide 0.1%</b> - <b>Clobétasol 0.05%</b> : Dermoval® - <b>Béthamésone 0.05%</b> : Diprolène®
Antiseptiques	en bain de bouche utilisés deux fois par jour : diminution de la douleur et de la durée de la poussée - <b>Chlorhexidine 0.2%</b> (Eludril®)
Antibiotique local	<b>Doxycycline</b> (tétracycline) comprimé de 100mg écrasé dans une pâte adhésive, application unique, éventuellement répétée 3 jours de suite (9). (Utilisation d'antibiotiques locaux non recommandée en France par l'ANSM) .
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	- <b>Amlexanox</b> : anti-inflammatoire et anti-allergénique en pâte orale (non commercialisé en France) - Granofurin (non-commercialisé en France) - Diclofenac combiné avec acide hyaluronique

**Tableau VI : Les traitements symptomatiques systémiques**

Corticostéroïdes	<b>Prednisone</b> 25mg/j en cure courte (7 à 10j maximum) diminution des douleurs, du temps de cicatrisation et réduction du nombre d'aphtes, toutefois sans preuve de la supériorité des corticoïdes systémiques versus locaux. (12)
Antagoniste du récepteur des leucotriènes	<b>Montelukast</b> 10mg par jour : utilisé chez les patients contre-indiqués aux corticostéroïdes systémiques, efficacité comparable (18)
Immunomodulateur	<b>Thalidomide</b> 100mg/jour, pendant 1 à 2 mois Efficacité remarquable, démontrée dans plusieurs essais randomisés, avec une amélioration importante dans 100% des cas, et une rémission complète dans 48% versus le groupe placebo avec 8%. Considéré comme le traitement le plus efficace pour l'ABR, mais limitation de son utilisation du fait de ses effets secondaires (18)
Oligo-élément antioxydant	<b>Zinc</b> 50mg/jour : effets bénéfiques sur la cicatrisation des lésions

## Tableau VII : Les traitements préventifs

Immunomodulateur	<b>Thalidomide</b> : 100mg/jour, pendant 1 à 2 mois
Alcaloïde tricyclique	<b>Colchicine</b> , 1-2mg par jour Efficace dans les vascularites, rôle antichimiotactique des polynucléaires, réduit la fréquence et les douleurs dans l'ABR. Une étude ouverte de 54 cas a montré une amélioration importante (diminution de la fréquence des récurrences et caractère indolore des aphtes) dans 63% des cas dont 22% de rémission complète à 3 mois de traitement. (22)
Antimicrobien	<b>Clofazimine</b> , 100mg/jour pendant 6 mois associée à la rifampine et au dapsone : diminution de la formation de nouvelles lésions (18)
Inhibiteur du TNF- $\alpha$ , et de cytokines pro-inflammatoires	<b>Pentoxifylline</b> , 400mg, 3 fois par jour pendant 1 mois. Résultats prometteurs dans la réduction de la sévérité des lésions mais peu d'effets sur la récurrence (18)
Autres	Interféron, dapsone, immunosuppresseurs (azathioprine, adalimumab, étanercept)

### 1.2.4 Problèmes posés par les thérapeutiques actuelles

Les traitements utilisés actuellement soulèvent plusieurs problèmes : d'abord celui de la **compliance au traitement** liée à la répétitivité des prises, ensuite celui des **effets secondaires majeurs et parfois irréversibles**.

La corticothérapie est le traitement symptomatique le plus utilisé pour l'ABR, mais sa composante anti-inflammatoire entraîne des effets secondaires bien connus : hyperglycémie, hypertension artérielle, gastrite. Ces effets sont d'autant plus importants si les corticoïdes sont administrés par voie systémique.

Concernant les traitements préventifs, la fréquence des effets secondaires est résumée en tableau VIII. Pour la thalidomide, ces effets surviennent dans 97% des cas. Le plus souvent il s'agit d'effets secondaires mineurs (sommolence), mais des effets plus graves ont été rapportés: thromboses veineuses profondes, neurotoxicité et tératogénicité (interdiction de prescription du médicament chez la femme enceinte, ou en âge de procréer en l'absence d'une contraception efficace, et après consentement éclairé). La colchicine entraîne elle, des symptômes majoritairement digestifs (diarrhée, nausées, douleurs abdominales). Les leucopénie, anémie et thrombopénie ont été décrites mais sont rares (9).

Tableau VIII : Traitements préventifs de l'aphtose buccale récidivante, étude de la littérature de plus de 20 malades selon (9).

Traitement	Amélioration importante	Effets secondaires	Étude contrôlée versus placebo	Auteurs	Nombre de patients
Thalidomide	100 %	98 %	O	Revuz 1990	73
Colchicine	63 %	18 %	N	Fontes 2002	54
Étanercept	$p < 0,05$		O	Melikoglu 2005	40
Azathioprine	75 %	23 %	-	Yazici 1990	34
Ciclosporine	70 %	94 %	O	Masuda 1989	34
Sucralfate	85 %	0 %	O	Alpsoy 1999	26
Pentoxifylline	54 %	8 %	N	Chandrasekhar 1999	24
Interféron	65 %	100 %	O	Alpsoy 2002	23

O : oui; N : non.

Pour pallier à ces effets indésirables, et soulager les patients des symptômes de la maladie, des traitements alternatifs ont été envisagés pour traiter l'ABR idiopathique.

Parmi les nouvelles thérapies actuellement à l'essai sont retrouvés : les oméga-3 (19), la vitamine B12 avec une étude de 2009 incluant 58 patients sans déficit préalable en vitamine B12 (20).

Sont également à l'essai : les extraits naturels de plantes (*Punica Granatum*, curcumin), la cryochirurgie (21) ou encore la thérapie laser par photobiomodulation, sur laquelle porte cette revue systématique.

## 2. La thérapie laser par photobiomodulation

### 2.1 La photobiomodulation (PBM)

#### 2.1.1 Historique

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, Albert Einstein a posé les bases du LASER, dont l'acronyme signifie : amplification de la lumière par émission stimulée de radiation (ou *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*). La PBM a été développée en 1967 par le hongrois Endre Mester qui voulait tester le pouvoir cancérigène du laser sur des souris : il rasa le dos des animaux, et appliqua le laser sur la moitié de sa population d'étude. Les souris traitées ne développèrent pas de cancer, et à sa grande surprise, leur pilosité repoussa bien plus rapidement que le groupe non traité. C'est la première démonstration clinique de l'effet « biostimulant » des lasers (22).

De nombreux nouveaux lasers à usage médical ont vu le jour dans les années 60 et 70 mais ce n'est qu'au début des années 90 que la PBM (LLLT en anglais) a été approuvée par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration FDA), et reconnue comme une **méthode efficace d'optimisation de la cicatrisation tissulaire** (23).

#### 2.1.2 Définition

Le principe de PBM est retrouvé dans la littérature sous plusieurs appellations : « thérapie laser basse énergie », « biostimulation » ou en anglais le plus fréquemment « Low-Level-Laser (ou light) Therapy LLLT ».

L'association nord-américaine de photobiomodulation (North American Association for photobiomodulation Therapy NAALT) **définit le terme « photobiomodulation » comme une forme de thérapie lumineuse utilisant des sources de lumière du domaine visible et du proche infra-rouge pour susciter des effets photophysiques et photochimiques à différentes échelles biologiques, selon un processus non thermique.**

Appliquée sur les blessures ou lésions, la PBM permet l'obtention de bénéfices thérapeutiques comme la promotion de la cicatrisation et de la régénération tissulaire, la réduction de l'inflammation et le soulagement des douleurs à la fois aiguës et chroniques (24,25).

La PBM est donc une thérapie non-invasive, et sans implication médicamenteuse qui traite par application de lumière rouge (600-700nm) et proche infra-rouge (*Near Infra-Red NIR*), habituellement produite par des lasers de faible à moyenne puissance (densité de puissance comprise entre 1mW et 5W/cm<sup>2</sup>).

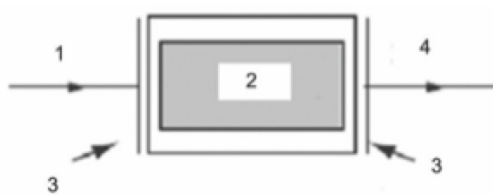
La PBM a reçu l'approbation de la FDA américaine, du ministère canadien de la santé (Health Canada), de la Conformité Européenne et de nombreuses autres agences de régulation de la santé dans le monde (24).

## 2.1.3 Principe de fonctionnement des dispositifs lasers de PBM

### Généralités sur les dispositifs laser

Un dispositif laser se compose de 3 parties principales : (25) (Figure 8)

- un milieu amplificateur, (2-) qui peut être gazeux, liquide ou solide (sous forme de cristal), c'est ce milieu qui déterminera la longueur d'onde et les autres propriétés du laser.
- une source externe d'énergie (1-) ou source de pompage, qui peut être d'origine électrique, chimique ou optique.
- une cavité optique ou résonateur (3-) composée de deux miroirs qui se font face : l'un est totalement réfléchissant, l'autre partiellement.



- 1- Source extérieure d'énergie
- 2- Milieu actif du laser
- 3- Cavité optique de résonance
- 4- Lumière laser de PBM

Figure 8 : Schéma simplifié des composants d'un dispositif laser d'après (23).

La source d'énergie extérieure vient exciter le milieu composé d'atomes, qui libèrent alors un photon pour retourner à leur état fondamental. Les photons émis se réfléchissent dans les miroirs avant de percuter un atome : une amplification de la lumière (unidirectionnelle et cohérente) est alors obtenue et le rayonnement sort du dispositif par le miroir semi-réfléchissant.

L'effet laser est donc un principe d'amplification de la lumière par l'émission stimulée, et le va-et-vient entre deux miroirs. Par extension on appelle «laser» une source de lumière basée sur l'effet laser (25).

La lumière laser se distingue de la lumière classique par des caractéristiques qui lui sont propres:

- lumière **monochromatique** : longueur d'onde unique, partagée par tous les photons
- **propagation unidirectionnelle** : émission des photons dans la même direction
- **cohérence spatiale et temporelle**

La différence entre les différents types de faisceaux lasers produits, est déterminée par la longueur d'onde : plus la longueur d'onde est courte, plus son action sera efficace et pénétrante.

### Lumière et interactions avec les tissus cibles

De manière générale, la lumière laser obéit aux lois fondamentales de l'optique et plusieurs interactions sont observées entre le rayonnement et la matière visée. La PBM elle, est caractérisée par une réponse biphasique fonction de la dose (24), ce qui conditionne l'existence d'une «fenêtre thérapeutique » permettant de traiter en évitant les effets potentiellement dommageables du laser.

Quatre interactions sont possibles entre les tissus visés et l'énergie lumineuse produite par le laser: la réflexion, la transmission, la diffusion et l'absorption (Figure 9) (26).

- Transmission :

Le faisceau incident traverse le milieu sans interagir avec celui-ci. Le faisceau reste intacte ou est partiellement réfracté.

- Absorption :

L'énergie incidente est atténuée par le milieu et convertie sous une autre forme, principalement en chaleur. Le niveau d'énergie absorbée par le milieu dépend des caractéristiques de celui-ci et de la longueur d'onde du rayonnement.

- Diffusion :

Interaction entre le faisceau et le milieu, sans causer l'arrêt total du faisceau. L'énergie du rayonnement décroît en profondeur dans toutes les directions à travers le milieu.

- Réflexion :

Le faisceau est réfléchi par le support, il ne traverse pas le milieu.

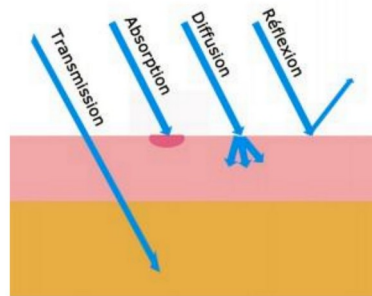


Figure 9 : Interactions possibles entre le laser et la matière.

### Absorption et chromophores

L'interaction entre la lumière et les tissus est possible grâce à des **médiateurs sensibles au rayonnement lumineux : les chromophores**. Ils permettent d'atténuer l'onde électromagnétique propagée dans le milieu en absorbant une partie de son énergie, et en la convertissant en une autre forme d'énergie (la chaleur par exemple). **L'absorption de la lumière dans les tissus mous intra-oraux est liée à la présence de 3 chromophores primaires : l'hémoglobine, la mélanine et l'eau** (27). Chacun va absorber préférentiellement une gamme de longueur d'onde, ce sont les « pics d'absorption » des chromophores, présentés en Figure 10.

L'hémoglobine possède un pic d'absorption vers 490-595nm, l'absorption de l'eau est prédominante pour des longueurs d'onde supérieures à 1150nm, et la mélanine possède une absorption qui diminue lentement de l'UV vers l'infra-rouge : la fenêtre utilisée est voisine de 530nm. La mélanine est retrouvée dans les cellules de l'épiderme, elle protège contre les rayons du soleil car ils ne pourront que très peu pénétrer la peau.

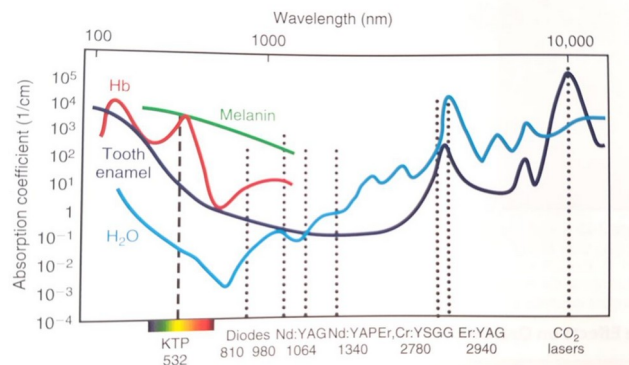


Figure 10 : Spectres d'absorption des chromophores principaux des tissus biologiques (27).

Comme vu précédemment, le rayonnement est capté et atténué par les chromophores tissulaires, mais si l'affinité du chromophore pour le rayonnement décroît, la diffusion en profondeur du rayonnement va augmenter : un rayonnement peu absorbé va diffuser sur une plus grande distance.

**Il existe donc une « fenêtre optique » (Figure 11) dans les tissus couvrant les longueurs d'onde rouge et proche infra-rouge (entre 600nm et 1200nm), où la pénétration tissulaire est optimale.** C'est la raison pour laquelle les lasers de PBM utilisent cet intervalle de longueurs d'ondes pour traiter les lésions tissulaires (22).

La fenêtre optique choisie pour son action tissulaire est donc un compromis : aucune longueur d'onde ne permet d'atteindre un chromophore de manière complètement spécifique, il faut donc choisir une longueur d'onde qui soit bien absorbée par la cible, et le moins possible par les autres chromophores (26).

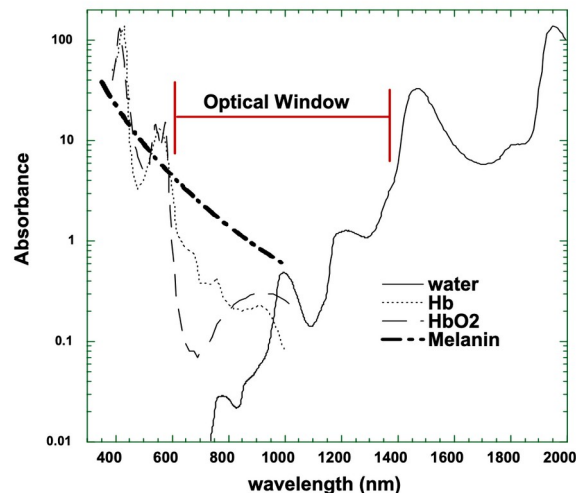


Figure 11 : Explication schématique du concept de fenêtre optique d'après (23).

### Les mécanismes d'action des lasers

Les effets principaux des lasers dépendent essentiellement de la durée d'émission du faisceau laser, et de la quantité d'énergie libérée (27). Les différents mécanismes d'action sont exposés ci-dessous.

#### Effet photo-ablatif

Il consiste en un transfert d'énergie des photons aux tissus organiques qui s'accompagne d'une dissociation ou rupture de la matière avec expulsion des fragments : c'est l'effet bistouri du laser. Il est créé par un échauffement superficiel important qui dépend de l'absorption dans l'eau de la longueur d'onde du rayonnement, plus le coefficient d'absorption dans l'eau sera élevé, plus le seuil d'ablation sera bas.

C'est le cas des lasers Er-YAG ou lasers CO<sub>2</sub>, qui possèdent de grandes longueurs d'onde avec une forte affinité pour l'eau. L'eau va absorber l'énergie et la convertir en chaleur dès le point d'impact du rayonnement. Ces lasers sont souvent utilisés pour la chirurgie des tissus mous ou durs, avec une grande précision de coupe, limitée au point d'impact.

#### Effet photothermique

Il est caractérisé par un changement significatif de température au niveau de la cible résultant de 3 phénomènes successifs : une conversion de la lumière en chaleur, un transfert de chaleur dans le tissu, et une réaction tissulaire dépendante de la température (26).

En fonction de la durée et de l'augmentation de température atteinte il y aura :

- entre 75 et 85°C : une carbonisation (rétraction tissulaire et déshydratation entraînant une mort cellulaire irréversible)
- entre 55°C et 70°C : une coagulation (augmentation de la viscosité sanguine)
- < 50°C : une vasodilatation (vasodilatation et hyperthermie)

### **Effet photomécanique :**

Provoqué par l'utilisation de lasers déclenchés (ex : Nd :YAG), avec des impulsions très brèves (10 psec à 100nsec) sur des surfaces très réduites et à très forte puissance, qui provoquent une onde de choc destructrice. C'est notamment le cas dans le traitement des lésions pigmentaires ou des séances de détatouage (27).

### **Effet photochimique :**

Obtenu pour des durées d'illumination allant de la dizaine de secondes à la dizaine de minutes, avec des énergies faibles. C'est le principe de la photothérapie dynamique (*Photodynamic Therapy PDT*), traitement destiné à détruire des tissus pathologiques, basé sur l'activation d'une substance photo-sensibilisante par un rayonnement. Cet effet est utilisé principalement dans le traitement des précancéroses et carcinomes cutanés superficiels (28).

### **Effet biostimulant (photobiomodulation) :**

Les tissus cibles sont irradiés par des lasers de très faible puissance (1 à 10 milliwatts) dits « basse énergie » en comparaison avec l'énergie beaucoup plus importante utilisée pour l'ablation, la coagulation ou la vaporisation des tissus. La thérapie par photobiomodulation possède des effets antalgiques, anti-inflammatoires et cicatrisants (qui seront revus en détail par la suite).

**Les effets de la PBM ne fonctionnent pas sur un schéma linéaire dose-dépendant, mais selon un mode « biphasique »,** illustré figure 12. En effet, l'application d'une énergie insuffisante n'entraînera aucune réponse cellulaire. Une dose faible entraînera la stimulation de la réponse cellulaire, mais il existe un seuil d'action, au-delà duquel l'énergie trop importante appliquée n'entraînera plus de stimulation mais au contraire elle entraînera une pro-inhibition, responsable d'effets dommageables sur les tissus ciblés.

**Les effets du laser sont donc dépendants des paramètres d'irradiation** (longueur d'onde, puissance), et la **densité énergétique semble jouer un rôle important**, avec, à **doses réduites (<2J/cm<sup>2</sup>) une biostimulation favorable**, et à **hautes doses (>4J/cm<sup>2</sup>), des effets principalement suppressifs**.

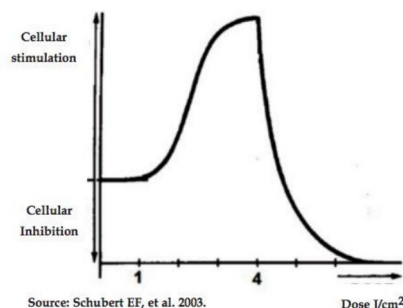


Figure 12 : Courbe d'Arndt-Schulz illustrant le principe de la réponse biphasique en PBM.

## 2.2 Application de la PBM

### 2.2.1 Effets biologiques de la PBM

Malgré les différentes études menées ces 40 dernières années, **le mécanisme d'action précis de la PBM et ses effets sur les cellules ne sont pas totalement élucidés**. Il existe néanmoins une **théorie commune à de nombreuses publications qui met en avant le rôle de la mitochondrie cellulaire dans l'activation d'une cascade biochimique aboutissant à la synthèse de protéines impliquées dans la prolifération et la migration cellulaire** (Figure 13).

La mitochondrie est un organite présent dans toutes les cellules de l'organisme, responsable de la majeure production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP), par une série de réactions d'oxydo-réductions à travers sa chaîne respiratoire membranaire.

Il a été proposé que l'application de lumière rouge (600 à 810nm) sur les tissus entraîne son absorption par l'enzyme cytochrome C oxydase, aussi appelée complexe IV, et localisée dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette enzyme serait le principal photo-accepteur des irradiations de la PBM. La cytochrome C oxydase génère un gradient de protons utilisé pour produire de l'ATP. Les mitochondries synthétisent de l'oxyde nitrique (NO) qui entre en compétition avec l'oxygène en se liant au cytochrome C. L'irradiation au laser permettrait d'activer l'enzyme, et d'inverser cette inhibition en photo-dissociant le NO.

Ce processus conduirait à la libération de 3 molécules de signalisation dans le cytoplasme des cellules irradiées : l'ATP, les dérivés réactifs de l'oxygène DRO (ROS en anglais), et l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC).

Les DRO activeraient ensuite des facteurs de transcription dont le facteur nucléaire Kappa B (NF-KB), qui régule l'expression de plusieurs gènes liés aux fonctions cellulaires comme les réponses et la survie inflammatoire induite par le stress.

La transcription des gènes par les facteurs de transcription entraineraient ensuite une synthèse protéique qui déclencherait elle-même d'autres effets tels qu'une prolifération cellulaire accrue, une migration, la modulation des niveaux de cytokines des facteurs de croissance et des médiateurs de l'inflammation, ou encore l'oxygénation accrue des tissus (29).

L'application de lumière proche infra-rouge (800-1064nm) activerait elle, les canaux ioniques sensibles à la lumière, augmentant le niveau d'ions calcium et induisant la production de ROS et d'AMPC, conduisant également à une différenciation, une prolifération et une migration cellulaire accrue.

L'irradiation par faisceau laser entraîne donc une cascade biochimique dans les cellules, et les différentes propriétés thérapeutiques visées en PBM résultent de cette cascade : les effets antalgiques, mais aussi les effets sur la cicatrisation.

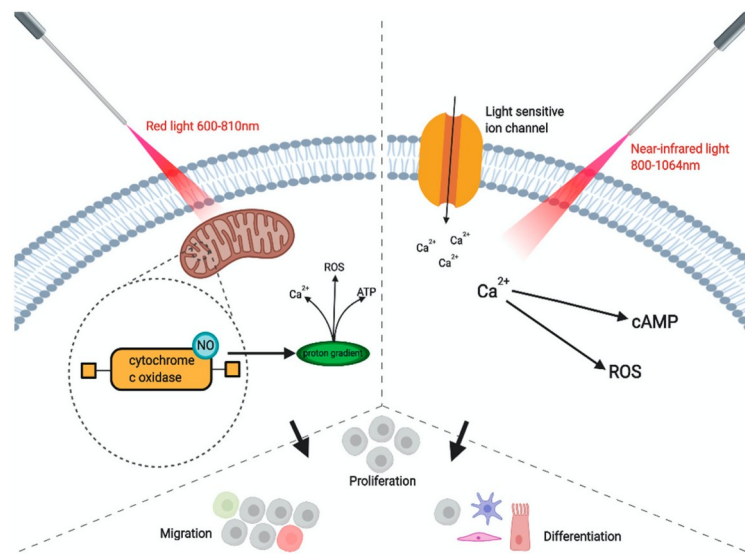


Figure 13 : Schématisation du mécanisme d'action de la PBM dans les cellules d'après (29).

