

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2020

N°

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

CHIRURGIE ORALE

par

Maxime GUILLEMIN

né le 24/06/1992 à Paris 17e

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 2020

PREVENTION ET PRISE EN CHARGE DES MUCITES ORALES RADIO-
INDUITES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LITTERATURE

Président : Monsieur le Professeur Pierre CORRE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Mélanie DORE

A Monsieur le Professeur Pierre CORRE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie maxillo-faciale, CHU Hôtel Dieu, Nantes

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Pour votre écoute et votre disponibilité durant tout mon internat,

Pour vos enseignements de qualité et vos conseils avisés,

Veillez trouver ici l'expression de mon immense admiration et de toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Mélanie DORE

Praticien des centres de lutte contre le cancer

Service de Radiothérapie, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Pour avoir accepté de diriger cette thèse,

Pour votre réactivité, votre patience et votre bienveillance,

Pour avoir partagé vos connaissances dans un domaine que j'ai eu grand plaisir à découvrir,

Veillez trouver ici l'expression de mes éternels remerciements et mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Professeur des Universités

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

Dentaire

Département de Chirurgie Orale du Centre de Soins Dentaires, CHU Hôtel Dieu,

Nantes

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury,

Pour vos enseignements précieux et votre disponibilité sans faille dès le premier jour de mon internat,

Pour vos conseils bienveillants, pratiques comme théoriques, qui m'ont permis de progresser,

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon plus grand respect.

A Monsieur le Docteur Saïd KIMAKHE

Maître de Conférences

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

Dentaire

Département de Chirurgie Orale du Centre de Soins Dentaires, CHU Hôtel Dieu,

Nantes

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury,

Pour m'avoir fait une confiance aveugle et permis de progresser,

Pour votre disponibilité et votre bienveillance à tout épreuve,

Soyez assuré de mon éternelle reconnaissance et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Cécile DUPAS

Praticien Hospitalier

Département de Prothèse Maxillo-faciale du Centre de Soins Dentaires, CHU Hôtel
Dieu, Nantes

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury,

Pour notre collaboration régulière dans la bonne humeur,

Pour votre professionnalisme et votre aide dans ce travail,

Trouvez en ces quelques mots l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Lucie PEUVREL

Praticien des centres de lutte contre le cancer

Service d'Onco-dermatologie, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

Pour avoir accepté de siéger dans ce jury,

Pour votre intérêt immédiat dans ce travail,

Pour votre regard différent sur la pathologie concernée,

Soyez certaine de ma gratitude et de ma sincère reconnaissance.

Aux Dr Al-Homsi, Dr Chouet-Girard, Dr Elle, Dr Ghersallah et toute l'équipe du Centre Hospitalier du Mans pour m'avoir fait confiance depuis mon premier jour d'internat et pour les très bons moments partagés.

Aux Dr Perrin, un véritable Maître en Stomatologie.

Aux Dr Loin et Dr Malinge, Cheffes et amies, merci pour ce formidable semestre.

A mes co-internes et amis de CMF : Audrey, Carlotta, Delphos, Maeva, Quentin, Rulia, Ruliette, Rulio, Sarah, TTN, Vicky

A mes co-internes et amis de Chirurgie Orale : Adrien, Agathe, Benoit, Camille L., Corentin, Elise, Frederique, Gildas, Grégoire, Kev1, Léonin, Marion M., les Mathilde(s), Margaux LH, Pierre, Rudy, Sarace, Servane, Sophie, Volkan

Aux Chirurgiens-Dentistes et amis du Centre de Soins Dentaires de Nantes : Alexandre C., Antoine B., Bastien, Camille B et C, Charles A et G., Davy, Estelle, Eloise, Gael, Matt, Marion L., Morgane, Nicolas B., Paul M., Rosita, les Thomas, Thibault, Tanguy, Zahi

Aux amis du Mans : Jean-Philibert, Clément, Gogo, ©ervanne, Delphine, Anaïs, Giulia, Virginie, Elodie, Mouton, Sarah

A mes amis et Docteurs: Chbeb, Michou, Quentin de la menardière, Lepiff, Mawie, Claire, Legrand, Vincent, Sujee, Papi

A Jean-François, Clémentine, Sébastien pour cette inconditionnelle amitié.

Aux amis de Saint-Jean : Aurore, Axel, Aurélia, Damien, Emilien, Hélène, Julien, Laura, Mélanie, Les Marion, Pauline, Quentin et Romain, Samuel

A Inès et sa famille, pour tout.