### PBM et douleur

Plusieurs mécanismes ont été envisagés pour expliquer le soulagement de la douleur après application de lumière laser à basse énergie. L'un des mécanismes proposés est que la lumière basse énergie permettrait un relargage d'endorphines et d'enképhalines, qui inhiberait la conduction nerveuse, et modulerait ainsi la perception de la douleur. Quand la synthèse d'ATP diminue, cela entraîne une légère dépolarisation qui réduit le seuil d'activation des potentiels d'action. Au contraire, une augmentation de la synthèse d'ATP, comme c'est le cas avec la PBM, entrainera une hyperpolarisation et l'obstruction des stimuli douloureux (30). Par ailleurs, la PBM permettrait d'inhiber la production de médiateurs pro-inflammatoires comme la prostaglandine E2 (PGE2) et l'interleukine 1 beta, ce qui permet également de réduire la douleur. En effet la PGE2 entraîne une augmentation de la douleur en rendant plus sensibles les récepteurs nociceptifs (par diminution de leur seuil de réaction).

Selon Takashi et al. (30), l'inhibition de la conduction nerveuse entraînée par la PBM n'est pas due à un dommage permanent causé au nerf mais à un changement conformationnel dans les canaux Na/K, comme celui retrouvé avec une anesthésie locale.

### PBM et cicatrisation

A dose appropriée, le laser stimule les fonctions cellulaires vitales pour le processus de cicatrisation :

- augmentation de la production d'ATP, entraînant une augmentation de l'activité mitotique et de la synthèse de protéines, aboutissant à une meilleure régénération tissulaire dans le processus de réparation
- stimulation de la micro-circulation des tissus locaux, et de la vasodilatation capillaire
- néovascularisation
- stimulation lymphocytaire et activation des mastocytes et macrophages (23)

Une étude in vitro conduite par Pugliese et al. (31) a montré que le traitement laser contribuait également à une augmentation de la quantité de collagène et de fibres élastiques pendant le processus de cicatrisation.

## 2.2.2 Classification des principaux lasers utilisés en PBM

Les lasers utilisés en pratique sont choisis en raison de leurs effets spécifiques (photo-ablatif, photochimique, etc) et de leurs interactions cellulaires. Ces paramètres dépendent de leur longueur d'onde (32). Comme vu précédemment, les longueurs d'onde principalement utilisées dans le cadre de la PBM s'échelonnent de 600 à 1070nm (Figure 14).

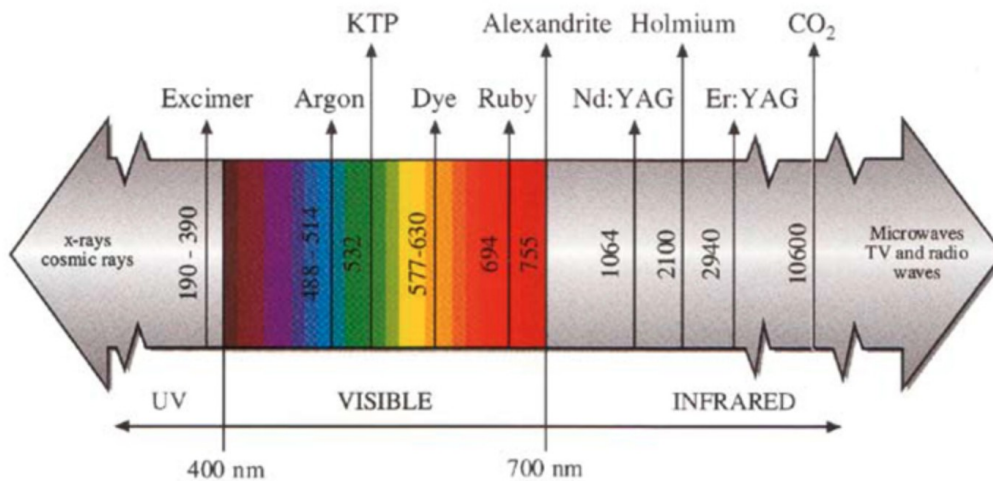


Figure14 : Spectres d'émission des principaux lasers selon (33).

### Les lasers diode

Le médium actif des lasers diode est un semi-conducteur fait d'Aluminium, de Gallium, d'Arsenide (GaAlA) et parfois d'Indium (InGaA) qui produit des longueurs d'ondes laser allant de 810 à 980nm approximativement (domaine du proche infra-rouge). La puissance va de 2 à 20Watts (majoritairement utilisés jusqu'à 5 watts).

Les lasers diodes sont très bien absorbés par les chromophores tissulaires : mélanine et hémoglobine, avec une profondeur de 5mm. A l'inverse, ils sont faiblement absorbés par l'eau et pas du tout par l'hydroxyapatite contenus dans l'émail.

Ces lasers sont donc utilisés entre autres pour : l'endodontie (stérilisation canalair), la chirurgie orale (éviction de tissu enflammé et hypertrophique), et la parodontologie (chirurgie muco-gingivale, élongation coronaire, frénectomie, assainissement) (26).



Figure 15 : illustration d'un laser diode (34).

## Les autres lasers de PBM

Des lasers de plus haute énergie, utilisés sur les tissus durs et mous pour les chirurgies, peuvent également être capable de produire les effets bénéfiques de la PBM, quand ils sont utilisés avec une faible puissance de sortie (<500mW), en modes non-contact et défocalisé.

Ce sont les lasers CO<sub>2</sub>, les lasers Erbium (Er), et les lasers à base de Neodymium (Nd) dont les caractéristiques sont citées ci-dessous (Tableau IX).

Tableau IX : Caractéristiques des différents lasers autres que diodes utilisés en PBM.

Abréviations : HA : Hydroxy-apatite, RTE : Re-traitement endodontique, Er : Erbium

Type de laser	Caractéristiques	Applications cliniques
<b>CO<sub>2</sub></b>	Milieu : gazeux λ = 10 600nm Faible absorption par l'hémoglobine, forte affinité pour l'eau. : ablation rapide des tissus mous et hémostase, faible profondeur de pénétration (65mm). Possède la plus haute absorbance de tous les lasers. Mais taille imposante, coût élevé, interactions destructrices possibles avec les tissus.	Effet de coagulation par diffusion thermique : c'est le meilleur laser pour la chirurgie des tissus mous  Gingivectomies, frenectomies, épulis gravidiques, hyperkératoses, angiomes, naevus, verrues, tumeurs bénignes (33).
<b>Er-YAG Er- YSGG</b>	Milieu : cristallin, lasers dopés à l'Erbium - Yttrium Aluminium Garnet, λ = 2940nm - Yttrium Scandium Gallium, λ = 2790nm Pic d'absorption maximal de l'eau et de l'HA : très efficaces sur les tissus durs. Mécanisme de vaporisation explosive : absorption de l'énergie par les molécules d'eau qui en s'évaporant provoquent des micro-explosions superficielles avec augmentation de la pression et éclatement des joints inter-prismatiques Fortement absorbés par l'eau, pénétration tissulaire faible (2-15microns)	Dentisterie conservatrice (évacuation carieuse, collage).  Endodontie (irrigation) et parodontologie (débridement, décontamination des poches)  Chirurgies buccales : ostéoplastie, prélèvement osseux, approfondissement vestibulaire, élongation coronaire  Implantologie : forage, désinfection des spires implantaires (33).
<b>Nd-YAG Nd-YAP</b>	Milieu : cristallin Neodymium d'Yttrium Aluminium Garnet λ = 1064nm Neodymium d'Yttrium Aluminium Perovskite λ = 1340nm  Haute absorption dans les tissus pigmentés, bonne hémostase. Effet thermique puissant : stérilisation Diffusion dans les tissus jusque'à 6mm : risque d'échauffement des tissus périphériques à la zone traitée	Conservatrice et endodontie : évacuation tissus carieux, stérilisation de cavités, RTE, désinfection canalaire, vitrification dentinaire (en cas de sensibilités).  Parodontie : débridements sulculaires non chirurgicaux, LANAP (élimination complexes rouges/oranges des poches) (35).

## Sécurité des lasers

Il existe moins de risques liés à l'utilisation des lasers de PBM qu'avec les lasers chirurgicaux de classe IV plus fréquemment employés (36).

Depuis 2007, une norme unique et internationale (36) classe les lasers, avec à ce jour 8 classes différentes de lasers, qui représentent leur niveau de dangerosité.

Aucun laser de PBM n'a un usage prévu spécifiquement pour le traitement des pathologies orales.

Les lasers utilisés pour la PBM appartiennent à la classe 3 ou classe 3B, sur la base des risques optiques qu'ils posent aux patients et aux manipulateurs.

La classe 3 comprend les longueurs d'onde proches infra-rouge et infra-rouge lointain. Les classes 1, 2 et 3 n'endommagent pas les tissus, mais le port de lunettes de protection visuelle est obligatoire à la fois pour le praticien et pour le patient (25).

En 2010, la North American Association for Laser Therapy se réunit en conférence afin de se concerter sur le thème de la sécurité du laser.

Leurs **principales recommandations** concernent les domaines suivants : (37)

- **Oculaire** : le faisceau laser ne doit pas être dirigé vers les yeux, et toute personne présente doit porter un équipement de protection approprié.
- **Cancer**: le traitement ne doit pas porter sur le site d'une quelconque lésion à potentiel malin connue ou d'une métastase secondaire, sauf si le patient est en cours de chimiothérapie. Son utilisation pourra toutefois être envisagée pour les patients en stade terminal en thérapie palliative dans le but de soulager.
- **Grossesse** : le traitement ne doit pas porter directement sur un fœtus en voie de développement (conséquences inconnues à ce jour).
- **Epilepsie** : la lumière pulsée à basse fréquence (<30Hz) peut potentiellement entraîner une crise chez les patients épileptiques photosensibles.

Les lasers de PBM sont considérés comme ceux ayant le meilleur équilibre entre puissance de sortie (<500 mW) et sécurité, ce sont généralement des lasers diode (25).

### Les paramètres d'irradiation pour un traitement par PBM efficace (38)

Il existe de nombreux paramètres définissant un laser, les combinaisons possibles de réglages sont donc multiples.

2 grandes catégories de paramètres sont à distinguer : (39)

- **le « médicament »** qui décrit les paramètres du faisceau comprenant notamment : la longueur d'onde, la puissance et l'irradiance, et les paramètres d'impulsion
- **la dose**, qui comprend : le temps, l'énergie et la fluence

L'effet positif de la PBM est directement lié à ces différents paramètres d'irradiation, résumés dans le tableau X.

Tableau X : Résumé des paramètres d'utilisation des lasers impliqués dans la PBM.

Paramètres d'irradiation	Caractéristiques
<b>Longueur d'onde (<math>\lambda</math>)</b>	<p>Grandeur physique homogène à la longueur d'une onde monochromatique, mesurée en nanomètres (nm). Elle détermine quels chromophores absorberont la lumière (24).</p> <p>En PBM : comprise <b>entre 600 et 1070nm du rouge à l'infra-rouge</b>, en raison des nombreux pics d'absorption de l'enzyme cytochrome C oxydase dans cet intervalle.</p> <p>600-700nm, rouge : traitement des tissus superficiels, pénètrent de 0,5 à 1mm</p> <p>780-950nm, infra-rouge : traitement des tissus plus profonds, pénètrent à 2mm avant de perdre 37 % de leur intensité.</p> <p>entre 700 et 770nm : aucune activité significative</p>
<b>Puissance (P)</b>	<p>Puissance radiative (power output) : c'est la quantité d'énergie délivrée par unité de temps, elle s'exprime en Watts (W).</p> <p>En PBM elle est comprise <b>entre 50mW et 200mW</b></p>
<b>Irradiance (I)</b>	<p>Eclairement énergétique ou irradiance : quantifie la puissance d'un rayonnement électromagnétique frappant par unité de surface perpendiculaire à sa direction.</p> <p>Irradiance (<math>W/cm^2</math>) = puissance radiative (W) / surface du faisceau (<math>cm^2</math>)</p> <p>En PBM elle est comprise <b>entre 1mW/cm<sup>2</sup> et 5W/cm<sup>2</sup></b> (24).</p> <p>Mais aucune valeur fixée validée comme produisant systématiquement un effet photobiomodulant positif (études contradictoires car difficulté à mesurer la surface du faisceau)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>5-55mw/cm<sup>2</sup> : réparation tissulaire</b> et effets <b>anti-inflammatoires</b> observés</li> <li>- <b>&gt;300mW/cm<sup>2</sup> : densités de puissance plus élevées</b> pour conduire à une <b>analgésie</b> par inhibition des fibres C et A-delta (36).</li> </ul>
<b>Paramètres d'impulsion</b>	<p>L'impulsion est le nombre de pulses (émissions du faisceau laser) par secondes, exprimée en Hertz (Hz). En PBM 2 modes d'émissions sont utilisés : <b>mode pulsé</b> ou <b>mode continu</b> (avec donc une valeur de 0 Hz dans ce cas).</p> <p>En mode pulsé le laser semble mieux pénétrer à travers la mélanine et les autres barrières cutanées.</p>
<b>Energie (E)</b>	<p>Mesurée en Joules (J), c'est la capacité du laser à produire un rayonnement électromagnétique</p> <p>En PBM : <b>effets photochimiques</b> et <b>photobiomodulants</b> recherchés</p> <p>Energie (J) = Puissance (W) x temps d'exposition (s)</p>
<b>Fluence (F)</b>	<p>C'est la densité d'énergie ou dose délivrée : quantité d'énergie délivrée par unité de surface, s'exprime en <math>J/cm^2</math>.</p> <p>Fluence (<math>J/cm^2</math>) = Energie (J) x aire de la Surface exposée (<math>cm^2</math>)</p> <p>En PBM : (29)</p> <p><b>1-10J/cm<sup>2</sup> : traitement des affections superficielles</b></p> <p><b>10-50J/cm<sup>2</sup> : traitement des affections plus profondes</b></p>
<b>Temps d'exposition (t)</b>	En secondes
<b>Nombre et fréquence d'exposition</b>	<p>Traitement des <b>affections chroniques</b> : environ <b>2 sessions par semaine</b> pendant <b>plusieurs semaines</b> avec des fluences modérées pour obtenir une amélioration clinique (40).</p> <p>Traitement des <b>manifestations aiguës</b> : fluences plus élevées mais <b>1 seule séance</b> peut suffire</p>

### 2.2.3 Applications de la PBM en pathologie de la muqueuse buccale

La littérature scientifique est riche d'exemples d'applications cliniques de la PBM en pathologies de la muqueuse buccale. Il est ainsi possible de citer quelques grandes applications au regard d'études récentes.

#### Accroissements gingivaux

L'utilisation de la PBM par laser pour les ablations d'accroissements gingivaux permet d'éviter l'utilisation d'une lame, et de réaliser l'excision sans douleurs pour le patient, sans saignement et sans nécessité de suturer par la suite. Par ailleurs, aucun soin post-opératoire particulier n'est nécessaire (41).

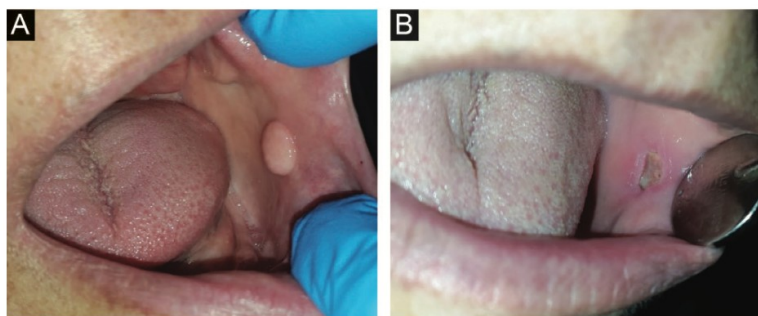


Figure 16 : Excision d'une lésion exophytique (A) par laser diode de 810 nm à 3W, résultat à 1 semaine post-irradiation (B), d'après (41).

#### Lichen Plan buccal

Le lichen plan buccal est une dermatose inflammatoire chronique qui évolue par poussées.

De nombreuses molécules ont été testées avec des résultats aléatoires, mais la plupart des traitements restent empiriques.

Une méta-analyse de 2018 (42) a démontré l'efficacité de la PBM dans le traitement du lichen plan oral. Les scores de douleur sont significativement diminués et la cicatrisation améliorée par rapport à un traitement corticoïde topique.

#### Récurrence herpétique labiale

L'infection par *herpesviridae* est l'une des infections virales les plus fréquentes de la muqueuse buccale. Après la phase de primo-infection, la caractéristique de ces virus herpétiques est leur capacité à rester durant toute la vie à l'état de latence dans certaines cellules. La réactivation du virus entraîne l'apparition de lésions spécifiques : c'est l'herpès récurrent ou secondaire.

La thérapie par PBM semble fortement diminuer la douleur et l'intervalle de récurrence de l'herpès labial, par une action immuno-stimulante, sans présenter d'effet indésirable, ni d'interaction médicamenteuse, ce qui la rend particulièrement intéressante pour les patients les plus âgés ou les patients immunodéprimés (24). D'après une étude de 2011 (43) sur plus de 230 patients, les lésions herpétiques sont les plus sensibles à la PBM durant le stade prodromal (initial) : le soulagement de la douleur est alors immédiat, et la période entre les poussées est prolongée. Certaines études tendent à mettre en évidence une possibilité de traitement par PBM également durant les périodes de latence, et pour le zona.

#### Mucites orales

La radiomucite buccale aiguë et les lésions buccales de la chimiothérapie (chemotherapy-induced oral mucositis) sont des complications fréquentes chez les patients ayant subi un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie pour un cancer de la tête et du cou, ou une transplantation de cellules hématopoïétiques.

La douleur induite par les mucites affecte les fonctions orales et l'alimentation du patient, déjà affaibli. La PBM a montré son efficacité dans la prévention et la diminution de la sévérité des mucites, et de la douleur associée (23). Selon une revue systématique de 2020, (44) l'utilisation prophylactique et anticipée de la PBM montre de meilleurs résultats qu'une utilisation tardive avec des signes déjà installés dans la prise en charge des mucites orales.

### **Pemphigus vulgaire**

Le pemphigus vulgaire est une dermatose bulleuse, auto-immune intra-épithéliale rare, caractérisée par une perte de la cohésion inter-kératinocytaire (45). Une étude prospective de 2017 (46) a testé l'utilisation d'un laser CO<sub>2</sub> sur des patients atteints de pemphigus vulgaire, et a montré une diminution immédiate et significative des douleurs, prolongée jusqu'à 4 jours après la séance. En raison de la nature potentiellement mortelle de l'affection les patients avaient néanmoins pour consigne de poursuivre leur traitement systémique habituel durant l'étude.

### **3. Problématique et objectifs de recherche**

La thérapie par PBM a connu un véritable essor ces dernières années et tend à faire partie de la pratique courante en médecine notamment orale. Non-invasive et présentant peu d'effets secondaires, son efficacité a été cliniquement démontrée dans le soulagement de la douleur et l'amélioration de la cicatrisation de plusieurs pathologies de la muqueuse buccale. Qu'en est-il pour les lésions ulcéreuses de l'ABR idiopathique ?

L'objectif principal de ce travail vise à déterminer, à travers une revue systématique de la littérature, s'il existe un intérêt à la thérapie laser par PBM dans le traitement de l'ABR idiopathique.

Les objectifs secondaires sont de comparer les différents lasers existants et leur place dans la stratégie de traitement de l'ABR idiopathique, et de déterminer quels sont leurs paramètres d'utilisation les plus efficaces dans cette indication.

## 4. Méthode bibliographique

Afin de répondre à ces objectifs, une revue systématique de la littérature a été réalisée entre novembre 2020 et avril 2021.

### 4.1 Stratégie de recherche

Cette revue systématique a été conduite en respectant les lignes directrices du *Proposed Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (47).

La recherche a été menée en interrogeant trois bases de données électroniques : Medline (via le moteur de recherche PubMed), Scopus, et Google Scholar.

#### Pour la recherche Pubmed :

Les mots-clés utilisés pour la recherche étaient les suivants :

- Aphthous (terme Mesh) ulcer (terme Mesh)
- Ulcère/ulcer (terme Mesh)
- Stomatite aphteuse/stomatitis, aphthous (terme Mesh)
- Thérapie laser/ laser therapy (terme Mesh)
- Photothérapie de faible intensité/low level light therapy (terme Mesh)
- PBMT (autre terme)

Ce qui a donné l'équation de recherche suivante sur PubMed :

```
(((((("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields]) AND "aphthous"[All Fields] AND ("stomatitis"[MeSH Terms] OR "stomatitis"[All Fields] OR "stomatitides"[All Fields])) OR ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields])) AND ("ulcer"[MeSH Terms] OR "ulcer"[All Fields] OR "ulcerate"[All Fields] OR "ulcerated"[All Fields] OR "ulcerates"[All Fields] OR "ulcerating"[All Fields] OR "ulceration"[All Fields] OR "ulcerations"[All Fields] OR "ulcerative"[All Fields] OR "ulcers"[All Fields] OR "ulcer s"[All Fields] OR "ulcerous"[All Fields]) AND ("laser s"[All Fields] OR "lasers"[MeSH Terms] OR "lasers"[All Fields] OR "laser"[All Fields] OR "lasered"[All Fields] OR "lasering"[All Fields])) OR "PBMT"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("english"[Language] OR "french"[Language]))) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR french[Filter]))
```

Les filtres appliqués à l'équation de recherche (voir-ci dessus) ont été les suivants :

- « modèles humains »
- « rédaction en français ou anglais »
- « essais cliniques randomisés *RCT* »

Aucune restriction temporelle n'a été appliquée.

Les bases de données Scopus et Google Scholar ont été interrogées à l'aide des mots-clés « Recurrent Aphthous Stomatitis » et « Laser ». Le filtre « article » y a été appliqué.

## 4.2 Sélection des études et résultats

Pour répondre à la question de recherche, les études devaient satisfaire aux critères suivants :

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"><li>- études cliniques portant sur l'ABR et son traitement par thérapie laser</li><li>- études <i>in vivo</i> portant sur l'espèce humaine</li><li>- études rédigées en français ou en anglais</li><li>- essais cliniques randomisés (RCT)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-articles ne traitant pas d'ABR</li><li>- articles ne traitant pas du laser</li><li>- articles traitant des ABR secondaires uniquement</li><li>-études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> sur l'espèce animale</li><li>- publications en langue autre que française ou anglaise</li><li>- autres articles que RCT (articles d'opinion, revues de littératures, rapports de cas, thèses...)</li></ul>

La démarche de recherche et de sélection des articles est décrite dans le diagramme de flux PRISMA (figure 17).

- Identification : la recherche électronique sur PubMed, Scopus et Google Scholar avec application des filtres a permis **d'identifier un total de 253 articles.**
- Sélection : après élimination de 23 doublons et de 65 articles après lecture du titre, **31 articles ont été sélectionnés**
- Eligibilité : après lecture partielle et élimination de 12 articles, **19 études ont été éligibles** pour lecture complète
- Inclusion : après lecture complète **19 études ont été incluses** dans l'analyse systématique

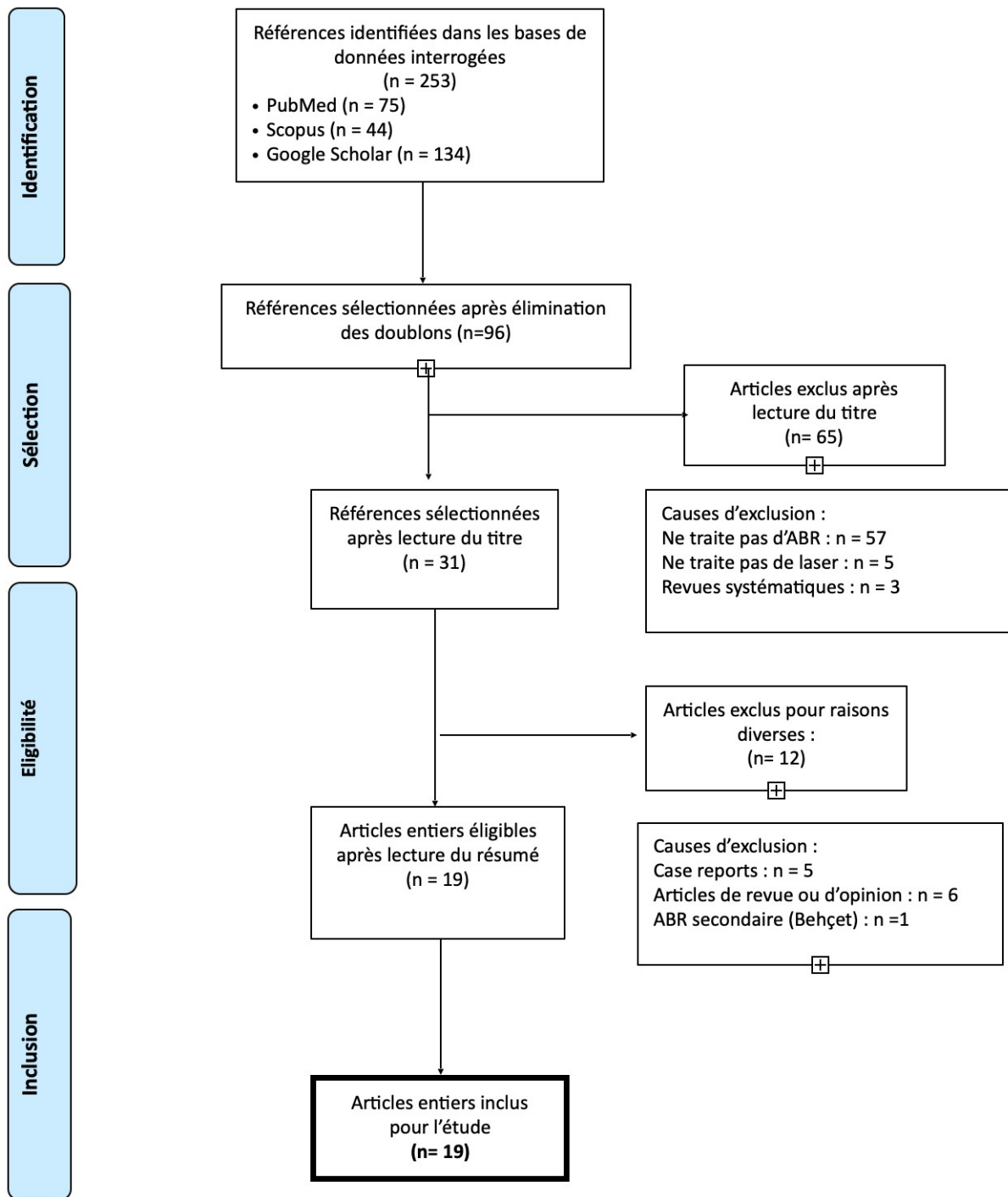


Figure 17 : Diagramme schématique d'inclusion dans la revue systématique adapté à partir du protocole PRISMA.

### 4.3 Extraction des données

Les données des 19 articles inclus ont été identifiées puis extraites à l'aide d'une grille, ces données portaient sur :

- les critères d'inclusion et d'exclusion
- les caractéristiques de la population (taille de l'échantillon, répartition hommes/femmes, âge moyen, taille du groupe expérimental, taille du groupe test)
- le laser étudié (type de laser, paramètres)
- le protocole expérimental (nombre de séances, suivi, protocole du groupe expérimental, protocole du groupe test, type de contrôle utilisé)
- les résultats (paramètres étudiés, méthode de relevé, conclusion de l'étude)

### 4.4 Evaluation du niveau de preuve des études

Pour permettre l'analyse des articles sélectionnés, il convient de les classer selon leur qualité. La HAS a défini une classification adaptée au score de Sackett, définissant le grade de recommandation de chaque étude. (Tableau XI). Les 19 études sélectionnées sont des essais cliniques randomisés (*RCT*), ce qui correspond à un niveau de preuve II.

Tableau XI : tableau de la HAS concernant les grades des recommandations et niveaux de preuve établis (48).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

## **5. Résultats**

La revue systématique de la littérature a permis d'inclure 19 essais cliniques randomisés qui ont été publiés récemment : entre l'année 2009 pour la plus ancienne et 2020 pour les plus récentes, ce qui montre un intérêt croissant de la communauté scientifique pour le sujet. Les essais cliniques ont été réalisés dans une dizaine de pays différents dont : la Turquie (2 études), l'Iran (4 études), le Brésil, l'Inde (3 études), la Thaïlande, la Suisse, la Bulgarie, l'Égypte, l'Irak, la Chine (2 études) et l'Italie.

Les études incluses ont toutes évalué la thérapie laser par PBM dans le traitement de l'ABR idiopathique. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau en Annexe 1. Elles seront présentées ici par ordre chronologique.

En 2009 **Tezel et al.** (49) ont comparé les effets de deux traitements différents (laser Nd:YAG et médicament) sur des patients atteints d'ABR. Leur objectif était d'évaluer leurs effets à la fois sur la douleur post-traitement, l'inconfort, et les complications fonctionnelles ressenties par les patients.

Les critères d'inclusion étaient : la présence de 1 à 5 aphtes en bouche et qui devaient dater de moins de 72h. Étaient exclus les patientes en cours de grossesse ou d'allaitement, les patients présentant des pathologies systémiques à risque (dysfonctions hépatique, rénale ou cardiaque), ou une ABR secondaire (colite ulcéreuse, maladie de Crohn, syndrome de Behçet ou anémie sévère), ceux qui étaient en cours de traitement par stéroïdes, antibiotiques systémiques ou agents immunomodulateurs, ou ceux qui avaient pris un traitement AI ou anti-histaminique dans le mois précédent l'étude.

L'étude prospective a donc réuni 20 patients (7 hommes et 13 femmes), avec un âge moyen de 32,7 ans, qui ont été répartis aléatoirement en deux groupes de taille égale (n=10), et avec un nombre total d'aphtes égal. Le groupe contrôle (groupe 1) recevait la thérapie médicamenteuse, le groupe expérimental (groupe 2) la thérapie laser.

Avant traitement, tous les patients ont dû évaluer leur niveau de douleur et de complications fonctionnelles à l'aide d'une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 10cm, évaluation qui a été répétée pendant les visites aux jours 1, 4 et 7 post-traitement. Un examen clinique a aussi permis d'évaluer le degré d'érythème et d'exsudation des lésions de chaque patient, sur une échelle en 4 points (0-3). Après enregistrement de ces paramètres initiaux, tous les patients ont reçu un détartrage aux ultrasons, et des consignes d'hygiène orale. Le groupe 1 a été traité par corticostéroïde topique (Triamcinolone acétonide 0,1%, Kenacort-A Orabase) appliqué 3 fois par jour pendant 1 semaine via un applicateur standardisé. Le groupe 2 s'est vu appliquer un laser Nd:YAG en mode pulsé, de longueur d'onde 1064nm sous spray refroidissant avec les paramètres d'irradiation suivants : 2W, 100mJ, 20Hz, pendant 2-3min (selon la taille de la lésion). Un gel topique anesthésiant (Articaïne 4 % 1/200 000ème épinéphrine) a d'abord été placé pour anesthésier la lésion, puis l'embout du laser a été mis en contact de la lésion entière, jusqu'à ablation complète de la surface de l'épithélium. Après saignement, la lésion coagulait en environ 5 secondes, le but du laser étant d'enlever autant de tissu nécrotique que possible, y compris le halo inflammatoire rouge.

Tous les patients sont allés au bout de l'étude, et aucun effet secondaire n'a été notifié. A partir de J4 jusqu'à J7, l'EVA dans le groupe laser était inférieure à celle du groupe médicament ( $p < 0,05$ ). Les scores de complications fonctionnelles post-traitement étaient également inférieurs dans le groupe laser par rapport au groupe médicament ( $p < 0,05$ ). Seul le paramètre élocution n'était pas significativement différent entre les deux groupes ( $p > 0,05$ ) aux jours 4 et 7. En ce qui concerne l'aspect clinique, aucune différence significative ( $p > 0,05$ ) n'a été relevée concernant l'érythème quel que soit le jour de contrôle. Le groupe laser présentait moins d'exsudation que le groupe médicament ( $p < 0,05$ ) à la fin de l'étude (J7).

Les auteurs ont conclu que la thérapie de l'ABR par laser Nd:YAG permettait un temps de traitement de l'ABR plus court, une réduction de la douleur et des complications fonctionnelles post-traitement, comparé à un traitement par Triamcinolone acétonide.

La même année **Zand et al.** (50) ont testé un laser CO<sub>2</sub> au cours d'une séance unique, sur des patients atteints d'ABR mineure idiopathique. Leur objectif était de mesurer l'effet du laser sur le soulagement de la douleur.

Les candidats ont d'abord reçu un examen clinique à la fois par un dermatologue, un stomatologue, un ophtalmologue, et des examens de laboratoire ont été réalisés si nécessaires.

Les critères d'inclusion étaient de présenter des antécédents d'ABR mineure et d'avoir au moins 2 aphtes mineurs douloureux en bouche datant de moins de 72h. Etaient exclus : les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes, les patients atteints de maladie systémiques prédisposant à l'ABR, les patients sous médication topique pour un aphte, ou ceux ayant pris un traitement systémique connu pour affecter l'ABR dans les 3 mois précédant l'étude. Les patients devaient s'engager à ne pas utiliser d'antalgiques avant, pendant, et durant les 4 jours suivant le traitement.

Au total 15 patients ont été inclus, 2 hommes et 13 femmes, avec un âge moyen de 37,9 ans. L'étude a un design dit «split mouth» ce qui signifie que pour chaque patient, l'une des lésions a été aléatoirement incluse dans le groupe laser (groupe 1), l'autre dans le groupe contrôle (groupe 2). Chaque patient était ainsi son propre contrôle. Chacun des deux groupes comprenait donc 15 patients, avec un total de 30 lésions.

Avant traitement, tous les patients se sont vus appliquer une fine couche (3-4mm d'épaisseur) de gel oral transparent, avec une haute teneur en eau (87,5%), et dépourvu de propriétés anesthésiantes. Elle était placée à la fois sur les lésions destinées au laser, et celles destinées à servir de placebo. Les lésions test ont été irradiées par un laser CO<sub>2</sub> de longueur d'onde 10 600nm, en mode continu, à 1W (2-5mW après le gel selon les tests thermométriques), en mode défocalisé et à une distance de 5-6mm pendant 5-10s. Pour chaque patient, la lésion placebo a été traitée par le même laser mais avec un embout désactivé. Les patients ignoraient ainsi quelle était la lésion qui avait été effectivement traitée par laser. Les patients ont évalué la douleur (à la fois au contact et sans contact) liée à leurs lésions via une EVA de 10cm avant, puis immédiatement après traitement. Ces scores ont aussi été enregistrés à 4h, 8h, 12h, 24h, 48h, 72h et 96h post-traitement.

Immédiatement après traitement, les scores de douleur dans le groupe laser ont dramatiquement chuté. Quatre à 96h après traitement, dans le groupe laser, la douleur était toujours significativement moins importante par rapport au groupe contrôle ( $p < 0,001$ ).

Les auteurs ont conclu qu'une session de laser CO<sub>2</sub> non thermique est une bonne alternative pour le soulagement de la douleur des patients souffrant d'ABR mineure.

En 2010, **De Souza et al.** (51) ont testé un laser diode InGa1P sur des patients atteints d'ABR. L'objectif était de déterminer son effet sur le contrôle de la douleur et la cicatrisation des lésions.

Les critères d'inclusion étaient de présenter une ABR mineure, d'être en situation d'échec thérapeutique concernant cette ABR, et de n'avoir reçu aucun traitement dans les 3 mois précédant la consultation initiale. L'étude excluait les patients avec des maladies systémiques (endocrine, métabolique, rhumatologique), ceux présentant un désordre hormonal, les femmes enceintes, les sujets immunodéficients, ceux utilisant des corticoïdes et les patients porteurs de prothèses dentaires amovibles en bouche (partielles ou complètes), de restaurations inadéquates (bords tranchants), ou d'appareil orthodontique. Les patients ne pouvant participer de manière quotidienne étaient également exclus. Tous les patients ont d'abord bénéficié d'un examen clinique comprenant un interrogatoire et un examen clinique.

Sur les 40 patients, seuls 20 ont complété intégralement le protocole, avec 8 hommes pour 12 femmes, et un âge maximum de 70 ans (l'âge moyen n'est pas renseigné). Les tests ont montré que 90% des patients étaient non-fumeurs, 60% avaient des antécédents familiaux d'ABR, et que le facteur déclenchant principal était le stress pour 57% des patients, suivi d'un traumatisme (14,28%), de l'alimentation (9,52%) des menstruations (4,76%) et enfin d'un désordre intestinal (4,76%).

Les 20 patients ont été répartis dans deux groupes de taille égale : le groupe contrôle a reçu une médication dite « conventionnelle » à base de triamcinolone acétonide 4 fois par jour jusqu'à disparition totale des lésions, et le groupe expérimental a reçu un traitement par laser InGa1P (diode), à 670nm, mode pulsé à 50mW, 3J/cm<sup>2</sup>, pendant 1min, avec une dose totale de 300mJ, en contact avec la lésion. Une évaluation clinique a été réalisée avant, immédiatement après, et tous les jours pendant 10 jours pour évaluer la douleur (via une échelle de la douleur en 4 points graduée de 0 à 3), et la taille de la lésion (via une mesure par règle millimétrée).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant le temps de régression de l'aphte ( $p= 0,4345$ , ns). Néanmoins à J5, la lésion semblait avoir totalement disparu pour 66,8% des patients du groupe laser, contre 40% le même jour pour le groupe médication. La majorité (86,60%) des patients du groupe laser ont rapporté une diminution de la douleur au cours de la séance de laser ( $p= 0,0006$ , ns), en revanche cette donnée n'a pas été renseignée dans le groupe médication.

Malgré l'absence de valeurs significatives, les auteurs ont conclu à un effet antalgique et cicatrisant de la PBM sur l'ABR.

En 2012, **Zand et al.** (52) ont conduit une nouvelle étude 3 ans après la première, pour étudier l'effet du laser CO<sub>2</sub> sur la cicatrisation des lésions liées à l'ABR mineure.

Les paramètres d'inclusion et d'exclusion étaient identiques à ceux de la première étude. L'échantillon comprenait 10 patients, avec 1 homme pour 9 femmes, pour un âge moyen de 35,6 ans. L'étude était une fois encore en *split mouth* avec la moitié des lésions traitées par laser CO<sub>2</sub> (groupe expérimental, paramètres identiques à la première étude), et l'autre moitié (groupe contrôle) par ce même laser inactivé. La cicatrisation a été évaluée par la ré-épithélialisation observée immédiatement après, puis tous les jours jusqu'à résolution.

Aucun effet secondaire n'a été signalé au cours de l'étude. Dans le groupe laser, la cicatrisation était significativement plus rapide que dans le groupe contrôle, avec une durée moyenne de l'aphte de 4,8 +/- 2,4 jours, contre 7,6 +/- 2,5 jours pour le groupe contrôle.

Les auteurs ont conclu que le laser CO<sub>2</sub> pouvait être utilisé pour accélérer la cicatrisation des lésions liées à l'ABR mineure, sans effet secondaire notable.

En 2013, **Prasad et Pai** (53) ont étudié les effets d'une séance unique de laser CO<sub>2</sub> sur le soulagement immédiat de la douleur et sur la durée de cicatrisation des lésions liées à une ABR mineure.

Les critères d'inclusion étaient de présenter des antécédents d'ABR mineure et au minimum 2 aphtes mineurs douloureux en bouche, datant de moins de 72h. Étaient exclus : les femmes enceintes, les patients atteints de maladies systémiques prédisposant à l'ABR, ceux présentant une ABR autre que mineure (majeure ou miliaire) ou une ulcération traumatique ou induite par un médicament ou ceux ayant déjà entrepris un traitement pour l'aphte. Les patients ont d'abord été examinés, et les examens de laboratoires nécessaires ont été réalisés. Sur les 42 patients qui répondaient à ces critères, 25 ont été inclus car disponibles pendant toute la durée de l'étude, avec des âges compris entre 18 et 40 ans (âge médian 27,48 ans). Les patients ont accepté de ne pas prendre d'antalgiques avant, pendant et 3 jours après le traitement.

Pour chacun de ces patients, 2 aphtes <10mm ont été sélectionnés, et l'un d'entre eux a été aléatoirement attribué au traitement laser, l'autre servant de lésion placebo, sur le principe d'une étude là aussi en *split mouth*. Les deux groupes étaient donc constitués chacun de 25 patients, avec 50 lésions testées.

Avant laser, les patients ont dû boire une gorgée d'eau (pour garder la muqueuse humide), et toutes les lésions sélectionnées (laser et placebo) ont été recouvertes par un gel à haute teneur en eau (90%) et 10 % carboxyméthylcellulose, dépourvu de propriétés anesthésiques et placé avec un coton stérile. Le laser CO<sub>2</sub> de 10 600nm, a été utilisé à 0,7W, en mode défocalisé et continu pendant 5-8s, et à une distance de 5-7mm de la lésion. Le même laser a été utilisé pour les lésions placebos mais en mode inactivé. Chez les patients avec plus de 2 ulcères, un gel de lidocaïne (Lignox gel®) a été prescrit et appliqué 24h après laser pour soulager les aphtes n'appartenant ni au groupe laser ni au groupe placebo. Les scores de douleur ont été enregistrés via une échelle numérique (0-10) avant traitement, immédiatement après, puis à 24h. La cicatrisation de la lésion (via les paramètres érythème et exsudation) a été évaluée 3-4 jours après traitement. Les patients ont ensuite été contactés par téléphone tous les 2 jours pendant 2 semaines pour évaluer le taux de récurrence des lésions.

Immédiatement après traitement, la douleur dans le groupe laser, était moins importante comparée à celle avant le traitement (0,68+/-0,63 vs 8,48+/-0,71, p<0,001). Dans le groupe placebo en revanche, la différence avant et après traitement était non significative (8,08+/-0,70 vs 07,69+/-0,84, ns). Le groupe laser a montré une diminution significativement plus importante de la douleur que le groupe placebo immédiatement après traitement. 24 heures post-traitement, la douleur dans le groupe laser est restée moins importante comparé à celle du groupe placebo (p<0,001). Dans le groupe laser, la cicatrisation était aussi plus rapide comparée à celle du groupe placebo: 4,08 jours +/-0,81 dans le groupe laser contre 7,84 jours +/-0,90 (p<0,001) dans le groupe placebo. Les résultats concernant la récurrence n'ont pas été présentés dans l'étude.

Les auteurs ont conclu qu'une session unique de laser CO<sub>2</sub> était un traitement efficace pour soulager la douleur liée à l'ABR mineure, immédiatement après traitement et 24h après. Le laser permettait aussi d'accélérer la cicatrisation de ces lésions.

La même année, **Sattayut et al.** (54) ont également utilisé un laser CO<sub>2</sub>. Leur objectif était d'évaluer son effet sur la douleur, la perturbation des activités quotidiennes et la taille des lésions liées à l'ABR.

Les critères d'inclusion étaient de présenter un âge compris entre 18 et 40 ans, d'avoir un aphte mineur en bouche <10mm, datant de moins de 72h, d'avoir une EVA liée à cette lésion égale à 3 au minimum et aucun traitement en cours pour cet aphte. Les critères d'exclusion étaient de présenter une maladie systémique prédisposant à l'ABR, d'être enceinte, de fumer, d'avoir pris un traitement antibiotique ou anti-inflammatoires dans les 3 mois précédents l'étude. Les patients devaient également s'engager à ne pas utiliser un quelconque agent topique (bain de bouche ou médication) en traitement de l'aphte, à ne pas consommer de nourriture épicée ni de boissons acides ou de café.

Quatorze patients ont ainsi été inclus, avec des âges compris entre 18 et 39 ans, (âge médian inconnu). La récurrence moyenne des lésions pour les patients était de 1 à 3 mois, 9 patients sur 14 considéraient le stress comme étant un facteur déclenchant. Tous les aphtes sélectionnés pour cette étude étaient situés sur la lèvre inférieure. Les patients ont été répartis aléatoirement en 2 groupes de taille égale (n=7). Les scores préliminaires de douleur, de perturbation des activités quotidiennes et la taille des lésions ont été enregistrés la veille du 1<sup>er</sup> jour de traitement.

Le protocole pour tous les patients comprenait d'abord l'application sur l'aphte d'un gel à base d'eau d'une épaisseur contrôlée de 3mm, et dépourvu de propriétés anesthésiques. La lésion a ensuite été irradiée par un laser CO<sub>2</sub> avec une longueur d'onde de 10600nm en mode défocalisé et continu, à 2W, pendant 5s, avec une densité énergétique de 110.67J/cm<sup>2</sup>. Le groupe placebo a subi exactement le même protocole mais le laser avait été préalablement inactivé.

Les scores de douleurs et de perturbation des activités quotidiennes ont été enregistrés à l'aide d'une échelle de la douleur graduée jusqu'à 100mm, et la taille de l'ulcère a ensuite été notée aux jours 1,2,3,5 et 7 après traitement.

A J3, la douleur était moins importante dans le groupe laser par rapport au groupe placebo (11,19 vs 15,56,  $p < 0,001$ ). A tous les autres jours de contrôle, la douleur du groupe laser avait tendance à être moins importante que celle du groupe placebo, sans pour autant franchir le seuil de significativité (à J1 33,25 vs 42,43, à J2 21,45 vs 34,98, ns). Aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes concernant la perturbation dans les activités quotidiennes, ou la taille de la lésion ( $p > 0,05$ , ns).

Les auteurs ont conclu que le laser CO<sub>2</sub>, aux paramètres utilisés dans l'étude, était plus efficace qu'un placebo pour réduire la douleur de l'ABR à J3.

En 2014 **Aggarwal et al.** (34) ont réalisé une étude en split mouth visant à tester l'effet de la PBM avec un laser diode sur la douleur, la taille et le temps de cicatrisation des lésions liées à l'ABR.

Les critères d'inclusion étaient de présenter 2 aphtes mineurs en bouche. L'étude excluait les patients présentant 1 seul aphte, les patients en cours de traitement pour cet aphte, les patients asymptomatiques (absence de douleur liée à l'aphte) ou présentant un ulcère chronique non cicatrisant.

Trente patients ont ainsi été inclus, 18 hommes et 12 femmes (âge médian inconnu), avec un total de 60 lésions, réparties aléatoirement en deux groupes.

Le traitement consistait en 1 séance qui comprenait 4 temps d'application laser, d'une durée chacun de 45s, avec un intervalle de 30 à 60s entre chaque. La durée totale d'application laser était de 3 minutes. Le laser AMD Diode 810nm était utilisé en mode non contact, à une distance de 2-3mm de la lésion, en mode continu et circulaire pour couvrir la surface entière de la lésion. Pour le groupe placebo, le même laser a été utilisé mais inactivé. La taille des lésions et les scores de douleurs (EVA) ont été enregistrés immédiatement après, à J1, J2, et J3 post-traitement. Les patients avaient pour consigne de ne pas utiliser de médication en lien avec le traitement des aphtes durant les 4 jours suivant la séance, et de noter tout effet indésirable lié au traitement.

A tous les jours de contrôle (J1 à J3), la taille de la lésion était moins importante dans le groupe laser comparé au groupe placebo. La réduction de la taille des lésions (mesurée en perte de mm) dans le groupe laser était de : 0,65 J1, 1,79 J2 et 3,17 J3. Dans le groupe contrôle elle était de 0,10 J1, 0,17 J2 et 0,48 J3. La cicatrisation était plus rapide dans le groupe laser comparée au groupe placebo (3,05 jours +/- 1,10 vs 8,90 jours +/- 2,45,  $p < 0,001$ ). Dans le groupe laser, la douleur avait tendance à être moins importante comparée au groupe contrôle: 28 patients laser sur 30 ont déclaré un soulagement immédiat (ns).

Les auteurs ont conclu que l'utilisation de la PBM était une modalité de traitement efficace de l'ABR, permettant de diminuer la douleur immédiatement après traitement, ainsi que la durée de cicatrisation.

La même année **Albrektson et al.** (55) ont testé un laser diode GaAIAs pour déterminer si la PBM avait un effet antalgique chez les patients atteints d'ABR.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : avoir un âge supérieur à 10 ans, avoir au minimum un aphte douloureux en bouche datant de moins de 72h, avoir des antécédents d'ABR mineure.

Les critères d'exclusion étaient de présenter une lésion ulcéreuse autre qu'une ABR, une maladie systémique prédisposant à l'ABR, ou d'être actuellement sous traitement systémique pour l'ABR.

Quarante patients ont donc été inclus, 16 hommes pour 24 femmes, tous non-fumeurs, et avec un âge médian de 25 ans. Ces 40 patients ont été répartis aléatoirement en 2 groupes de taille égale (n=20), l'un recevant la thérapie par PBM (groupe expérimental), l'autre un placebo (groupe contrôle).

Avant le traitement, les patients inclus ont reçu pour consigne de ne prendre aucune médication topique ou systémique pendant toute la durée de l'étude (3 jours). Le groupe expérimental a été traité par laser GaAlAs (diode) 809nm, à 60mW, en mode pulsé et en contact avec la lésion, à 1800Hz, et pendant une durée de 80s par session, soit une dose de 6,3J/cm<sup>2</sup>. Cette procédure a été répétée 3 fois au total, avec 24h d'intervalle entre chaque irradiation. Les patients du groupe placebo ont reçu un traitement identique mais avec un laser sans puissance. Les patients ont dû évaluer leur douleur avant et après traitement (de J0 à J3) au moyen d'une EVA de 100mm. Ils ont indiqué leur ressenti et leurs difficultés pour boire, manger ou se brosser les dents en répondant à un questionnaire avec échelles (difficulté : aucune, légères, modérées, sévères).

Les 40 patients inclus sont arrivés au bout de l'étude, sans reporter d'effets indésirables. Dans le groupe laser, la douleur à J2 était moins importante comparée à celle avant traitement à J0 (31,5 vs 84,7), et aussi comparée au groupe placebo (76,1 vs 81,7, p<0,0001). Au début de l'étude, tous les participants ont évalué leurs difficultés à manger comme sévères ou modérées. Dans le groupe laser, les difficultés à s'alimenter et à se brosser les dents étaient moins importantes que dans le groupe placebo à tous les jours de contrôle (p<0,0001).

Les auteurs ont conclu que la PBM avait un effet antalgique supérieur au placebo sur l'ABR mineure. La PBM réduisait également plus efficacement que le placebo les difficultés fonctionnelles (alimentation, brossage) générées par ces lésions.

Une étude publiée la même année, et conduite par **Lalabonova et al.** (56) a testé l'efficacité de la thérapie par PBM sur l'ABR.

Le seul critère d'inclusion explicite était de présenter des antécédents d'ABR. Les critères d'exclusion étaient de présenter une leucoplasie ou un processus prolifératif de la muqueuse orale.

Cent quatre-vingt patients ont été inclus dans l'étude, avec 31 hommes pour 149 femmes, et un âge moyen de 43,01 ans. Ces patients ont été aléatoirement répartis en deux groupes de taille égale (n=90), l'un destiné à recevoir la thérapie laser, l'autre un traitement médicamenteux. Les auteurs ont étudié l'évolution des 3 paramètres suivants : intensité de la douleur (au moyen d'une EVA), l'érythème (présence/absence/réduction de l'érythème), et l'épithélialisation (absence/début/fin de l'épithélialisation), évalués aux jours 1, 2, 3 et 5.

Le 1<sup>er</sup> groupe a reçu une thérapie par laser SIX TS diode 658nm, utilisé en mode continu, et sans contact avec la lésion (avec un angle oblique) et une aire d'irradiation de 0,5cm<sup>2</sup> comprenant à la fois l'aphte et la muqueuse adjacente. La puissance était de 27mW, à 5,8Hz, pendant 1,14min, soit une dose de 2J/cm<sup>2</sup>. Les sessions quotidiennes ont été poursuivies jusqu'à disparition totale des symptômes. Le 2<sup>ème</sup> groupe a reçu l'application topique de Granofurin et solcoseryl deux fois par jour également jusqu'à disparition des symptômes.

Dans le groupe laser, la douleur a disparu plus rapidement après traitement comparé au groupe médicament (p<0,01). La cicatrisation, la disparition de l'érythème, mais aussi la réépithélialisation était également plus rapide dans le groupe laser que dans le groupe médicament.

Les auteurs ont conclu que la thérapie par PBM aux paramètres employés dans l'étude avait une efficacité supérieure par rapport à l'application de granofurin et de solcoseryl, sur les différents paramètres analysés.

Dans une étude publiée en 2016, **Jijin et al.** (57) ont comparé les effets de deux traitements différents (laser AMD 810nm et médicament) chez des patients atteints d'ABR mineure.

Les critères d'inclusion étaient de présenter des antécédents d'ABR mineure douloureuse, avec au minimum 3 épisodes annuels, et sans maladies systémiques en lien avec l'ABR. L'étude incluait aussi les patients ayant reporté un épisode aigu d'aphte douloureux ayant duré plus de 3 jours. L'étude excluait les patients victimes de désordres gastro-intestinaux, qui étaient sous corticoïdes topiques, ou qui avaient appliqués des antiseptiques dans la zone de traitement 2 semaines avant l'étude, les patients présentant des lésions autres que ABR, les femmes enceintes ou allaitantes, les patients hypersensibles aux médicaments, en cours de traitement ODF, les patients fumeurs ou buvant de l'alcool de manière régulière, sous AINS ou stéroïdes systémiques 24h avant l'étude. Cinquante patients ont ainsi été inclus, 29 hommes et 21 femmes, d'âge compris entre 15 et 55 ans (âge médian non précisé). Avant traitement, tous les patients ont subi un interrogatoire suivi d'un examen clinique minutieux, avec également des examens sanguins complémentaires. Les participants ont été aléatoirement divisés en 2 groupes de taille égale (n=25), l'un recevant la thérapie laser (groupe expérimental), l'autre la thérapie médicamenteuse (groupe contrôle).

Un seul ulcère pour chaque patient avait été préalablement sélectionné et mesuré avant traitement. Le groupe laser a reçu une thérapie par laser diode AMD 810nm, à 0.1W, en mode non contact pour une durée de 30s, avec une dose de 6J/cm<sup>2</sup>. Le traitement a été étendu à une zone de 1mm en dehors de l'aire affectée. Ce processus comprenait pour chaque session 3 répétitions avec un intervalle de 2min à chaque fois, et un total de 3 sessions a été réalisé à J1, J3 et J5. Le groupe médication a dû appliquer via un applicateur une pâte orale à base d'Amlexanox 5 %, au contact des aphtes, 4 fois par jour (après chaque repas et avant le coucher), pendant 7 jours. Ils avaient pour consigne de ne pas boire pendant l'heure suivant l'application. Les paramètres score de douleur et taille de la lésion ont été enregistrés J1, J3 et J7 post-traitement.

Dans le groupe laser, la douleur était significativement moins importante à J3 (4,16) et à J7 (1,80) comparé à J1 (3,00). Dans ce même groupe la taille de l'aphte était aussi significativement diminuée à J3 (3,00) et à J7 (1,56) comparé à J1 (3,88). A J3 La douleur était significativement moins importante groupe laser comparé au groupe médicament (4,16 vs 5,20). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant la réduction de taille de l'aphte. Les auteurs ont conclu que la PBM et l'Amlexanox constituaient des thérapies efficaces de l'ABR mineure avec une diminution de la douleur et de la taille de l'aphte à J3 et J7. La PBM semblait plus efficace que l'Amlexanox à J3 pour la diminution de la douleur.

Les auteurs ont conclu que la PBM et l'Amlexanox constituaient des thérapies efficaces pour l'ABR mineure avec notamment une efficacité supérieure à l'Amlexanox pour réduire la douleur à J3.

Toujours en 2016, **Nasry et al.** (58) ont comparé l'efficacité de 3 modalités de traitement dans la prise en charge de la PBM (une préparation à base de plantes, un traitement médicamenteux, un traitement par PBM) et d'un placebo.

Les critères d'inclusion de l'étude étaient de présenter des antécédents d'ABR avec au minimum 2 épisodes confirmés et de n'avoir entamé aucun traitement de l'ABR dans les 3 à 6 mois précédant l'étude. Les critères d'exclusion étaient d'être atteint d'une maladie systémique prédisposant à l'ABR, d'être enceinte, d'être fumeur, de présenter une pathologie inflammatoire ou allergique, des

désordres psychologiques, un aphte en bouche datant de plus de 96h, ou d'avoir reçu un quelconque traitement dans le mois précédant l'étude.

Soixante patients ont été inclus, avec des âges compris entre 19 et 40 ans, avec un âge médian de 28,5ans. Les 60 patients ont été répartis aléatoirement en 4 groupes de tailles égales (n=15) : un groupe recevant la préparation herbale, l'autre la thérapie médicamenteuse, l'autre la thérapie laser et le dernier un placebo.

Les deux premiers groupes ont reçu une préparation à base de combinaison de plantes : A&L (Acacia nilotica et Licorice) pour le groupe 1, et des comprimés adhésifs oraux à base d'Amlexanox 2mg pour le groupe 2. Le groupe 3 a été traité par laser diode 970nm, en mode continu à 0,8W pendant 30 à 45s (un maximum de 4 répétitions soit 180s) avec une dose de 5J/cm<sup>2</sup>, à une distance de 5-8mm de la lésion. Le quatrième groupe était le groupe contrôle et a reçu un patch adhésif dépourvu d'effets en guise de placebo. Les patients des groupes I, II et IV avaient pour consigne d'appliquer le médicament reçu sur la lésion, après séchage de celle-ci par un petit embout de coton stérile, et ne pas manger pendant au moins 30 min après application. La durée était de 5 jours pour les 3 traitements médicamenteux. Tous les patients devaient éviter l'usage de tout autre médicament pour une durée de 5 jours suivant le traitement. Les scores de douleur et la taille des aphtes ont été évalués J0, J2 et J5 à l'aide respectivement d'une EVA et d'une mesure par sonde parodontale calibrée.

Dans le groupe laser, la douleur était moins importante à J2 et à J5, comparée aux groupes amlexanox, A&L et placebo. La diminution de la taille de l'aphte était également plus importante dans le groupe laser comparé à ces mêmes groupes.

Les auteurs ont conclu que toutes les modalités de traitement se sont avérées plus efficaces dans la réduction de la douleur et la diminution de la taille de l'aphte que le placebo.

L'étude d'**Hazeem et al.** (59) en 2017 cherchait à évaluer les effets de la PBM sur l'ABR à la fois sur la douleur et la durée des lésions.

Les critères d'inclusion étaient de présenter au minimum 2 aphtes mineurs douloureux en bouche. L'étude excluait : les participants de moins de 16 ans, les fumeurs, les patients déjà sous médication topique pour l'ABR, et les patients atteints de pathologies systémiques.

Au total 32 patients ont été inclus (aucune précision n'est apportée concernant l'âge moyen et la répartition par sexe des participants). L'étude était en « split mouth » avec une répartition aléatoire des 64 lésions au total soit 2 groupes de 32 patients.

Les scores initiaux de douleur ont été enregistrés à l'aide d'une EVA au 1<sup>er</sup> jour de traitement, ainsi que lors des visites de contrôle toutes les 24h jusqu'à disparition totale des aphtes. Le protocole consistait en l'application d'un laser diode 940nm, en mode non-contact pendant 30-40s, mode pulsé, avec une énergie totale de 150-200J. Le groupe contrôle (composé des mêmes patients) n'avait reçu aucun traitement.

Dans le groupe laser, la douleur a significativement diminué immédiatement après traitement comparé à avant traitement, et comparé également au groupe contrôle. La cicatrisation dans le groupe laser était aussi plus rapide comparé au groupe contrôle (durée des lésions 6,65 jours vs 10,28 jours).

Les auteurs ont conclu qu'une session unique de PBM par laser diode était plus efficace qu'un placebo pour diminuer la douleur et pour accélérer la cicatrisation des lésions liées à l'ABR.

La même année, **Yilmaz et al.** (60) ont testé l'efficacité d'un laser Erbium (Er,Cr:YSGG) sur l'ABR en le comparant à un placebo.

Les critères d'inclusion de l'étude étaient les suivants : la présence 2 aphtes mineurs en bouche, d'une taille comprise entre 4 et 10mm, datant de moins de 72h, présents sur la muqueuse buccale ou labiale non-kératinisée. Les critères d'exclusion étaient les suivants : présence d'une pathologie systémique prédisposant à l'ABR, de lésions herpétiques, d'ulcères traumatiques ou en lien avec des médicaments ou d'un traitement local ou systémique pour l'ABR.

L'étude en split mouth a ainsi réunit 40 patients, 26 hommes pour 16 femmes, avec un âge compris entre 18 et 58 ans, et un âge médian de 26 ans. Sur les 80 lésions, 40 ont été attribuées aléatoirement au groupe traité par laser, les 40 autres servaient de lésions placebo. Les patients ont reçu pour consigne de ne prendre aucune médication ni topique ni systémique, de J0 à J7.

Le groupe expérimental a reçu l'application d'un laser Er,Cr:YSGG, à 0,25W, 20kHz, pendant 20s, à une dose de 5J/cm<sup>2</sup>, à distance de la lésion. Le groupe contrôle a reçu la même thérapie mais avec le laser inactivé. Les scores de douleurs ont été enregistrés immédiatement, puis à 4 reprises (J1, J3, J7 et J10 après traitement) via une échelle EVA de 10cm. Le processus de cicatrisation (appelé Healing of RAS ou HRAS), a été évalué par une échelle en 4 points (1-4), allant de cicatrisation totale à cicatrisation inexistante en passant par modérée (>50%) et légère (<50%).

Tous les participants sont arrivés au bout de l'étude, et aucun effet secondaire n'a été relevé. Dans le groupe laser, la douleur était significativement diminuée à J1 (0,8+/- 0,6) par rapport à J0 (8,3+/- 2,1), (p<0,01). Dans le groupe placebo, aucune différence significative n'a été observée concernant la douleur entre J0 (8,1j+/-2,4) et J1 (7,4j+/-1,8). Dans le groupe laser, la cicatrisation était améliorée à tous les jours de contrôle, comparé à J0. Dans le groupe placebo, la douleur était diminuée et la cicatrisation accélérée comparé au groupe placebo à tous les jours de contrôle (p<0.01) excepté à J10. La cicatrisation était complète à J3 (HRAS = 1,2) pour le groupe laser contre J7 pour le groupe placebo (HRAS = 3,3 à J3 groupe placebo).

Les auteurs ont conclu que l'application du laser Er,Cr:YSGG était efficace pour réduire la douleur et accélérer le processus de cicatrisation des lésions induites par l'ABR.

En 2017 l'étude de **Zeini Jahromi et al.** (61) comparait les effets à la fois d'un laser basse puissance et d'un laser haute puissance sur le contrôle de la douleur et la cicatrisation de l'ABR.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : la présence d'un aphte mineur en bouche, datant de moins de 72h, ou de 2 aphtes mineurs proches et du même côté de la cavité buccale. Les critères d'exclusion étaient de présenter une maladie systémique grave, d'être enceinte ou d'allaiter, d'être en cours de traitement local ou systémique pour l'ABR depuis moins d'un mois.

Trente-six patients ont ainsi été inclus, dont 19 hommes et 26 femmes, l'âge médian n'était pas renseigné. Les patients ont été aléatoirement répartis en 3 groupes : le 1<sup>er</sup> groupe (n=14) a reçu un traitement par laser CO<sub>2</sub>, le 2<sup>ème</sup> groupe (n=12) par laser InGa1P diode, et le 3<sup>ème</sup> groupe (n=10) était le groupe placebo. Quatre patients (1 du groupe 1, et 3 du groupe 3) ne sont pas arrivés au bout de l'étude et ont donc été exclus.

L'ablation des lésions dans le groupe 1 s'est faite par laser CO<sub>2</sub> à 10 600nm, en mode continu, à 2W, pendant 5-10s, à une distance de 12,5mm de la lésion. Le deuxième groupe a été traité par laser diode 660nm, en mode pulsé, à 25mW, pendant 240s, soit 3J/cm<sup>2</sup>, en contact avec la lésion. Le groupe placebo a été traité par le même laser diode que le groupe 2 mais en mode inactivé. Aucun anesthésique n'a été utilisé (ni topique ni injecté) et le traitement n'a nécessité qu'une session. Les 3 groupes se sont vus proposer un suivi quotidien jusqu'à 15 jours post-traitement, étaient évalués : la douleur au contact et sans contact (à l'aide d'une EVA), ainsi que la cicatrisation de l'aphte (évaluée

par la réépithélialisation). Les patients ont enfin été interrogés sur l'impact fonctionnel des lésions sur les activités quotidiennes (parler, mâcher, se brosser les dents) à l'aide d'une échelle.

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les 3 groupes concernant la douleur spontanée avant et après traitement ( $p > 0,05$ ). Dans le groupe laser CO<sub>2</sub>, la réduction de la douleur (au contact) immédiatement après traitement était plus importante comparée aux deux autres groupes : 7,00±2,41 groupe laser CO<sub>2</sub>, contre 2,08±2,31 groupe diode et 1,40±1,77 groupe placebo. Le laser CO<sub>2</sub> était le laser le moins efficace en termes de disparition totale de la douleur avec une disparition totale à 5,07 jours groupe CO<sub>2</sub>, contre 3,00 jours groupe diode, et 1,10 groupe placebo. Les patients du groupe laser CO<sub>2</sub> éprouvaient une douleur d'une durée plus longue comparée aux deux autres groupes ( $p = 0,009$ ). Le groupe laser CO<sub>2</sub> était plus efficace dans la réduction des complications fonctionnelles (mâcher, parler, se brosser les dents) que le placebo (8,57±1,50 groupe CO<sub>2</sub>, contre 6,00±2,44 groupe placebo). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 3 groupes concernant la cicatrisation.

Les auteurs ont conclu que la thérapie par laser CO<sub>2</sub> réduisait plus efficacement que le laser diode et que le placebo les douleurs immédiatement après traitement mais que ces douleurs persistaient ensuite plus longtemps. Aucune des thérapies n'a permis de réduire significativement le temps de cicatrisation.

**Rocca et al.** (62) en 2018, ont comparé dans une même étude 4 lasers dans le traitement de l'ABR. Le critère d'inclusion était le suivant : la présence d'un seul aphte mineur en bouche. L'étude excluait : les femmes allaitantes, les patients atteints de maladie systémiques graves, les patients en cours de traitement local ou systémique pour l'ABR datant de moins de 1 mois avant l'étude.

Au total 60 patients ont été inclus, 24 hommes et 36 femmes, âgés de 25 à 46 ans, et répartis aléatoirement en 4 groupes de tailles égales ( $n = 15$ ). Les patients ont reçu pour consigne de ne prendre aucun traitement médicamenteux de J0 à J7.

Le groupe 1 a été traité par laser Er:YAG 2940nm, en mode pulsé, à 50mJ, pendant 60s, avec une dose de 76,43J/cm<sup>2</sup>, à 10mm de la lésion. Le groupe 2 a été traité par laser diode 635nm en mode continu à 0,2W pendant 3x 30s, avec une dose de 36J/cm<sup>2</sup>, à 8mm de la lésion. Le groupe 3 a été traité par laser diode 808nm en mode continu à 1,5W pendant 60s, avec une dose de 50J/cm<sup>2</sup>, à 15mm de la lésion. Enfin le groupe 4 a reçu un traitement par laser diode 450nm en mode continu à 0,5W pendant 60s, avec une dose de 17J/cm<sup>2</sup>, à 10mm de la lésion. Aucun contrôle par placebo n'a été effectué. Seul le paramètre douleur était investigué et enregistré avant traitement, pendant, immédiatement après, à J3 et J7 et à l'aide d'une EVA.

Aucune complication ni aucun effet secondaire n'ont été relevés. Dans le groupe laser Er:YAG, la douleur avait significativement diminué immédiatement après traitement comparé à avant ( $p < 0,0001$ ), mais la douleur à J3 était presque identique à celle de J0. Dans les groupes diode 808nm et diode 450nm, la douleur a diminué à J1 et jusqu'à J7, comparé à J0, mais aucune différence significative n'a été relevée entre les deux paramétrages laser. Dans le groupe diode 635nm, la douleur était significativement moins importante à la fois pendant le traitement, mais aussi immédiatement après, à J3 et à J7, comparé à J0 ( $p < 0,0001$ ). Tous les lasers diode ont montré une plus grande diminution de la douleur comparé au groupe Er:YAG ( $p < 0,0001$ ) à J3 et J7.

Les auteurs ont conclu que tous les lasers ont eu un effet positif sur la diminution de la douleur liée à l'ABR, mais que le laser diode 635nm montrait les meilleurs résultats dans la durée.

En 2019, **Soliman et al.** (63) ont évalué l'efficacité d'un laser diode comparé à un placebo dans le soulagement de la douleur et l'amélioration de la cicatrisation dans le cadre de l'ABR.

Les critères d'inclusion étaient : d'être âgé de 20 à 40 ans, de présenter un aphte mineur en bouche datant de moins de 48h, et de n'avoir reçu aucun traitement dans le mois précédent. L'étude excluait les patients avec des pathologies physiologiques ou mentales, sous anticoagulants, anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs, les femmes enceintes ou ménopausées et les patients fumeurs.

L'étude a ainsi inclus 20 patients, 13 hommes et 7 femmes, avec un âge compris entre 21 et 40 ans, d'âge médian 29 ans. Ces patients ont été répartis aléatoirement en 2 groupes de tailles égales (n=10).

Le 1<sup>er</sup> groupe a été traité par laser diode 660nm, à 100-130W/cm<sup>2</sup>, soit une dose de 4J/cm<sup>2</sup>, pendant 40 s par spot, lors de plusieurs spots. L'autre groupe (groupe contrôle) avait pour consigne d'utiliser un bain de bouche à base de bicarbonate de sodium à diluer dans l'eau 4 fois par jour jusqu'à disparition des lésions en guise de placebo. 2 critères ont été évalués lors de cette étude : la douleur (évaluée via une EVA), et la taille de la lésion, évaluée J1, J4 et J6 à l'aide d'une sonde parodontale.

Dans le groupe laser, la douleur était statistiquement moins importante après traitement comparé à avant traitement, et comparé au groupe placebo (p<0,0001). Dans le groupe laser la taille de la lésion était significativement moins importante à J4 et J6, comparé au groupe placebo (p=0,002). La cicatrisation était également plus rapide comparé au groupe placebo (p<0,0001). A J6, la cicatrisation était complète chez 88,9% du groupe laser contre 10% du groupe placebo.

Les auteurs ont conclu que le laser diode aux paramètres utilisés dans l'étude semblait être une alternative efficace dans la réduction de la douleur, de la taille de la lésion et du temps de cicatrisation des lésions liées à l'ABR.

En 2020, **Bardellini et al.** (64) ont réalisé une étude originale puisque c'est la seule sélectionnée qui incluait exclusivement des enfants. Leur objectif était de tester l'effet d'un laser diode 645nm sur des enfants atteints d'ABR mineure.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : présenter un aphte mineur en bouche, d'une taille inférieure à 10mm, situé sur la muqueuse non kératinisée, guérissant habituellement en 7-10j avec des poussées tous les 1-4 mois. Les critères d'exclusion étaient : l'existence d'une pathologie chronique ou la prise de médicaments (antibiotiques, antifongiques, corticostéroïdes, thérapies hormonales).

Soixante patients ont ainsi été inclus, dont 23 garçons et 37 filles, âgés de 5 à 12 ans, avec un âge médian de 8 ans. Ces patients ont été aléatoirement divisés en deux groupes de taille égale (n=30), le groupe 1 (expérimental) recevant la thérapie laser, le groupe 2 étant le groupe placebo. Les patients et leurs parents avaient reçu pour consigne de ne prendre aucune médication topique ou systémique du jour 0 au J7 de l'étude.

Le premier groupe a reçu une thérapie démarrant J1, avec un laser diode à 645nm, en mode continu, à une puissance de 100mW, et une dose de 10J/cm<sup>2</sup>, pendant 30s/cm<sup>2</sup>. Les séances étaient réparties sur 3 jours consécutifs. Le deuxième groupe s'est vu proposer exactement les mêmes modalités de traitement avec le laser en mode inactivé, qui produisait le même son, et dont les paramètres à l'écran étaient visibles. Les paramètres étudiés étaient la douleur et le diamètre de la lésion, enregistrés immédiatement avant traitement à J0, à J1, J4, J7 et J10. La taille de l'aphte était évaluée par sonde parodontale en mesurant son diamètre, la douleur par une EVA. Enfin les parents des patients testés devaient remplir un questionnaire de satisfaction concernant la thérapie engagée lors de l'étude, avec une échelle de réponse allant de 1 (non satisfaits) à 5 (très satisfaits).

Dans le groupe laser, la taille de l'aphte a significativement diminué après traitement comparé à avant traitement, mais aussi comparé au groupe placebo. La douleur était aussi significativement moins importante à J4 et J7 comparé au groupe placebo. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes qui ont tous répondu « satisfaits » ou « très satisfaits » en ce qui concerne l'acceptation de la procédure, et « acceptable » ou « sans problème » concernant l'inconfort engendré par les multiples rendez-vous nécessaires au traitement.

Les auteurs ont conclu que la thérapie par laser diode 645nm était une bonne option thérapeutique pour les enfants souffrant d'ABR mineure.

Toujours en 2020, l'étude de **Huo et al.** (65) a cherché à comparer les effets d'un laser diode à ceux d'une thérapie médicamenteuse conventionnelle dans le cadre du traitement de l'ABR.

Les critères d'inclusion étaient de présenter un seul aphte mineur en bouche, inférieur à 10 mm, datant de moins de 72h, et entraînant des douleurs gradées EVA 3 minimum avant l'étude. Etaient exclus les patients présentant des maladies systémiques prédisposant à l'ABR, les femmes enceintes ou allaitant, les patients en cours de traitement ODF, les patients sous traitement systémique datant de moins de 1 mois avant l'étude, ou local datant de moins d'une semaine, et enfin les patients fumeurs ou buvant de l'alcool de manière régulière.

Cinquante six patients ont ainsi été inclus, 17 hommes et 34 femmes, répartis aléatoirement en deux groupes de tailles égales (n=28). Le groupe 1 a été traité par thérapie laser (groupe expérimental), le groupe 2 par médicament (groupe contrôle). Les patients avaient pour consigne de ne prendre aucune autre médication qu'elle soit topique ou systémique durant toute la durée de l'étude.

Le groupe 1 a été traité avec un laser diode à une longueur d'onde de 810nm, avec une puissance de 1W, à distance de la lésion (10mm), lors de 3 applications de 20s chacune, espacées de 10s, pour une fluence totale de 12,9 J/cm<sup>2</sup>. Cette procédure a été répétée quotidiennement pendant 3 jours continus. Le groupe 2 a été traité par une pâte d'application topique de Triamcinolone acétonide 0,1 %, 3 fois par jour jusqu'à cicatrisation de l'aphte. Les paramètres étudiés étaient l'intensité de la douleur à la fois spontanée (sans stimuli externe) et fonctionnelle (pendant la mastication, le fait de boire ou de manger), évaluée via une EVA, et la cicatrisation, évaluée selon la ré-épithélialisation de la lésion. Ces paramètres ont été enregistrés avant traitement, immédiatement après la 1ère session, ainsi qu'aux jours 1, 3 et 7.

Aucune complication ni aucun effet secondaire n'a été notifié dans le groupe laser. Un patient a manqué la visite de contrôle à J2, et 2 patients n'ont pu être recontactés après traitement. Dans le groupe médicament, un patient a volontairement arrêté le traitement en raison de nausées, et un autre n'a pu être recontacté. Sur les 51 patients restants, 25 ont terminé leur traitement dans le groupe laser et 26 dans le groupe médicament. Dans le groupe laser, la douleur spontanée était significativement moins importante à J1 et à J3 comparé au groupe médicament (p<0,01), mais pas J7 (ns). La douleur fonctionnelle était aussi moins importante groupe laser comparé au groupe médicament à J3 et J7, mais pas à J1 (ns). Dans le groupe laser, la cicatrisation tendait aussi à être plus rapide : cicatrisation complète à 6,6 jours pour le groupe laser contre 7,7 jours pour le groupe médicament (ns).

Les auteurs ont conclu que la thérapie par laser diode 810nm avait de meilleurs effets que le triamcinolone acétonide 0,1 % sur le soulagement de la douleur des lésions d'ABR. En revanche, aucune amélioration significative n'a été mise en évidence concernant la cicatrisation.

Enfin l'étude la plus récente était celle de **Seyyedi et al.** (66), publiée en décembre 2020 qui analysait les effets d'un laser CO<sub>2</sub> utilisé avec deux modes différents sur l'ABR mineure.

Les critères d'inclusion étaient de présenter un aphte mineur en bouche, inférieur à 10 mm, et datant de moins de 72h. L'étude excluait les patients âgés de moins de 12 ans, les patients souffrant de pathologie systémique, les femmes enceintes, les aphtes atypiques ou les suspicions d'ABR secondaire, les patients ayant déjà engagé un traitement topique de l'aphte en cours, ou ayant reçu un traitement systémique de l'ABR datant de moins de 3 mois. Par ailleurs les patients ne devaient pas prendre d'antalgique avant, pendant, et 4 jours après l'étude.

Quinze patients ont ainsi été inclus, 2 hommes et 13 femmes, avec des âges compris entre 17 et 60 ans, et un âge moyen de 34 ans. Avant traitement, tous les patients ont subi un interrogatoire concernant leur maladie, un examen clinique et des tests sanguins ont été réalisés. Les 15 patients ont été aléatoirement répartis en 3 groupes de tailles égales (n=5), les deux premiers groupes ont été traités par thérapie laser CO<sub>2</sub>, l'un en mode continu (groupe 1), l'autre en mode pulsé (groupe 2), et le groupe 3 a reçu un traitement médicamenteux.

Pour tous les patients laser : une couche de 3mm de gel transparent avec une haute teneur en eau (87,5%), et sans propriété anesthésiante a d'abord été mise en place. Les patients du groupe 1 ont été traités par laser CO<sub>2</sub> en mode continu, 10 600nm, à 1W, pendant 5-10s. Les patients du groupe 2 par le même laser CO<sub>2</sub> mais en mode pulsé, 10 600nm, à 261W, avec une pulsation de 180 microsecondes, et un intervalle entre chaque pulsation de 40 millisecondes. Les patients du groupe 3 ont reçu une pommade de Triamcinolone acétonide 0,1 % à appliquer sur l'aphte en utilisant chaque jour un nouvel applicateur spécifique, 4 fois par jours (après chaque repas et avant le coucher). Les scores de douleur ont été enregistrés à l'aide d'une EVA avant, immédiatement après traitement, à 12h, 24h, 48h et 72h. La taille de la lésion a été mesurée par une sonde parodontale millimétrée avant et après traitement.

Tous les participants sont arrivés au bout de l'étude. Dans tous les groupes, la douleur avait significativement diminué entre J0 et 12h après traitement, et à tous les jours de contrôle. Dans les groupes laser CO<sub>2</sub>, la douleur avait tendance à être inférieure à celle du groupe médicament à tous les jours de contrôle comparé (ns), sans supériorité de l'un des deux modes (pulsé ou continu). Aucune différence significative n'avait été mise en évidence entre les 3 groupes comparés, concernant la taille de l'aphte.

Les auteurs ont conclu que la thérapie par laser CO<sub>2</sub> en mode pulsé ou continu pouvait être utilisée pour soulager la douleur des patients atteints d'ABR mineure.

## 6. Discussion

Les résultats présentés ci-dessus vont maintenant être discutés à travers plusieurs axes de d'analyse : la validité interne des études sera d'abord évaluée, puis seront examinés les caractéristiques des populations d'étude, les différents protocoles d'expérimentation et les critères d'évaluation thérapeutique. Une synthèse permettra ensuite de répondre aux objectifs de cette analyse systématique de la littérature.

### Validité interne des études incluses

La validité interne d'une étude désigne la qualité méthodologique de celle-ci, elle comporte notamment la recherche de risque de biais ou erreurs systématiques, (67) et permet d'évaluer la force de preuve des résultats de cette étude. Les caractéristiques de validité interne des études sont résumées dans le Tableau XII.

Sur les 19 études incluses, 2 (51,59) ne font état d'aucun processus de randomisation dans leur énoncé, parmi les autres, 10 sont randomisées mais ne précisent pas la méthode utilisée (34,50,52–54,56–58,62,63), et 7 sont randomisées : par « pile ou face » (55,60), ou par blocs de randomisation informatisé (49,61,64–66). Concernant le secret d'attribution (connaissance de la répartition des patients dans l'un des deux groupes), seule l'étude de Seyyedi et al. (66) fait état d'une randomisation centralisée, garantissant la confidentialité de l'assignation des groupes.

Un essai clinique est en insu ou en « simple aveugle » quand les sujets reçoivent le traitement expérimental ou le placebo, sans avoir connaissance du traitement reçu. Si les investigateurs ou toute personne qui collecte les données n'ont pas non plus connaissance du traitement reçu, l'étude est alors qualifiée de « double aveugle ».

Ici cette notion d'insu est par principe impossible à mettre en œuvre pour les patients dans les études comparant plusieurs méthodes de traitement très différentes : c'est le cas des études comparant la thérapie laser par PBM avec une thérapie médicamenteuse (49,51,56–58,65,66) (55,57,62–64,71,72), où les patients sont nécessairement au courant de la thérapie reçue. C'est également le cas des études n'utilisant aucun placebo : avec soit une absence de traitement pour le groupe contrôle (59), soit utilisant un placebo sans caractéristiques communes avec le traitement testé (comme c'est le cas avec le bain de bouche administré au groupe contrôle dans l'étude de Soliman et al. (63)). La thérapie étudiée ici étant le laser, l'investigateur est celui qui manipule le dispositif et ne peut donc en aucun cas être dans l'ignorance du traitement administré.

L'étude était considérée comme en « simple aveugle », si les patients du groupe contrôle étaient dans l'ignorance du traitement reçu, et recevait une séquence de soins identique, mais avec un laser inactivé, (34,50,53,60). L'étude était en « double aveugle », si une tierce personne collectait les données cliniques dans l'ignorance du traitement administré (52,54,55,61,64,66).

Quatre études (51,61,62,65) précisaient avoir exclu des résultats statistiques des patients initialement inclus dans l'étude, soit à cause d'un arrêt de traitement spontané par le patient, soit faute de parvenir à les recontacter pour les rendez-vous de contrôle post-traitement. L'exclusion de ces patients a donc été la source d'une perte de puissance pour ces études, avec moins de données patients prises en compte dans les résultats finaux.

## Caractéristiques des populations étudiées :

Pour en comparer les résultats, les différentes études doivent avoir des populations similaires. Les caractéristiques des populations retrouvées lors des essais cliniques sont donc importantes pour déterminer la force de l'analyse. Ces caractéristiques concernent l'effectif inclus, les critères d'inclusion et d'exclusion, mais aussi la prise en compte des facteurs de risque de l'ABR.

### ✓ *Effectifs et critères d'inclusion*

Notre analyse systématique de la littérature regroupe au total les données de 778 patients, dont 495 qui ont bénéficié de la thérapie laser. Pour chaque étude incluse, les **effectifs** étaient variables, avec des populations comprenant 10 à 180 patients.

Le critère d'inclusion principal de l'ensemble des études était la présence en bouche d'un ou de plusieurs aphtes (selon le schéma expérimental de l'étude). L'aphte devait dater de moins de 72h car la cicatrisation spontanée des aphtes intervient pour 69,2% des patients dans un délai de 1-7 jours (51).

Dix-sept études (34,50–55,57–66) se sont concentrées exclusivement sur l'ABR mineure (par exclusion des ABR dites majeures et miliaires), et l'ont clairement fait apparaître dans leurs critères d'inclusion : « antécédents d'ABR mineure », « épisodes d'ABR mineure » ou encore « aphte mineur en bouche ».

L'étude de Tezel et al (49) a inclus des patients qui présentaient majoritairement des aphtes mineurs, mais le descriptif de l'étude faisait aussi mention de 3 aphtes majeurs. Seule l'étude de Lalabonova et al. (56) ne renseignait pas cette donnée de manière claire, ce qui laisse planer un doute sur la comparabilité des lésions traitées ici.

Bien que les formes mineures représentent 80 % des aphtoses (9), il est regrettable que les formes majeures (encore plus invalidantes que les formes mineures) n'aient globalement pas été traitées ici. En effet le laser pourrait être particulièrement intéressant dans les ABR majeures puisqu'elles nécessitent plus fréquemment un traitement systémique médicamenteux qui expose les patients à des effets indésirables connus.

### ✓ *Critères d'exclusion*

Dix études ont renseigné l'intervalle d'**âge** des patients inclus, avec des extrêmes de 5 ans pour le plus jeune patient à 60 ans pour le plus âgé. 11 études ont renseigné l'âge médian des patients inclus, avec des extrêmes de 8 à 43.01 ans. A noter que 8 études excluaient les personnes jeunes, avec les critères d'exclusion suivants : < 10 ans exclus pour (55), < 12 ans exclus pour (50,52,66), <15 ans exclus pour (57), <16 ans exclus pour (59), <18 ans exclus pour (54), et <20 ans exclus pour (63). Au contraire l'étude de Lalabonova et al. (56) était la seule à se focaliser uniquement sur les enfants, avec des patients âgés de 5 à 12 ans. Les études se sont donc toutes concentrées sur des patients plutôt jeunes (d'âge inférieur à 50 ans), ce qui correspond à la population cible de l'ABR (située entre 10 et 30 ans) (3). Néanmoins il paraît étonnant que 8 études aient exclu d'office la tranche d'âge de la population connue pour être la plus touchée par la maladie, sachant que l'ABR représente 40% des ulcérations chroniques chez l'enfant (contre 25 % chez l'adulte), et que le pic d'apparition de la maladie est généralement situé entre 5 et 19 ans (7). Selon Bardellini et al (64), les lésions aphteuses sont particulièrement handicapantes pour les enfants par nature, et susceptibles d'interférer avec les activités quotidiennes comme le fait de manger, d'avaler ou de parler. Ils ajoutent que les enfants sont plus à-même de faire des sur-infections, d'hyper-saliver, de souffrir d'un manque d'appétit, de fatigue, de difficultés de concentration et de nervosité. Pour autant, aucune étude ne se justifie de l'exclusion des enfants dans ses critères.

Il est possible d'imaginer que l'inclusion d'enfants dans les essais cliniques est plus complexe d'un point de vue légal, que les multiples rendez-vous de contrôle sont incompatibles avec un emploi du temps scolaire, ou encore que le critère d'évaluation de la douleur, déjà subjectif, est moins représentatif chez les enfants.

Par ailleurs la très grande majorité des études excluait les patients **en cours de traitement de l'aphte** (par corticoïdes ou anti-inflammatoires), ou sous médication systémique 1 mois avant l'étude, ou topique 1 semaine avant l'étude dans le cadre d'un traitement de l'ulcère buccal. Cela a permis d'obtenir des résultats liés exclusivement à l'application laser, en s'affranchissant des potentiels effets des thérapies médicamenteuses entamées pour l'aphte.

Parmi les autres critères d'exclusion, sont fréquemment retrouvés les **femmes enceintes** (11 études (50–54,57,58,61,63,65,66)) et le **tabagisme actif** (6 études (54,57–59,63,65)). En effet, les hormones féminines sont connues pour être des facteurs prédisposants à l'ABR : les femmes enceintes et les femmes en cours de traitement contraceptif sont moins touchées par la maladie, quant au contraire les femmes ménopausées paraissent plus touchées (68). La littérature a aussi montré que la prévalence de l'ABR était significativement moins importante chez les patients fumeurs (69) le tabac, (et en particulier la nicotine) serait un facteur protecteur de l'ABR.

Trois études (51,57,65) ont exclu les **patients en cours de traitement orthodontique**. Les dispositifs orthodontiques constitueraient un facteur traumatique local favorisant de l'apparition d'aphtes.

Il est regrettable que les **autres facteurs prédisposants** connus de l'ABR idiopathique, soient peu évoqués dans les différentes études. Seuls de Souza et al. (51) ont précisé après interrogatoire du patient les « facteurs déclenchants » des poussées d'aphtes dans leur population. Le stress était le facteur le plus rapporté, suivi de l'alimentation (sans précision sur le type exact d'aliment consommé), les traumatismes locaux (dont traitement ODF), et enfin les menstruations féminines évoquées précédemment.

Les patients présentant une **maladie systémique grave, une pathologie prédisposante à l'ABR** (maladies chroniques de l'intestin, maladie de Crohn entre autres) ou **sous traitement médicamenteux** au long cours sont presque systématiquement exclus. En effet, différentes maladies et prises médicamenteuses ont été identifiées comme pouvant provoquer une aphtose secondaire. Il était donc nécessaire d'exclure ces patients pour se concentrer uniquement sur l'aphtose dite idiopathique (ou primaire).

## Différents protocoles d'expérimentation

### ✓ Répartition des études selon le type de laser

Sur les 19 études sélectionnées certaines comparant l'effet de plusieurs lasers lors du même essai clinique ce qui explique qu'au total ont été testés : 14 lasers diode (34,51,56–59,61–65), 6 lasers CO<sub>2</sub> (50,52,54,61,66), 1 laser Nd-YAG (49) et 2 lasers de la famille des Erbium (60,62).

La répartition en terme de pourcentage des différents types de lasers employés dans les 19 études est représentée sous la forme d'un diagramme en Figure 18. 57% des études utilisaient un laser diode (en vert), 29% un laser CO<sub>2</sub> (bleu), 10% un laser Erbium (gris), et enfin 5% un laser Nd:YAG (jaune).

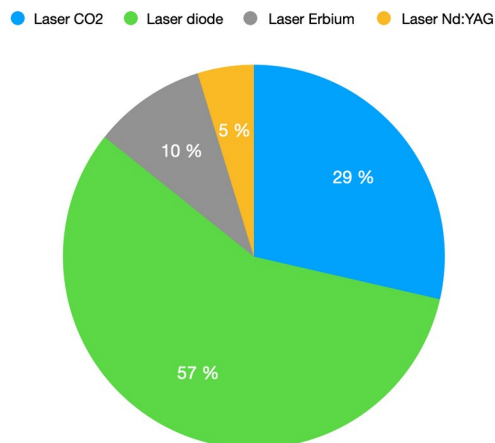


Figure 18 : Diagramme représentant le type de laser utilisé dans les études incluses

Concernant les **lasers diode**, 11 longueurs d'ondes différentes ont été testées, allant de 450 à 970nm, avec 3 études utilisant le laser à 810nm (34,57,65), et 2 à 660nm (61,63). La puissance en sortie de laser s'étendait de 25mW à 5W, l'irradiation était en mode continu pour 57,14%, en mode pulsé pour 21,43% et non précisé pour 21,43% des études. Le laser était mis au contact de la lésion dans 21,4% des cas, non précisé dans 14,3 % des cas, et non-contact pour 64,3% avec une distance entre l'embout du laser et la lésion variant de 2 à 10mm. Aucun gel anesthésiant n'a été placé au préalable. Les lasers diode dits « faible énergie » (ou *soft lasers*) sont les lasers classiquement utilisés en thérapie de PBM, ils visent à stimuler le métabolisme cellulaire.

Dans cette étude, tous les **lasers CO<sub>2</sub>** avaient une longueur d'onde de 10600nm, une émission en mode continu et sans contact, avec une distance comprise entre 5 et 12mm (majoritairement 5-6mm) avec la lésion. La puissance d'utilisation était comprise entre 0,5 et 261W selon les études, et toutes ont mis en place sur la zone traitée un gel à haute teneur en eau, dépourvu de propriété anesthésiante, et de 3 à 4mm d'épaisseur, avant application du laser. Depuis une quarantaine d'année les lasers CO<sub>2</sub> ont fait leur preuve dans le domaine chirurgical notamment pour leur pouvoir dans l'ablation, la coagulation, l'incision des tissus (52). Ce sont normalement des lasers « haute énergie » (ou *hard lasers*). Dans le cadre de cette étude, tous les lasers CO<sub>2</sub> utilisés l'ont été en mode non-ablatif et non-thermique, pour un effet similaire à celui de la PBM. Dans notre cas les aphtes douloureux en bouche sont irradiés à travers une fine couche de gel sans propriété anesthésique, mais avec une forte teneur en eau pour réduire l'absorption du faisceau par les tissus mous. L'irradiation finale, après passage à travers le gel est réduite à 2-5mW, ce qui correspond à la fourchette des lasers basse puissance « low level » (50). Les patients ressentent un soulagement immédiat de la douleur, la procédure est non douloureuse, et ne requiert aucune anesthésie préalable (à la différence de l'étude de Tezel et al avec le Nd:YAG qui anesthésie la zone au préalable). Cette technique récente a été appelée la *NACLT* « Non-thermal non Ablative CO<sub>2</sub> Laser Therapy », et permet d'utiliser le laser CO<sub>2</sub> comme un laser à basse intensité et ainsi d'obtenir les effets positifs de la PBM, sans destruction des tissus, brûlure ni érythème.

Deux types de lasers **Erbium** ont été utilisés par Yilmaz et al (60) et Rocca et al (62), respectivement : l'Er-YAG, à une longueur d'onde de 2940nm, et l'Er : YSGG à 2780nm, tous deux utilisés en mode pulsé, sans contact avec la lésion, et sans gel anesthésiant placé au préalable. Les lasers Erbium sont aussi des lasers dits « haute énergie ». Yilmaz expliquait dans son étude que le laser Er,Cr:YSGG avait été appliqué sans eau, pour éviter l'effet ablatif, mais qu'une fine couche de coagulation était observée en surface.

Rocca précisait lui aussi que dans son protocole, l'Er:YAG fonctionnait sans spray d'air ni d'eau et à des paramètres bas, pour éviter cet effet ablatif. L'effet recherché du laser sur la lésion d'ABR était donc différent selon les études.

L'étude de Tezel et al (49) était la seule à utiliser un laser **Nd-YAG**, à une longueur d'onde de 1064nm, avec une puissance de 2W, en mode pulsé, et au contact direct de la lésion après application d'un gel transparent anesthésiant. Le laser Nd:YAG utilisé par Tezel et al était également un laser haute énergie, d'effet photo-ablatif. L'auteur précisait d'ailleurs que « l'embout du laser avait été mis en contact de la lésion, jusqu'à ablation complète de la surface de l'épithélium », avec une coagulation obtenue rapidement (<5min). L'effet recherché était précisément décrit : « enlever autant de tissu nécrotique que possible, y compris le halo inflammatoire rouge ».

Pour un même type de laser, les paramètres de fonctionnement utilisés étaient donc extrêmement variables entre les études, et tous n'étaient pas systématiquement décrits : certaines ne précisait pas si le mode était continu ou pulsé, si l'embout du laser était mis au contact direct de la lésion ou à distance, et certaines études ne précisait pas la fluence (ou énergie délivrée par unité d'aire), permettant de déterminer la dose reçue. Pour une étude reproductible, l'intégralité de ces paramètres doit pourtant figurer dans la description du protocole, selon la *check-list* établie par Jenkins et al (70).

#### ✓ Répartition des études selon le type de contrôle

Les études incluses présentaient des objectifs de traitement différents, avec parfois plusieurs objectifs pour une même étude :

- Dix études cherchaient à tester les effets d'un laser donné sur l'ABR, en le comparant avec un placebo (34,50,52–55,60,61,63,64).
- Sept études mettaient en parallèle deux types de traitements différents (PBM et traitement médicamenteux) dans le but d'en comparer les effets sur l'ABR (49,51,56–58,65,66).
- Deux études cherchaient à comparer les effets de lasers différents pour une même indication d'ABR (61,62).
- Deux études testaient un même laser, mais en faisant varier l'un de ses paramètres (62,66).

Les résultats seront regroupés selon ces différents objectifs d'étude, et discutés ci-dessous.

#### Etudes **comparant la thérapie par PBM à un placebo**

Neuf études sur 10 utilisaient le même laser entre le groupe testé et le groupe contrôle. Le protocole était en tout point similaire, mais le laser était en mode inactivé donc sans réelle émission de radiation pour le groupe contrôle. Néanmoins seule l'étude de Lalabonova et al. (56) précisait que le laser, même inactivé, émettait le même son et l'écran affichait les mêmes paramètres qu'en mode activé, les autres études n'apportant aucune précision supplémentaire. L'étude de Soliman et al (63) proposait un placebo sous forme de bicarbonate de sodium, et l'étude de Nasry et al (58) un patch adhésif dépourvu de toute propriété pharmacologique. Il s'agit de placebos peu comparables avec le traitement laser testé, et pouvant hautement guider les patients sur leur appartenance à tel ou tel groupe. Pour ces dernières études, il est possible de supposer que les patients ayant reçu le placebo en étaient conscients, et que cela aurait pu affecter l'estimation de leur douleur.

Au sein des études **comparant la thérapie par PBM à un traitement médicamenteux**, les médicaments utilisés pouvaient varier:

Quatre études ont évalué l'utilisation d'une pommade de triamcinolone acétonide à 0.1 % (corticoïde local, exemple Omcilon A Orabase ®) à appliquer 3 fois par jour chez Tezel (49) et al et Huo et al (65), 4 fois par jour chez De Souza et al (51) et Seyyedi et al (66). La durée de traitement était le plus souvent d'une semaine, parfois « jusqu'à cicatrisation de la lésion » ce qui reste peu précis. Seules 2 études sur les 4 précisaient que l'application se faisait à l'aide d'un embout applicateur. Les 2 autres études ne donnaient aucune information, la dose à appliquer semble donc peu contrôlée. Une seule étude précise une application après les repas, en évitant de boire dans l'heure suivant l'application, les autres ne donnent pas d'informations supplémentaires. En France cette molécule est commercialisée sous le nom de Kenacort A® Orabase.

Deux études ont testé l'amlexanox à 5 % (agent topique aux propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunomodulatrices, exemple Lexanox ®) sous forme de pommade à appliquer 4 fois par jour pendant 5 à 7 jours selon les études. Les consignes étaient plus clairement énoncées (éviter de boire de 30min à 1h suivant l'application), et l'application mieux contrôlée (par embout applicateur systématiquement). La molécule est surtout commercialisée aux Etats-Unis et au Japon. Elle ne dispose que d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative en France.

L'étude de Lalabonova et al (56) testait elle, l'association de Granofurin® (anti-inflammatoire local non commercialisé en France) et de Solcoseryl® (produit dialysé issu du sang de veau utilisé pour son effet cicatrisant, non commercialisé en France), 2 fois par jour, jusqu'à disparition des lésions. Aucune consigne supplémentaire n'était apportée.

Enfin l'étude de Nasry et al. (58) était la seule à tester une préparation à base de plantes : l'acacia nilotica (ou gommier rouge qui est une espèce d'arbre) et la licorice (nom donné aux racines des espèces de glycyrrhiza ou réglisse). Ces plantes sont réputées selon l'auteur pour leurs propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires et utilisées sous forme d'extraits dans une crème adhésive concentrée à 2 %. Ici les consignes étaient de sécher d'abord la zone à traiter et d'éviter de boire dans les 30min suivant application, mais encore une fois la quantité exacte de produit n'est pas précisée. Ce type de préparation est beaucoup utilisé en Inde et en Afrique. Il ne fait l'objet d'aucune spécialité et n'est pas commercialisé en France.

Les deux traitements les plus utilisés étaient le triamcinolone acétonide et l'amlexanox. Ils font partie des traitements symptomatiques topiques, qui sont les traitements de première intention de l'ABR (7). Ils sont donc largement prescrits dans le cadre de l'ABR donc représentatifs de la thérapie conventionnelle, que reçoivent la majorité des patients actuellement. C'est la raison pour laquelle il est intéressant de comparer le laser à ces deux thérapies dites conventionnelles, les 2 autres thérapies employées semblent plus anecdotiques.

Après avoir étudié l'effet d'un laser donné par rapport à un placebo, et par rapport à un traitement de référence (pharmacologique dans le cas de l'ABR), il fallait ensuite s'intéresser au type de laser le plus approprié pour l'ABR, puis déterminer le meilleur paramétrage pour un laser donné.

#### Etudes **comparant les effets de lasers différents**

L'étude de Rocca et al (62) comparait des lasers diode (à différentes longueurs d'onde données), et un laser Erbium (Er:YAG) .

L'originalité de cette étude était de comparer un laser « basse énergie » classiquement utilisé en PBM : le laser diode, avec un laser « haute énergie » : le laser Erbium YAG.

Ce dernier a été détourné de son usage classique en coupant le spray d'air et d'eau, et à faible paramétrage, afin d'en faire un laser de PBM. L'intérêt était de savoir si ce laser modifié pouvait être au moins aussi efficace que le laser diode. Les auteurs ont conclu que le laser diode était plus efficace que le laser Erbium YAG en termes de diminution de la douleur.

L'étude de Zeini et al (61) comparait elle aussi deux lasers différents : un laser « basse énergie » : le laser diode InGAIP, et un laser « haute énergie » : le laser CO<sub>2</sub>, utilisé en mode non ablatif et non thermique, donc ici encore transformé en laser de PBM (ce point sera explicité par la suite). Cette fois le laser haute intensité se révèle plus efficace que le laser basse intensité sur le soulagement de la douleur immédiatement après traitement, mais moins efficace dans le temps.

Les récentes études de Rocca (62) et Seyyedi (66) comparaient les **effets d'un même laser en changeant l'un de ses paramètres**

Une très grande diversité est donc constatée à la fois dans les types de lasers utilisés, mais aussi dans les paramètres appliqués. Les objectifs diffèrent selon les études, et donc le mode de contrôle est également différent (placebo/autre laser/différentes pharmacothérapie). Tous ces éléments, ajoutés à un manque de clarté dans l'énoncé des traitements, notamment pharmacologiques rend difficile la comparabilité inter-études concernant le protocole appliqué.

### **Critères d'évaluation thérapeutique**

Les différentes études analysées évaluaient de manière générale l'effet de la PBM sur l'ABR sur la base de 2 critères : le soulagement de la douleur, et les effets sur la cicatrisation du ou des aphte(s).

#### **✓ Diminution de la douleur**

Selon la définition de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain IASP) la douleur est une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ». La notion de douleur fait partie intégrante du diagnostic d'ABR en 4 éléments proposé par Natah et al. En 2004 (71), au même titre que l'aspect clinique de la lésion, la récurrence ou encore le caractère spontané de la guérison. Il évoque une « hyperalgésie mécanique » avec une lésion douloureuse, exacerbée par le mouvement de la zone affectée par l'aphte. Par ailleurs le soulagement de la douleur est l'indication principale de la PBM, c'est pour cet effet analgésique que l'association américaine des denrées alimentaires et des médicaments (US Food and Drug Administration) a autorisé sa mise sur le marché et son utilisation clinique.

Il semblait donc primordial d'évaluer l'effet de la PBM sur ce critère principal de soulagement de la douleur, avec une évaluation à plusieurs niveaux : douleur spontanée (ressentie en l'absence de stimuli), ou fonctionnelle (douleur éprouvée lors des activités quotidiennes notamment la mastication, la déglutition ou l'hygiène bucco-dentaire). L'évolution de la douleur dans le temps a aussi été évalué, avec un enregistrement de la douleur immédiatement après traitement, mais aussi à distance, via des contrôles de visite réguliers s'étalant sur plusieurs jours. La guérison spontanée d'un aphte intervenant en moyenne dans les 15 jours.

Ainsi, 13 études ont évalué la douleur des patients immédiatement après traitement, 16 études se sont intéressées à l'évolution de cette douleur dans le temps, et 4 études ont investigué les implications fonctionnelles de cette douleur (gêne ressentie dans les activités quotidiennes).

L'intégralité des études a choisi un mode d'auto-évaluation de la douleur, par l'utilisation d'une échelle visuelle analogique (EVA), graduée selon les cas de 0 à 10cm ou 100mm, ou encore une échelle en 3 points. La douleur a un caractère subjectif, elle est donc difficilement comparable entre les patients, néanmoins le design en split mouth parfois utilisé permet de passer outre, en proposant que chaque patient soit son propre test, et puisse donc comparer son propre ressenti au niveau de la douleur. En revanche il est possible d'avoir des doutes sur la capacité objective des patients à discriminer la douleur émanant de lésions très proches en bouche, dans les cas où l'inclusion impliquait la présence simultanée de plusieurs aphtes en bouche.

### ✓ Cicatrisation de l'aphte

Le deuxième paramètre investigué était la cicatrisation de l'aphte. Elle a été évaluée en comparant l'aspect clinique de l'aphte lors de la consultation initiale et lors des contrôles réguliers. Trois études n'ont pas du tout investigué ce paramètre (50,55,62).

La cicatrisation d'une lésion ulcéreuse est un processus dynamique comprenant les 3 phases classiques de la cicatrisation d'une plaie qui sont : d'abord l'inflammation, puis la prolifération et enfin le remodelage des tissus.

Les critères d'évaluation de la cicatrisation divergeaient selon les études :

#### • Taille de la lésion

Dix études ont pris en compte la **taille** de la lésion (34,51,54,57-59,61,63,64,66) mesurée en tenant compte des diamètres les plus larges et les plus petits d'un aphte à l'aide d'une sonde parodontale ou d'une règle millimétrée (Figure 20). L'étude de Sattayut et al. (54) se démarquait en utilisant une grille millimétrée en plastique transparent. Cette grille était placée directement sur l'aphte, et les contours lésionnels y étaient reproduits (Figure 21). Cette méthode permettait de mesurer avec précision la surface de l'aphte.



Figure 19 : Mesure du diamètre de l'aphte à l'aide d'une sonde parodontale calibrée selon (63).

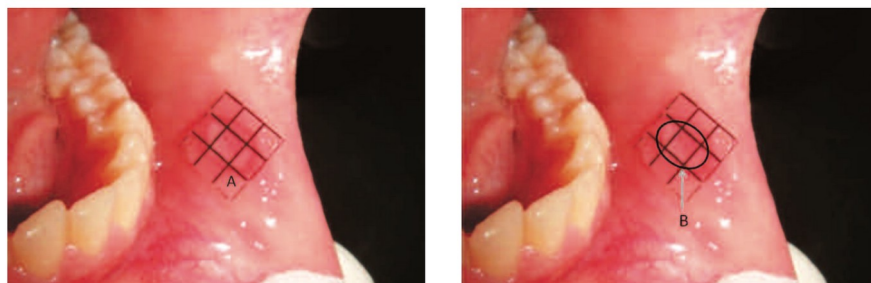


Figure 20 : Mesure de la surface de l'aphte à l'aide d'une grille millimétrée de plastique transparent (A), tracé du contour de l'aphte (B) selon (54).

- **Réépithélialisation et disparition totale de l'aphte**

Trois études (52,56,65) avaient pour critère d'évaluation des signes visibles de cicatrisation comme la **ré-épithélialisation, ou la disparition totale de l'aphte.**

- **Erythème et exsudation**

Trois études (49,53,56) s'intéressaient à des indicateurs dynamiques que sont **l'érythème et/ou l'exsudation**. L'érythème qui se développe autour d'une lésion aphteuse est un signe de l'inflammation, la réduction de l'érythème est donc considérée comme un signe positif d'avancement du processus cicatriciel. Pour quantifier l'érythème et l'exsudation, Tezel et al (49) ont utilisé une version modifiée de la méthode de Greer et al. avec une échelle en 4 points. 0 signifiant aucun érythème et aucune exsudation, 1 signifiant légère exsudation et érythème rouge-rosé, 2 signifiant exsudation modérée et érythème rouge, et enfin 3 signifiant exsudation avec pseudomembrane et érythème rouge vif.

Les critères de réépithélialisation ou de disparition complète de l'aphte sont des critères objectifs, auxquels il est possible de répondre par oui ou par non. L'évolution de la taille de l'aphte est également un critère objectif, il peut être chiffré en utilisant un mode de relevé calibré (comme une sonde parodontale ou une grille millimétrée). En revanche il est plus compliqué de quantifier et d'interpréter l'érythème et l'exsudation, qui sont des critères plutôt subjectifs, et donc variables inter et intra-examineur. Il est utile de rappeler sur ce point que dans la grande majorité des études, l'examineur n'était pas en aveugle et donc connaissait la thérapie proposée au patient, ce qui pouvait affecter le relevé des données et donc les résultats de l'étude.

Par ailleurs il faut noter que les paramètres douleur et cicatrisation étaient traitées séparément au cours des études cliniques, alors qu'ils sont intimement liés : en effet une durée de cicatrisation plus rapide entraînera nécessairement un effet direct sur la diminution de la douleur dans le temps. Cette corrélation entre douleur et durée avant cicatrisation n'a été abordée dans aucune des études investiguant ces deux paramètres.

- ✓ **Récurrence des poussées d'aphtose**

Pour terminer il est regrettable qu'aucune étude n'ait investigué le paramètre récurrence des lésions, faute d'une période d'observation post-traitement suffisamment longue. En effet les périodes d'observation duraient en moyenne 4 jours, parfois jusqu'à 7 ou 10 jours et l'étude avec la période de suivi la plus longue comprenait 15 jours, or l'intervalle entre deux poussées est variable selon les patients mais elle intervient entre 30 et 90 jours ou plus selon (51).

L'ABR se définit par l'aspect récurrent des poussées, cette répétitivité est la cause principale d'inconfort du patient. Il serait donc intéressant à l'avenir d'étudier l'effet d'un traitement par PBM sur la récurrence des lésions. Pour cela, il faudrait des études avec des périodes de suivi plus longues que celles des études actuelles. Selon les résultats de ces futures études, le traitement par PBM pourrait ne plus être considéré comme étant purement symptomatique mais basculerait dans le préventif.

A ce jour seuls quelques rapports de cas ont fait état de poussées plus espacées dans le temps après thérapie de PBM sur des lésions aphteuses. En 2012 Anand et al. (72) ont réalisé une session unique de laser diode 940nm sur un patient atteint d'ABR mineure depuis 8 ans, qui se plaignait des récurrences des poussées. Le patient avait testé les 7 dernières années plusieurs thérapies (anesthésiques locaux et corticostéroïdes notamment) : les aphtes cicatrisaient en 7-10 jours, mais revenaient systématiquement tous les 2 à 3 mois.

En revanche après traitement au laser diode 940nm, l'étude avait montré une diminution de la douleur, une cicatrisation plus rapide, et aucune récurrence lésionnelle chez ce patient sur plus d'une année de suivi.

En 2016 Babu et al. (73) ont évalué successivement l'efficacité d'un traitement pharmacologique « conventionnel » à un traitement par PBM chez un patient souffrant d'ABR en lien avec une maladie de Behçet (ABR secondaire avec une aphtose bipolaire). Après un premier traitement médicamenteux (triamcinolone acétonide 0,1 % et doxycycline 100mg/j pendant 7 j), les lésions ont totalement cicatrisé au bout d'une semaine, mais une nouvelle poussée a été objectivée après 15 jours. Le 2<sup>ème</sup> traitement a consisté en une thérapie par PBM avec un laser diode 980nm, en deux séances. Le patient n'a montré aucun signe de récurrence dans les 7 mois suivant l'étude. Bien qu'il s'agisse d'un cas isolé et d'un patient atteint de la maladie de Behçet et non d'une ABR idiopathique, ces résultats suggèrent qu'une thérapie par PBM aurait également des effets positifs sur la récurrence des lésions d'ABR, en augmentant la durée entre deux poussées.

## Synthèse

Pour réaliser une synthèse de cette revue systématique de la littérature, nous allons revenir sur les objectifs que nous avons préalablement fixés.

### ➤ Réponse à l'objectif principal : intérêt de la thérapie laser par PBM dans le traitement de l'ABR idiopathique

Pour réaliser une synthèse de cette revue systématique de la littérature, nous allons revenir sur les objectifs que nous avons préalablement fixés.

#### ✓ Résultats PBM vs placebo

Treize études s'intéressaient au soulagement immédiat de la douleur. Dans 11 études, le laser a significativement réduit la douleur comparé au placebo, mais 2 études n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes (54,64).

Seize études s'intéressaient au soulagement de la douleur dans le temps. Dans 15 études, le laser a réduit la douleur de manière plus importante que le groupe contrôle pendant toute la durée de l'étude?. Dans 3 études, la différence entre le groupe laser et le groupe contrôle n'était significative qu'à des jours spécifiques : au 3<sup>ème</sup> jour post-traitement chez Sattayut (54), au 4<sup>ème</sup> jour pour Bardellini (64) et au 5<sup>ème</sup> jour pour Nasry (58).

Seize études s'intéressaient à l'effet de la PBM sur la cicatrisation de l'aphte. Dans 8 études, le laser permettait de réduire la durée de l'aphte. Les 8 autres études ne trouvaient aucune différence significative en termes de nombre de jours avant disparition totale de l'aphte.

**Les bénéfices de la thérapie laser par PBM sur l'ABR semblent donc réels en comparaison à un placebo. Une diminution significative de la douleur à la fois immédiate et différée a été prouvée. Le bénéfice sur la cicatrisation est plus incertain car rapporté uniquement par la moitié des études ayant évaluées ce paramètre.**

#### ✓ Résultats PBM vs pharmacologique conventionnelle

Sept études comparaient un traitement laser par PBM à un traitement médicamenteux topique : un corticostéroïde (triamcinolone acétonide (49,51,65,66), un immunomodulateur anti-allergique et anti-inflammatoire (amlexanox (57,58)) ou encore une pommade cicatrisante (Solcoseryl® (56)).

Concernant la douleur : Dans toutes les études, elle était réduite de manière plus importante dans les groupes laser que médication. Dans l'étude de Lalabonova (56), à J5 100% des patients traités par laser n'avaient plus aucune douleur contre 44,4% des patients traités par médication topique le même jour.

Concernant la cicatrisation : toutes les études montraient une réduction plus importante de la taille des lésions et une ré-épithélialisation plus rapide dans le groupe laser comparé au groupe médicament. Les résultats sont contradictoires concernant d'autres marqueurs de la cicatrisation. Ainsi pour Tezel, il y avait moins d'exsudation dans le groupe laser comparé au groupe médicament mais aucune différence concernant l'érythème. Au contraire, Lalabonova avait constaté qu'à J5 100% des patients du groupe laser ne présentaient plus d'érythème contre 22,3% des patients du groupe médication le même jour.

**La thérapie laser par PBM semble donc plus efficace que les traitements médicamenteux testés sur l'ABR, en termes de réduction de la douleur dans le temps, mais aussi en termes d'amélioration de la cicatrisation.**

Toutefois il est possible de s'interroger sur l'applicabilité du traitement laser : en effet au-delà des essais cliniques, il est difficile d'imaginer en pratique un patient atteint d'ABR, consulter dans les 3 jours suivants l'apparition de l'aphte. L'apparition de la lésion, même récurrente, n'est pas parfaitement prévisible, donc le patient ne peut pas anticiper la prise en charge. Par ailleurs la pharmacothérapie (corticostéroïde sous forme de pommade à appliquer par exemple) présente l'avantage de laisser le patient autonome : le traitement est réalisé à domicile, et ne nécessite pas de déplacement physique au cabinet dentaire. L'effet de la PBM sur la récurrence des lésions de l'ABR idiopathique n'a à ce jour pas été démontré par les essais cliniques randomisés, mais si tel était le cas, la PBM pourrait agir à titre préventif. Dans ce cas, les séances de PBM pourraient alors être organisées dans le but de prévenir ou d'espacer l'apparition de nouveaux aphtes pour le patient.

➤ **Réponse aux objectifs secondaires : type de laser et paramétrages optimaux pour le traitement de l'ABR idiopathique**

Les objectifs secondaires étaient de comparer les effets des différents lasers dans cette indication, et de déterminer les paramètres d'irradiation les plus efficaces.

✓ **Effets des différents lasers pour traiter l'ABR**

L'étude cherchait à déterminer quel type de laser semblait le plus approprié pour traiter l'ABR. Aucun RCT ne comparait directement 2 lasers différents ce qui aurait permis de conclure avec certitude sur la supériorité d'un matériel par rapport à un autre. A défaut les résultats des 4 grandes « familles » de laser testés dans cette analyse seront donc commentés ici.

- Les lasers Nd:YAG ont montré un **soulagement de la douleur comparée à avant application laser, mais uniquement différée : à distance de l'intervention et prolongée les jours suivants**. La **cicatrisation était globalement améliorée** : plus rapide, avec moins d'exsudation (49) mais sans modification de l'érythème. Les lasers Nd:YAG présentent néanmoins le désavantage de nécessiter un **temps d'irradiation plus prolongé** (2 à 3 min), augmentant ainsi le risque d'effet indésirable pour le patient tel que les brûlures. A l'inverse, le temps d'irradiation est moindre pour les lasers diode (en moyenne 60s), et encore inférieur pour les lasers CO<sub>2</sub> (5-8sec).

- Les lasers Erbium : le laser Er:YAG a montré une **réduction immédiate de la douleur** après traitement comparée à avant traitement, mais **non maintenue dans le temps**. En effet, si la douleur a immédiatement diminuée dans le groupe laser Er:YAG comparée à avant traitement, l'effet s'est ensuite très vite arrêté : étrangement les scores d'EVA enregistrés à J3 étaient identiques à ceux avant traitement chez Rocca (62). Le laser Er : YSGG a lui montré son efficacité en termes de réduction de la douleur à la fois immédiatement et dans le temps. La cicatrisation est aussi plus rapide : avec des signes d'amélioration dès J1 après laser, contre J3 pour le contrôle (60).
- Les lasers CO<sub>2</sub> sont normalement des lasers utilisés pour leurs effets thermiques ablatifs. Dans les 5 études utilisant ce dispositif, les **lasers ont été détournés de leur usage classique** pour en faire des lasers de PBM (NACLT). En effet tous ont été utilisés selon un protocole identique, avec application au préalable sur la lésion d'un gel à haute teneur en eau, permettant d'absorber une partie des radiations, et diminuant ainsi la puissance d'irradiation de 200 à 500 fois (74).

L'effet analgésique de la PBM est de manière générale graduel, cumulatif et nécessite plusieurs sessions (52). Au contraire avec la NACLT, le soulagement sur l'ABR est immédiat et considérable, permettant ainsi aux patients de manger et boire facilement mais il perdure aussi dans le temps.

Toutes les études utilisant la NACLT ont montré une **diminution très importante de la douleur après 1 seule application laser, comparé à avant traitement**. Elles ont également montré une diminution immédiate et « dramatique » selon (50,51). La douleur est aussi diminuée par rapport à avant traitement à tous les jours de contrôle. Seule l'étude de Zeini Jahromi (61) montre que si les douleurs immédiates diminuent drastiquement dans le groupe traité par laser CO<sub>2</sub>, elles durent plus longtemps comparé au groupe traité par laser diode, et au groupe placebo. Les résultats des lasers CO<sub>2</sub> sont en revanche **moins probants en ce qui concerne la cicatrisation**, en effet les résultats des 6 études sont variables : 1 étude n'investigue pas ce paramètre (50), 3 ne constatent aucune différence avec le groupe placebo (54,61,66), et seules 2 études montrent une cicatrisation plus rapide du groupe laser comparé au groupe placebo (57,58).

- Les lasers diode ont été les plus utilisés dans les différentes études, et des **effets positifs** concernant la diminution de la douleur ont été retrouvés à **diverses longueurs d'onde** couvrant à la fois le domaine de la lumière visible : 450nm, 635nm, 645nm, 658nm, 660nm, 670nm, et celui de l'infra-rouge proche : 808, 809 et 810nm, 940nm, 970nm. L'étude de Rocca (62), compare 4 lasers différents (3 lasers diode à des longueurs d'ondes différentes et 1 laser Er:YAG), il montre que pour les 3 longueurs d'onde testées, **le laser diode avait des effets supérieurs au laser Er:YAG**, et que le laser diode 635nm obtenait les meilleurs résultats en terme de réduction de la douleur à tous les jours de contrôle mais aussi de manière immédiate. Par ailleurs les **lasers diode nécessitent parfois plusieurs sessions** (jusqu'à 4 dans cette analyse), mais leur **coût est largement inférieur** à celui des lasers haute puissance (type CO<sub>2</sub>).

**Dans notre revue systématique de la littérature, à la fois les lasers haute énergie (comme les lasers CO<sub>2</sub>, Nd:YAG ou encore les Erbium) et basse énergie (comme les lasers diode) ont montré des effets bénéfiques sur les lésions liées à l'ABR.**

Néanmoins les dispositifs lasers sont encombrants et surtout onéreux : le prix d'un laser est variable, compris entre environ 12 000€ et 70 000€, parfois supérieur selon les modèles (75). Les lasers CO<sub>2</sub> sont notamment parmi les plus chers du marché, comparé aux lasers classiques de PBM comme les lasers diodes. Au coût de base du laser s'ajoutent aussi l'entretien de celui-ci et les formations théoriques et pratiques nécessaires pour une utilisation optimale par le praticien.

Par ailleurs côté patient les soins au laser sont généralement traitement hors nomenclatures (75), donc non remboursés par l'Assurance maladie en France.

Il semble important que les praticiens choisissent un laser polyvalent, efficace à la fois sur les tissus durs et les tissus mous. La NACLTL serait donc particulièrement intéressante puisqu'elle permet d'utiliser les lasers CO<sub>2</sub> pour la PBM, en plus de leur utilisation classique d'incision et d'ablation.

#### ✓ Paramètres d'irradiation les plus efficaces

Pour que les effets du laser soient reproductibles, son paramétrage doit être précis. Bien qu'extrêmement variés selon les études, les 2 paramétrages suivants semblent être les plus concluants pour réduire la douleur et améliorer la cicatrisation des lésions de l'ABR:

- ➔ **Le laser diode de longueur d'onde 810nm**, à une puissance de 0,5W, appliqué 4 fois, en mode continu et à 2-3mm de la lésion à traiter, pendant 180 secondes lors d'une séance unique.
- ➔ **Le laser CO<sub>2</sub> utilisé en mode non-ablatif (NACLTL)**, au travers d'une couche de gel transparent à haute teneur en eau, à une longueur d'onde de 10 600nm, jusqu'à une puissance de 1W, à 5-7mm de la lésion à traiter, pendant 5 secondes, lors d'une séance unique.

Toutefois ces paramétrages n'ont été utilisés que dans très peu d'études (3 pour le laser diode et 5 pour le laser CO<sub>2</sub>), et avec des effectifs restreints. D'autres études, avec des effectifs plus importants seraient nécessaires, pour confirmer l'efficacité de ces paramètres.

## Conclusion

La thérapie laser par PBM semble être un traitement approprié de l'aphtose buccale récidivante : un soulagement de la douleur aussi bien immédiat que différé a pu être mis en évidence.

Le laser est supérieur en termes d'efficacité comparé à un placebo, mais également comparé à la thérapie médicamenteuse prescrite dans la grande majorité des cas actuellement. La PBM s'affranchit en outre d'un potentiel effet systémique indésirable. La thérapie laser par PBM est un traitement délivré avec une haute précision, et a peu d'impact délétère sur les structures environnantes (aucun effet secondaire majeur reporté dans les études analysées).

En plus des traditionnels lasers à basse énergie utilisés en PBM, des lasers haute énergie (notamment à CO<sub>2</sub>) sont efficaces dans le traitement de l'aphtose buccale récidivante. Néanmoins la grande hétérogénéité des paramètres utilisés rend difficile l'élaboration d'un protocole strict de paramétrage laser dans cette indication.

Enfin le traitement l'ABR par PBM reste ici symptomatique, et de nouvelles études seraient nécessaires pour évaluer l'efficacité du dispositif dans la diminution de la récurrence des lésions.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Méd.* févr 2016;45(2):21526.
2. Netgen. Aphtes récidivants : comment faire face ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 18 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-265/Aphtes-recidivants-comment-faire-face>
3. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med.* juill 2006;355(2):16572.
4. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(2):2007.
5. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* mars 1972;33(3):4006.
6. Stanley HR. Aphthous lesions. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* mars 1972;33(3):40716.
7. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* mars 2017;10(3):2636.
8. Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health.* mai 2015;7(5):7480.
9. Vaillant L. Aphtes, aphtoses, maladie de Behçet. *Encycl Med Chir (Paris), dermatologie*, [98-838-A-10], 2016.
10. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep.* août 2019;11(2):4750.
11. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis.* nov 2004;10(6):33545.
12. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* avr 2008;46(3):198206.
13. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol.* sept 1992;80(3 Pt 1):455-8.
14. Bittoun R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Aust* 1991;154(7):471-2.
15. GEMUB | Groupe d'Etude de la Muqueuse Buccale. France [Internet]. *Gemub*. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.gemub.org>
16. Boulinguez S, Cornée-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Aphtes induits par les médicaments : analyse de la littérature. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:155-8.
17. Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig.* juill 2014;18(6):155360.

18. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* févr 2012;41(2):14952.
19. El Khouli AM, El-Gendy EA. Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* févr 2014;117(2):1916.
20. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med.* févr 2009;22(1):916.
21. Arikan OK, Birol A, Tuncez F, Erkek E, Koc C. A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor form of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* janv 2006;101(1):e1-5.
22. Hamblin MR, Demidova TN. Mechanisms of low level light therapy. In: Hamblin MR, Waynant RW, Anders J, éditeurs. San Jose, CA; 2006 [cité 30 janv 2021]. p. 614001. Disponible sur: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?doi=10.1117/12.646294>
23. Rocha Junior AM, Vieira BJ, Andrade LCF, Monteiro A. Effects of low-level laser therapy on the progress of wound healing in humans: the contribution of in vitro and in vivo experimental studies. *J Vasc Bras.* 2007;6:258-66. Disponible sur: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-54492007000300009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492007000300009)
24. Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R, Srinivasreddy MB. Photobiomodulation in oral medicine: a review. *J Investig Clin Dent.* mai 2016;7(2):11426.
25. Le monde en Images. Parties d'un laser [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=104059&demande=desc>
26. Mordon S et Michaud T. Théorie des lasers et des lampes | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0151963809725384?token=332777950ECABED62BB6992F63AE3EA37E5E77CF0FF7C47D183D5F337D21EECC0247F4F947934897D4BF3765DD023603&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210422103950>
27. Rey G, Missika P, Rocca J-P. Les lasers et la chirurgie dentaire: innovations et stratégies cliniques. Rueil-Malmaison: Editions Cdp; 2010
28. Salomon D. Netgen. La photothérapie dynamique en dermatologie, un nouvel outil thérapeutique [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-16/30362>
29. Dompe C, Moncrieff L, Matys J, Grzech-Leśniak K, Kocherova I, Bryja A, et al. Photobiomodulation-underlying mechanism and clinical applications. *J Clin Med.* Juin 2020;9(6):1724.
30. Yanagisawa T, Asanuma A, Yamamoto A, Sekine A, Kobayashi K, Sakuraba E, et al. Reversible suppression of action potentials of *Xenopus* tactile nerve fibers to Nd:YAG laser irradiation with and without Chinese ink. *Int Congress Series.* mai 2003;1248:4715.
31. Pugliese LS, Medrado AP, Reis SR de A, Andrade Z de A. The influence of low-level laser therapy on biomodulation of collagen and elastic fibers. *Pesqui Odontol Bras.* déc 2003;17(4):30713.

32. Stroumza J-M. Apport des lasers en odontologie. *Actual Odonto-Stomatol.* sept 2015; (272):214.
33. Gaultier F et Navarro G. Les lasers en odontologie [Internet]. *Le fil Dentaire*, magazine dentaire. 2013 [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.lefiledentaire.com/articles/pratique/au-fil-des-conferences/les-lasers-en-odontologie/>
34. Aggarwal H, Singh MP, Nahar P, Mathur H, Gv S. Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers - a sham controlled, split mouth follow up study. *J Clin Diagn Res.* févr 2014;8(2):21821.
35. Saneja R, Bhattacharjee B, Bhatnagar A, Kumar PGN, Verma A. Efficacy of different lasers of various wavelengths in treatment of peri-implantitis and peri-implant mucositis: A systematic review and meta-analysis. *J Indian Prosthodont Soc.* déc 2020;20(4):35362.
36. British Standards Shop. Safety of laser products: Part 1: Equipment classification and requirements [Internet]. BSI British Standards; [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://linkresolver.bsigroup.com/junction/resolve/00000000030386301?restype=standard>
37. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. *Dent Mater.* mai 2014;30(5):46575.
38. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *J Biomed Opt.* déc 2018;23(12):1-17.
39. Huang Y-Y, Chen AC-H, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose response.* sept 2009;7(4):35883.
40. 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):51633.
41. Gholizadeh N, Taheri JB, Namazi Z, Mashhadiabbas F, Bakhtiari S, Rahimzamani A, et al. Excision of different oral benign exophytic lesions with a diode laser: a clinical case series. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(4):5028.
42. Hoseinpour Jajarm H, Asadi R, Bardideh E, Shafae H, Khazaei Y, Emadzadeh M. The effects of photodynamic and low-level laser therapy for treatment of oral lichen planus-A systematic review and meta-analysis. *Photodiagn Photodyn Ther.* sept 2018;23:25460.
43. Muñoz Sanchez PJ, Capote Femenías JL, Díaz Tejeda A, Tunér J. The effect of 670-nm low laser therapy on herpes simplex type 1. *Photomed Laser Surg.* janv 2012;30(1):3740.
44. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and oral mucositis: a systematic review. *Dent J (Basel).* août 2020;8(3):87.
45. Orphanet. Pemphigus vulgaire : définition. [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=704](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=704)
46. Zand N, Mansouri P, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Rezaee Khiabanloo S, Safar F, et al. Relieving pain in oral lesions of pemphigus vulgaris using the non-ablative, non-thermal, CO2 laser therapy (NTCLT): preliminary results of a novel approach. *J Lasers Med Sci.* 2017;8(1):712.
47. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* juill 2009;6(7):e1000100.

48. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. *Acta Endosc.* avr 1998;28(2):1515.
49. Tezel A, Kara C, Balkaya V, Orbak R. An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd:YAG laser versus medication. *Photomed Laser Surg.* févr 2009;27(1):1016.
50. Zand N, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fateh M, Alinaghizadeh M-R, Fatemi S-M, et al. Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers Med Sci.* juill 2009;24(4):51520.
51. De Souza TOF, Martins MAT, Bussadori SK, Fernandes KPS, Tanji EY, Mesquita-Ferrari RA, et al. Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomed Laser Surg.* oct 2010;28 (Suppl 2):S85-88.
52. Zand N, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fatemi S-M, Shirkavand A. Promoting wound healing in minor recurrent aphthous stomatitis by non-thermal, non-ablative CO(2) laser therapy: a pilot study. *Photomed Laser Surg.* déc 2012;30(12):71923.
53. Prasad R S, Pai A. Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* août 2013;116(2):18993.
54. Sattayut S, Trivibulwanich J, Pipithirunkarn N, Danvirutai N. A clinical efficacy of using CO2 laser irradiating to transparent gel on aphthous stomatitis patients. *Laser Ther.* déc 2013;22(4):2839.
55. Albrektson M, Hedström L, Bergh H. Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* mai 2014;117(5):5904.
56. Lalabonova H, Daskalov H. Clinical assessment of the therapeutic effect of low-level laser therapy on chronic recurrent aphthous stomatitis. *Biotechnol Biotechnol Equip.* sept 2014;28(5):92933.
57. Jijin MJ, Rakaraddi M, Pai J, Jaishankar HP, Krupashankar R, Kavitha AP, et al. Low-level laser therapy versus 5% amlexanox: a comparison of treatment effects in a cohort of patients with minor aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* mars 2016;121(3):26973.
58. Nasry SA, El Shenawy HM, Mostafa D, Ammar NM. Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(5):e51722.
59. Hazeem MI, Rajab MS, Badeia RA (2013) Treatment of recurrent aphthous stomatitis with 940 nm diode laser. *Tikrit J Dental Sci* 1: 77–82
60. Yilmaz HG, Albaba MR, Caygur A, Cengiz E, Boke-Karacaoglu F, Tumer H. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with Er,Cr:YSGG laser irradiation: a randomized controlled split mouth clinical study. *J Photochem Photobiol B.* mai 2017;170:15.
61. Zeini Jahromi N, Ghapanchi J, Pourshahidi S, Zahed M, Ebrahimi H. Clinical evaluation of high and low-level laser treatment (CO2vsInGaAlP diode laser) for recurrent aphthous stomatitis. *J Dent (Shiraz).* mars 2017;18(1):1723.
62. Rocca J-P, Zhao M, Fornaini C, Tan L, Zhao Z, Merigo E. Effect of laser irradiation on aphthae pain management: a four different wavelengths comparison. *J Photochem Photobiol B.* déc 2018;189:14.

63. Soliman HA, Mostafaa D. Clinical Evaluation of 660 nm Diode laser therapy on the pain, size and functional disorders of recurrent aphthous stomatitis. *Open Access Maced J Med Sci.* mai 2019;7(9):151622.
64. Bardellini E, Veneri F, Amadori F, Conti G, Majorana A. Photobiomodulation therapy for the management of recurrent aphthous stomatitis in children: clinical effectiveness and parental satisfaction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* juill 2020;25(4):e549-53.
65. Huo X, Han N, Liu L. Effect of different treatments on recurrent aphthous stomatitis: laser versus medication. *Lasers Med Sci.* nov 2020; doi: 10.1007/s10103-020-03166-0.
66. Seyyedi SA, Olyae P, Fekrazad R, Partovi S, Fini MB, Fini MB. The effect of carbon dioxide laser on aphthous stomatitis treatment: a double-blind randomized clinical trial. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(4):S6772.
67. Qualité méthodologique et biais dans les RCTs [Internet]. *Minerva Website.* [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/301>
68. Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L, et al. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:637187.
69. Sánchez J, Conejero C, Conejero R. Recurrent aphthous stomatitis. *Actas Dermo-Sifiliográficas* juill 2020;111(6):47180.
70. Jenkins PA, Carroll JD. How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomed Laser Surg.* déc 2011;29(12):7857.
71. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* avr 2004;33(3):22134.
72. Anand V, Gulati M, Govila V, Anand B. Low level laser therapy in the treatment of aphthous ulcer. *Indian J Dent Res.* avr 2013;24(2):26770.
73. Babu DBG, Chavva S, Waghay S, Allam NSJ, Kondaiah M. Low level laser therapy to reduce recurrent oral ulcers in Behçet's disease. *Case Rep Dent.* 2016;2016:4283986.
74. Suter VGA, Sjölund S, Bornstein MM. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Lasers Med Sci.* mai 2017;32(4):95363.
75. Infos.fr. Laser dentaire: efficacité, prix [Internet]. 2020 [cité 16 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.infos.fr/en-direct/2020/04/21/laser-dentaire-efficacit-prix/>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ABR** : Aphtose Buccale Récidivante

**ATP** : Adénosine TriPhosphate

**Er-YAG** : Erbium Yttrium Aluminium Grenat

**EVA** : Echelle Visuelle Analogique

**LANAP** : Laser Assisted New Attachment Procedure

**LASER** : Light Amplification By Stimulated Emission of Radiation

**LED** : Diodes Electro-luminescentes

**LLLT** : Low Level Light Therapy

**MAGIC** (syndrome) : Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage

**MCI** : Maladies Chroniques de l'Intestin

**Nd-YAG** : Neodymium-dopped Yttrium Aluminium Grenat

**Nd-YAP** : Neodymium-dopped Yttrium Aluminium Perovskite

**PBM** : Photobiomodulation

**PFAPA** : Periodic Fever Adenitis Pharyngitis Aphtous Ulcer

**RCT** : Randomized Controled Trial

**SAR** : Stomatite Aphteuse Récidivante

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

**Figure 1 :** Aphte “vulgaire” de la gencive (coll M. Samimi) d’après (1).

**Figure 2 :** Coupe histologique d’un aphte (HES, x10) (Service de dermatologie buccale du CHU de Nice).

**Figure 3 :**Explication schématique de l’immunité à médiation cellulaire impliquée dans la pathogenèse de l’ABR (10).

**Figure 4 :** Facteurs intervenant dans la pathogenèse de l’ABR d’après (18).

**Figure 5 :** Ulcération traumatique de la langue (coll. M. Samimi) (1).

**Figure 6 :** Carcinome épidermoïde ulcéré (coll du Dr Hüttenberger et du professeur Vaillant) (9).

**Figure 7 :** Herpès buccal (coll. M. Samimi) (1).

**Figure 8 :** Schéma simplifié des composants d’un dispositif laser d’après (27).

**Figure 9 :** Interactions possibles entre le laser et la matière.

**Figure 10 :** Spectres d’absorption des chromophores principaux des tissus biologiques (33).

**Figure 11 :** Explication schématique du concept de fenêtre optique d’après (27).

**Figure 12 :** Courbe d’Arndt-Schulz illustrant le principe de la réponse biphasique en PBM.

**Figure 13 :** Schématisation du mécanisme d’action de la PBM dans les cellules d’après (34).

**Figure 14 :** Spectres d’émission des principaux lasers selon (31).

**Figure 15 :** Illustration d’un laser diode (36).

**Figure 16 :** Excision d’une lésion exophytique (A) par laser diode de 810 nm à 3W, résultat à 1 semaine post-irradiation (B), d’après (47).

**Figure 17 :** Diagramme schématique d’inclusion dans la revue systématique adapté à partir du protocole PRISMA.

**Figure 18 :** Diagramme représentant le type de laser utilisé dans les études incluses

**Figure 19 :** Mesure du diamètre de l’aphte à l’aide d’une sonde parodontale calibrée selon (69).

**Figure 20:** Mesure de la surface de l’aphte à l’aide d’une grille millimétrée de plastique transparent (A), tracé du contour de l’aphte (B) selon (60).

## TABLE DES TABLEAUX

**Tableau I :** Résumé des caractéristiques cliniques des différentes formes d’aphtoses d’après (16).

**Tableau II :** Phases de développement de l’aphte d’après (6).

**Tableau III :** Diagnostics différentiels majeurs de l’ABR selon l’aspect clinique.

**Tableau IV :** Elimination des facteurs locaux favorisants.

**Tableau V :** Les traitements symptomatiques locaux.

**Tableau VI :** Les traitements symptomatiques systémiques.

**Tableau VII :** Les traitements préventifs.

**Tableau VIII :** Traitements préventifs de l’aphtose buccale récidivante, étude de la littérature de plus de 20 malades selon (9).

**Tableau IX :** Caractéristiques des différents lasers autres que diodes utilisés en PBM.

**Tableau X :** Résumé des paramètres d’utilisation des lasers impliqués dans la PBM.

**Tableau XI :** Tableau de la HAS concernant les grades des recommandations et niveaux de preuve établis.

## **ANNEXE**

### **Annexe 1 : Résumé des caractéristiques des études incluses**

Abréviations utilisées : h : heures, min : minimum, ATCD : antécédents, ABR : Aphtose buccale récidivante, ttt : traitement, EVA : Echelle visuelle analogique, system : systémique, pdt : pendant, ss: sans, muq : muqueuse, bucc : buccale, lab : labiale, nn : non, dysf : dysfonction, rén : rénale, pulm : pulmonaire, card : cardiaque, ATB : antibiotiques, AI : Anti-inflammatoires, ImmunoMd : Immunomodulateurs, antiH : anti-histaminiques, ODF : orthopédie-dento-faciale, process prolif : processus prolifératif, mdcts : médicaments, Iiaire : secondaire, ATG : antalgiques, N : effectif total, Gex : groupe expérimental (laser), Gctrl : Groupe contrôle, CW : mode continu, PW : mode pulsé, t : temps d'application, J : joules, W : Watts, C : mode contact, NC : mode non contact,  $\lambda$  : longueur d'onde, J : jours, ? : donnée manquante,  $\emptyset$  : paramètre non étudié, HRAS : Healing of RAS cicatrisation de l'ABR.

Auteurs (date)	Inclusion	Exclusion	Caractéristiques de la population	Type de laser/ paramètres	Protocole	Type de contrôle	Relevés	Résultats
TEZEL et al. (2009) (49)	1-5 aphtes en bouche < 72h	Pathologie à risque (dysf rén, pulm, card) ABR IIaire en cours de ttt (stéroïdes syst, ATB, immunoMd, AI ou antiH)	N = 20 Hommes/Femmes : 7/13 Age moyen ≈ 32 Gex n = 10 Gctrl n = 10	Nd:YAG λ = 1064nm PW 2W, 100mJ, 20Hz t = 120-180s C	<b>Nb de séances :</b> 1 <b>Suivi :</b> J1, J4, J7 <b>Protocole</b> Gex : Triamcinolone acetonide 0,1% 3x/jr pdt 1 sem Gctrl : gel anesthésiant + laser Nd-YAG	Médication triamcinolone acetonide 0.1%	Douleur immédiate : ø Douleur tardive : EVA 10cm Complications fonctionnelles Cicatrisation : Erytheme + Exsudation (échelle en 4 tps)	Soulagement de la douleur et cicatrisation accélérée grpe laser Réduction graduelle douleur J5 grpe médication Moins de complications post op (mâcher/ parler) grpe laser que grpe médication. Moins d'exsudation grpe laser mais aucune différence sur l'érythème dans les 2 grpes
ZAND et al. (2009) (50)	ATCD d'ABR mineure min 2 aphtes mineurs douloureux en bouche <72h	<12 ans Femmes enceintes Maladie systémique prédisposant à l'ABR ttt déjà engagé de l'aphte avec une médication topique tout ttt system connu pour affecter l'ABR les 3 derniers mois	N = 15 (split mouth) Hommes/Femmes : 2/13 Age : (24-56) moyen ≈ 37.9 Gex n = 15 Gctrl n = 15	CO <sub>2</sub> λ = 10 600nm CW 1W t = 5-10s NC 5-6mm	<b>Nb de séances :</b> 1 <b>Suivi :</b> Avant, immédiatement après, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 48 h, 72 h et 96 h après <b>Protocole</b> Gex : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> Gctrl : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> inactivé	Placebo	Douleur immédiate : EVA 10cm Douleur tardive : EVA 10cm au contact et sans contact Cicatrisation : ø	Soulagement immédiat de la douleur et prolongé dans le tps grpe laser
DE SOUZA et al. (2010) (51)	ABR mineure Précédents ttt sans résultat Aucun ttt depuis 3 mois	Maladie systémique Désordre hormonal Femmes enceintes Immunodéficience. Utilisation de corticoïdes Port d'un appareil dentaire partiel ou complet, ou ODF	N = 20 Hommes/Femmes : 8/12 Age : jusqu'à 70ans Gex n = 15 Gctrl n = 5	InGaA1P λ = 670nm PW 50mW, 300mJ, 3J/cm <sup>2</sup> t = 60s C	<b>Nb de séances :</b> 1/j pdt plrs j <b>Suivi :</b> Avant, immédiatement après, et tous les jours pendant 10j <b>Protocole</b> Gex : laser InGaIP diode Gctrl : triamcinolone acetonide 4x/jour jusqu'à résolution	Médication triamcinolone acetonide 0.1%	Douleur immédiate : Echelle numérique 0-3 Douleur tardive : Echelle numérique 0-3 Cicatrisation : Taille de la lésion	Réduction immédiate de la douleur après 1ère session pour 86.6% patients grpe laser (non significative) Disparition à J5 de la lésion pour 66.8% des patients Gex contre 40% des patients Gte (non significative)
ZAND et al. (2012) (52)	ATCD d'ABR mineure min 2 aphtes mineurs douloureux en bouche <72h	<12 ans Femmes enceintes Maladie systémique prédisposant à l'ABR ttt déjà engagé de l'aphte avec une médication topique tout ttt system connu pour affecter l'ABR les 3 derniers mois	N = 10 (split mouth) Hommes/Femmes: 1/9 Age moyen ≈ 35.6 Gex n = 10 Gctrl n = 10	CO <sub>2</sub> λ = 10 600nm CW 1W t = 5-10s NC 5-6mm	<b>Nb de séances :</b> 1 <b>Suivi :</b> Avant, immédiatement après, tous les jours jusqu'à résolution <b>Protocole</b> Gex : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> Gctrl : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> inactivé	Placebo	Douleur immédiate : ø Douleur tardive : ø Cicatrisation : réépithélialisation	Cicatrisation plus rapide dans le grpe laser (4.8 J) vs grpe placebo (7.6J)
PRASAD ET PAI (2013) (53)	ATCD d'ABR mineure min 2 aphtes mineurs douloureux en bouche <72h	Femmes enceintes Maladie systémique prédisposant à l'ABR ABR majeure ou miliaire, ulcère traumatique ou induit par médicaments ttt déjà engagé de l'aphte	N = 25 (split mouth) Age : 18-40, Age moyen ≈ 27.48 Gex n = 25 Gctrl n = 25	CO <sub>2</sub> λ = 10 600nm CW 0,7W t = 5-8s NC 5-7mm	<b>Nb de séances :</b> 1 <b>Suivi :</b> J0 et J1, J3 et J4 <b>Protocole</b> Gex : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> Gctrl : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> inactivé	Placebo	Douleur immédiate : Echelle numérique de 0-10 Douleur tardive : Echelle numérique de 0-10 Cicatrisation : Absence d'ulcère et d'érythème	Soulagement plus important de la douleur immédiatement et prolongé dans le temps (J1) grpe laser Cicatrisation plus rapide dans le grpe laser (4.08 J) vs grpe placebo (7.84)
SATTAYUT et al. (2013) (54)	Age compris entre 18-40 ans Aphte mineur en bouche < 72h et <10mm de diamètre EVA 3 min à J0 aucun ttt en cours de l'aphte	Maladie systémique prédisposant à l'ABR Femmes enceintes Fumeurs ss ttt ATB ou AI < 3 mois	N = 14 Age : 18-39 Gex n = 7 Gctrl n = 7	CO <sub>2</sub> λ = 10 600nm CW 2W, 110,67J/cm <sup>2</sup> t = 5s	<b>Nb de séances :</b> ? <b>Suivi :</b> Immédiatement après J1, J2, J3, J5 et J7 <b>Protocole</b> Gex : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> Gctrl : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> inactivé	Placebo	Douleur immédiate : EVA 100mm Douleur tardive : EVA 100mm Cicatrisation : Taille de la lésion Gêne et inconfort dans les activités quotidiennes	Soulagement de la douleur plus important grpe laser seulement (J3) Pas de différence concernant la cicatrisation ni la gêne fonctionnelle

Auteurs (date)	Inclusion	Exclusion	Caractéristiques de la population	Type de laser/ paramètres	Protocole	Type de contrôle	Relevés	Résultats
AGGARWAL et al. (2014) (34)	2 aphtes mineurs en bouche	En cours de ttt pour l'aphte 1 seul aphte en bouche Pas de douleur ulcère chronique nn cicatrisant	N = 30 (split mouth) Hommes/Femmes: 18/12 Gex n = 30 Gctrl n = 30	AMD Diode λ = 810nm 0,5W t = 4x45 = 180s NC 2-3mm	<b>Nb de séances</b> : 1 avec 4 sessions <b>Suivi</b> : Immédiatement après puis J1, J2, J3 <b>Protocole</b> Gex : laser AMD diode 808nm Gctrl : laser AMD diode 808nm inactivé	Placebo	Douleur immédiate : EVA 10cm Douleur tardive : EVA 10cm Cicatrisation : Taille de la lésion	Soulagement plus important de la douleur immédiatement et prolongé dans le temps grpe laser Taille de la lésion diminuée dans le groupe laser Cicatrisation améliorée dans le grpe laser
ALBREKTSON et al. (2014) (55)	Age >10 ans aphte douloureux en bouche <72h ATCD d'ABR mineure	Maladie systémique prédisposante à l'ABR Ss ttt systém pr l'ABR	N = 40 Hommes/Femmes: 16/24 Age moyen ≈ 25 Gex n = 20 Gctrl n = 20	GaAIAs λ = 809nm CW 60mW, 1800Hz, 6,3J/cm2 t = 80s C	<b>Nb de séances</b> : 3 (24h d'intervalle) <b>Suivi</b> : J0, J1, J2, J3 <b>Protocole</b> Gex : laser GaAIAs diode 809nm Gctrl : laser GaAIAs diode 809nm inactivé	Placebo	Douleur immédiate : ø Douleur tardive : EVA 100mm Cicatrisation : ø Difficultés à manger, boire, se brosser les dents	Soulagement plus important de la douleur aiguë grpe laser Soulagement plus rapide des douleurs liées à l'alimentation, le fait de boire et de se brosser les dents.
LALABONOVA et al. (2014) (56)	ATCD d'ABR	Tte forme de leucoplasie ou de process prolif de la muqueuse orale	N = 180 Hommes/Femmes : 31/149 Age moyen ≈ 43.01 Gex n = 90 Gctrl n = 90	SIX Laser TS Diode λ = 658nm CW 27mW, 7,8Hz, 27J/cm2 t = 1.14min NC	<b>Nb de séances</b> : laser 1/jour jusqu'à disparition des symptômes <b>Suivi</b> : J1, J2, J3 et J5 <b>Protocole</b> Gex : laser SIX TS diode 658nm 1x/jour jusqu'à disparition des lésions Gctrl: Granofurin + Solcoseryl 2x/jour jusqu'à disparition des lésions	Médication Granofurin et solcoseryl 2x/jour jusqu'à disparition des lésions	Douleur immédiate : ø Douleur tardive : EVA 10pts Cicatrisation : Erythème + Réépithélialisation	Soulagement plus important de la douleur grpe laser 100% des patients avec disparition totale des douleurs J3 grpe laser vs 44,4% J5 grpe médication 100% des patients avec disparition totale érythème J3 grpe laser vs 22,3% J5 grpe médication 75,6% des patients avec épithélialisation complète J5 grpe laser vs 37,8% J5 grpe médication
JIJIN et al. (2016) (57)	ATCD d'ABR avec min 3 épisodes/an et sans maladie system en lien avec l'ABR hommes et femmes entre 15-55 ans sans pb immun ATCD d'ABR mineure et douloureuse patient reportant un épisode aigu d'ulcération pdt >3jours	Désordres gastro-intestinaux sous ttt corticoïdes topique, antiseptique dans la zone de ttt 2 sem lésions muqueuses ou ulcères autres que ABR mineure Femmes enceintes ou allaitant Hypersensibilité aux médicaments Patient en cours de ttt ODF Patients fumeurs ou buvant de l'alcool de manière régulière Patients sous AINS ou stéroïdes system <1 jour avant l'étude	N = 50 Hommes/Femmes: 29/21 Age : 15-55 Gex n = 25 Gctrl n = 25	AMD Diode λ = 810nm 0,1W, 6J/cm2 t = 3 x 30 = 90s, 120s d'intervalle NC	<b>Nb de séances</b> : 3 (J1, J3, J7) avec 3 sessions à chaque fois <b>Suivi</b> : J1, J3, J7 <b>Protocole</b> Gex: laser diode AMD 810nm 3 sessions/séance pdt 3 séances Gctrl: Amlexanox 5% 4 fois par jour pdt 7 j	Médication Amlexanox 5% 4x/jour	Douleur immédiate : ø Douleur tardive : Echelle numérique de 0-10 Cicatrisation : Taille de la lésion	Score moyen de douleur significativement moins important J3 grpe laser vs grpe médication, mais pas J7 Aucune différence entre les 2 groupes sur la vitesse de cicatrisation
NASRY et al. (2016) (58)	ATCD d'ABR avec au min 2 épisodes confirmés pdt 3-6 mois ss ttt	Femmes enceintes Fumeurs Désordres psychologiques Pathologies inflammatoire ou allergique Maladies system en lien avec l'ABR aphte > 4 jours Tit autre ttt reçu <1 mois	N = 60 Hommes/Femmes: 23/37 Age : 19-40ans Age moyen ≈ 28.5 Gex 1 n = 15 Gex 2 n = 15 Gex 3 n = 15 Gctrl n = 15	Diode λ = 970nm CW 0,8W, 5J/cm2 t = 30-45s (max 180s) NC 2-3 à 5-8mm	<b>Nb de séances</b> : 4 <b>Suivi</b> : J1, J2 et J5 <b>Protocole</b> Gex 1 : pâte herbale (A&L) pdt 5j Gex 2: Amlexanox 2mg pdt 5j Gex 3 : laser diode 970nm Gctrl: patch adhésif placebo pdt 5j	Médication - Pâte de composition herbale (acacia nilotica+Licorice) - Amlexanox 2mg - Patch adhésif placebo	Douleur immédiate : ø Douleur tardive : EVA 1-10 Cicatrisation : Taille de la lésion	Réduction la plus importante de la douleur et taille de l'ulcère pour le grpe laser, à J5
HAZEEM et al. (2017) (59)	2 aphtes mineurs en bouche	Pathologies system âge <16 ans médication topique (chimique) fumeurs	N = 32 (split mouth) Age > 16 Gex n = 32 Gctrl n = 32	Diode λ = 940nm PW 5W t = 30-40s NC	<b>Nb de séances</b> : ? <b>Suivi</b> : J0, toutes les 24h jusqu'à cicatrisation complète <b>Protocole</b> Gex : laser diode 940nm Gctrl: aucun traitement	Aucun	Douleur immédiate : Echelle numérique 1-10 Douleur tardive : ø Cicatrisation : disparition lésion	Soulagement immédiat de la douleur pour le grpe laser

Auteurs (date)	Inclusion	Exclusion	Caractéristiques de la population	Type de laser/ paramètres	Protocole	Type de contrôle	Relevés	Résultats
YILMAZ et al. (2017) (60)	2 aphtes mineurs en bouche <72h sur la muq bucc ou lab non kératinisée	Pathologie system prédisposant à l'ABR lésions herpétiques, ulcère traumatique, ulcères en lien avec des mdcts en cours de ttt local ou system pour l'ABR	N = 40 (split mouth) Hommes/Femmes : 26/16 Age : 18-58 Age moyen ≈ 26 Gex n = 40 Gctrl n = 40	Er,Cr:YSGG PW 0,25W, 20kHz t = 20s NC	<b>Nb de séances</b> : 1 <b>Suivi</b> : J0, J1, J3, J7, J10 <b>Protocole</b> Gex: laser Er,Cr:YSGG Gctrl: laser Er,Cr:YSGG inactivé	Placebo	Douleur immédiate : Echelle numérique 1-10 Douleur tardive : Echelle numérique 1-10 Cicatrisation : HRAS (4pts)	Soulagement plus important de la douleur immédiatement et prolongé dans le temps grpe laser Cicatrisation plus rapide : dès J1 pour groupe laser contre J3-J10 groupe placebo
ZEINI et al. (2017) (61)	1 aphte mineur en bouche <72h ou 2 aphtes mineurs proches (du même côté) <72h	Maladie systémique grave Femmes enceintes ou allaitant Patient en cours de ttt local ou system pour l'ABR < 1 mois	N = 36 Hommes/Femmes : 19/17 Gex 1 n = 14 Gex 2 n = 12 Gctrl n = 10	InGA1P et CO <sub>2</sub> λ = 660nm PW 25mW, 80Hz t = 5-10s NC 12,5mm λ = 10 600nm CW 2W t = 240s C	<b>Nb de séances</b> : 1 <b>Suivi</b> : tous les jours jusqu'à J15 <b>Protocole</b> Gex 1 : laser diode InGA1P 660nm Gex 2: gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> Gctrl : laser diode InGA1P 660nm inactivé	Placebo	Douleur immédiate : EVA Douleur tardive : EVA Cicatrisation : Taille de la lésion	Réduction de la douleur au contact immédiatement après grpe laser (CO <sub>2</sub> ) mais les douleurs durent plus longtemps dans le temps Aucune différence significative entre les 3 grpes sur le temps de cicatrisation
ROCCA et al. (2018) (62)	1 seul aphte mineur en bouche	Maladie systémique grave Femmes allaitant Patient en cours de ttt local ou system pour l'ABR < 1 mois	N = 60 Hommes/Femmes: 24/36 Age : 25-46 Gex 1 n = 15 Gex 2 n = 15 Gex 3 n = 15 Gex 4 n = 15	Er YAG et diodes λ = 2940nm. PW 50mJ, 20Hz, 76,43J/cm <sup>2</sup> t = 60s NC 10mm λ = 450 CW 0,5W, 17J/cm <sup>2</sup> t = 60s NC 10mm λ = 635nm CW 0,2W, 36J/cm <sup>2</sup> t = 60s NC 8mm λ = 808nm CW 1,5W, 50J/cm <sup>2</sup> t = 3x30 = 90s NC 15mm	<b>Nb de séances</b> : 1 <b>Suivi</b> : Immédiatement après, J3, J7 <b>Protocole</b> Gex 1 : laser Er:YAG 2940nm Gex 2: laser diode 450nm Gex 3 : laser diode 635nm Gex 4 : laser diode 808nm	Aucun	Douleur immédiate : EVA Douleur tardive : EVA Cicatrisation : ø	Diminution immédiate de la douleur avec l'Er YAG mais pas les jours suivants (J3 identique à J0). Diminution de la douleur immédiatement après et dans le temps avec lasers diode 808nm et 450nm Diminution de la douleur immédiatement après, à J3 et J7 avec laser diode 635nm
SOLIMAN et al. (2019) (63)	Age : 20-40 ans aphte mineur en bouche < 48h Aucun ttt reçu depuis 1 mois	Pathologies physiologiques ou mentales Ss ttt anticoagulants, AI ou immunosuppresseur Femmes enceintes ou ménopausées Fumeurs	N = 20 Hommes/Femmes: 13/7 Age : 21-40 Age moyen ≈ 29 Gex n = 10 Gctrl n = 10	Diode λ = 660nm 100-130mW/cm, 4J/cm <sup>2</sup> t = 40s répétées	<b>Nb de séances</b> : 1 <b>Suivi</b> : J1, J4, J6 <b>Protocole</b> Gex : laser diode 660nm Gctrl : BdB bicarbonate de sodium	Placebo	Douleur immédiate : EVA 10cm Douleur tardive : ø Cicatrisation : Taille de la lésion	Diminution immédiate de la douleur grpe laser vs grpe placebo Cicatrisation plus rapide grpe laser

Auteurs (date)	Inclusion	Exclusion	Caractéristiques de la population	Type de laser/ paramètres	Protocole	Type de contrôle	Relevés	Résultats
BARDELLINI et al. (2020) (64)	ABR mineure avec aphte <10mm, sur muqueuse non kératinisée, guérissant en 7-10j avec des poussées tous les 1-4mois	Pathologies chroniques prise de médicaments	N = 60 Hommes/Femmes: 23/37 Age : 5-12 Age moyen ≈ 8 Gex n = 30 Gctrl n = 30	Diode λ = 645nm CW 100mW, 10J/cm2 t = 30s/cm2	<b>Nb de séances</b> : 3 jours consécutifs <b>Suivi</b> : J0, J4, J7 et J10 <b>Protocole</b> Gex : laser diode 645nm pdt 3 jours Gctrl : laser diode 645nm inactivé pdt 3 jours	Placebo	Douleur immédiate : EVA Douleur tardive : EVA Cicatrisation : Taille de la lésion	Réduction de la douleur significative seulement à J4 grpe laser Diminution plus rapide du diamètre de la lésion grpe laser, différence significative à J4 et J7
HUO et al. (2020) (65)	1 seul aphte mineur <10mm en bouche < 72h EVA 3 min à J0	Maladie systémique prédisposant à l'ABR Femmes enceintes ou allaitant Patient en cours de ttt ODF patient sous traitement system <1 mois. Patient sous ttt loc <1 sem Patients fumeurs ou buvant de l'alcool de manière régulière	N = 51 Hommes/Femmes: 17/34 Gex n = 25 Gctrl n = 26	Diode λ = 810nm CW 1W, 12,9J/cm2 t = 60s (3x20s)	<b>Nb de séances</b> : 3 jours consécutifs <b>Suivi</b> : J0, immédiatement après, J1, J3 et J7 <b>Protocole</b> Gex : laser diode 810nm pdt 3 jours Gctrl : Triamcinolone acetonide 0.1% 3x/jour jusqu'à cicatrisation	Médication Triamcinolone acetonide 0.1% 3x/jour	Douleur spontanée : EVA Douleur fonctionnelle : EVA Cicatrisation : Réépithélialisation	Diminution immédiate de la douleur grpe laser mais aussi à J1 et J3, non significative à J7 Cicatrisation en 6,6 jours grpe laser contre 7,7 jours grpe ctrl (mais non significatif)
SEYYEDI et al. (2020) (66)	Diagnostic certain d'ABR mineure Aphte mineur en bouche <10mm et <72h	Age <12 ans Maladie systemique Femmes enceintes Aphte atypique ou suspicion d'ABR IIaire Ttt topique en cours de l'aphte ttt systémique de l'ABR < 3 mois Usage d'ATG avant, pendant, 4 jours après étude	N = 15 Hommes/Femmes: 2/13 Age : 17-60 (>12 ans) Age moyen ≈ 34 Gex n = 10 (5+5) Gctrl n = 5	CO <sub>2</sub> λ = 10 600nm CW 1W, t = 5-10s λ = 10 600nm PW 261W, t = 180microsecondes (intervalle 40ms)	<b>Nb de séances</b> : 1 <b>Suivi</b> : avant, immédiatement après, 12h, 24h, 48h et 72h après <b>Protocole</b> Gex 1: gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> mode continu Gex 2 : gel oral transparent non anesthésiant + laser CO <sub>2</sub> mode pulsé Gex 3 : Pommade de Triamcinolone 0,1% 4 fois par jour jusqu'à cicatrisation	Médication Pommade de Triamcinolone 0,1% 4 fois par jour	Douleur immédiate : EVA Douleur tardive : EVA Cicatrisation : Taille de la lésion (J0, J3, J5 et J7)	Diminution immédiate de la douleur et prolongée dans le temps dans les grpes laser (CW et PW) par rapport au grpe médication. Aucune différence significative entre les 3 grpes concernant la taille de la lésion.

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**  
-----

**Vu le Président du Jury,**

*Vu et permis d'imprimer*

**Vu le Doyen,**

**Pr Bernard GIUMELLI**

**PAPIN (Anne-Caroline).** - Traitement de l'aphtose buccale récidivante par laser : une revue systématique.- 79 f. ; ill. ; tabl. ; 75 ref. (Thèses : Chir. Dent. ; Nantes ; 2021)

### **RÉSUMÉ**

L'aphtose buccale récidivante idiopathique est une pathologie invalidante, dont le traitement actuel est majoritairement pharmacologique. La photobiomodulation est une thérapie en plein essor, qui stimule les fonctions métaboliques par application de lumière laser à basse énergie. Les connaissances actuelles laissent à penser qu'elle aurait sa place dans la diminution de la douleur et l'amélioration de la cicatrisation des lésions liées à l'aphtose buccale récidivante idiopathique. L'objectif de cette revue systématique de littérature est de déterminer s'il existe un intérêt à l'utilisation de la thérapie laser par photobiomodulation dans le traitement symptomatique ou préventif des aphtoses buccales récidivantes idiopathiques. Les dix-neuf études randomisées contrôlées incluses ont conclu que la photobiomodulation a permis de réduire efficacement à la fois les douleurs mais aussi le temps de cicatrisation des lésions liées à l'aphtose buccale récidivante, en comparaison avec un placebo et avec une pharmacothérapie conventionnelle. Cependant, le traitement est uniquement symptomatique, aucun effet n'ayant pu être démontré concernant le caractère préventif. Par ailleurs la grande hétérogénéité des paramètres laser utilisés dans les études ne permet pas réellement de conclure à un protocole laser strict et reproductible.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT** : Pathologie buccale et péri-buccale

### **MOTS CLÉS MESH**

Stomatite aphteuse / Stomatitis, aphtous  
Ulcère / ulcer  
Thérapie laser / Laser therapy  
Photothérapie de faible intensité / Low level Light therapy

### **JURY**

Président : Professeur LESCLOUS P.  
Assesseur : Docteur JORDANA F.  
Assesseur : Docteur GUILLEMIN M.  
Directrice : Docteur CLOITRE A.

### **ADRESSE DE L'AUTEUR**

20 Boulevard Gabriel Guist'hau - 44000 NANTES  
anne.caroline.papin@gmail.com