A ma famille et en particulier mes parents et Clémence pour leur soutien.

A mon grand-père.

A Mère.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	12
1. AVANT-PROPOS	13
1. LA RADIOTHERAPIE DES CANCERS DES VADS	15
A. INTRODUCTION	15
B. MECANISME D’ACTION DES RAYONNEMENTS IONISANTS	16
C. EFFETS SECONDAIRES	18
D. PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DES VADS	19
E. TECHNIQUES DE RADIOTHERAPIE EXTERNE DES CANCERS DES VADS	22
1) <i>Radiothérapie conformationnelle 3 dimensions (RC3D)</i>	22
2) <i>Radiothérapie de conformation avec modulation d’intensité</i>	23
3) <i>Radiothérapie en condition stéréotaxique</i>	23
F. DOSES PRESCRITES ET CONTRAINTES DE DOSES AUX ORGANES A RISQUE	24
G. LA RADIOTHERAPIE DES CANCERS DES VADS EN PRATIQUE.....	25
1) <i>Consultation initiale</i>	25
2) <i>Scanner dosimétrique</i>	26
3) <i>Délinéation des volumes et planification</i>	26
4) <i>Traitement</i>	28
2. LA MUCITE ORALE RADIO-INDUITE	29
A. DEFINITION.....	29
B. PHYSIOPATHOLOGIE.....	30
C. PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUES.....	31
D. EVALUATION.....	31
1) <i>Classifications</i>	32
2) <i>Scores</i>	34
3) <i>Questionnaire</i>	36
a) <i>Quotidien</i>	36
b) <i>Hebdomadaire</i>	36
E. TRAITEMENT PREVENTIF, SYMPTOMATIQUE, CURATIF	37
1) <i>Matériel et Méthode</i>	38
2) <i>Mesures de prévention générale</i>	40
3) <i>Bicarbonate de sodium (BS)</i>	43
4) <i>Eléments naturels</i>	45
a) <i>Miel</i>	45
b) <i>Propolis</i>	49
c) <i>Silymarine</i>	49
d) <i>Calendula officinalis</i>	50
e) <i>Aloe vera</i>	51
f) <i>Curcumin</i>	52
g) <i>Zataria Multiflora</i>	53
h) <i>Mélasse de mûre</i>	54
i) <i>Médecine traditionnelle chinoise</i>	55
5) <i>Sulfate de zinc</i>	57
6) <i>Phosphate de calcium</i>	59
7) <i>Lactobacillus Brevis</i>	61
8) <i>Enzymes protéolytiques</i>	62
9) <i>Laser à faible puissance</i>	63

10)	<i>Antimicrobiens</i>	66
a)	Polymyxine, tobramycine et amphotéricine B.....	67
b)	Bacitracine, clotrimazole et gentamicine.....	68
c)	Fluconazole.....	69
d)	Povidone iodée.....	71
e)	Iseganan.....	72
f)	Triclosan.....	73
g)	Chlorexidine.....	73
11)	<i>Agents de revêtement</i>	75
a)	Sucralfate.....	75
b)	Rebamipide.....	77
c)	Gel muco-adhésif.....	78
12)	<i>Pilocarpine</i>	78
13)	<i>Prostaglandines</i>	79
14)	<i>AINS</i>	80
a)	Benzylamine.....	81
b)	Célécoxib.....	84
15)	<i>Orgotéine</i>	84
16)	<i>Extraits placentaires</i>	85
17)	<i>Diphenhydramine</i>	87
18)	<i>Analgésiques</i>	89
a)	Morphine.....	89
b)	Fentanyl.....	91
c)	Gabapentine.....	92
d)	Antidépresseurs tricycliques.....	94
19)	<i>Amifostine</i>	96
20)	<i>Vitamine E</i>	98
21)	<i>Mélatonine</i>	99
22)	<i>Glutamine</i>	100
23)	<i>Sang déprotéinisé</i>	104
24)	<i>Facteurs de croissance</i>	105
a)	Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de monocytes (GM-CSF).....	105
b)	Facteur stimulant la croissance des kératinocytes (KGF).....	107
25)	<i>Moyen mécanique : le dispositif intra-oral (DIO)</i>	108

3.	SYNTHESE DESCRIPTIVE	111
A.	BICARBONATE DE SODIUM.....	113
B.	MIEL.....	113
C.	PROPOLIS.....	114
D.	AUTRES PRODUITS NATURELS.....	114
1)	<i>Silymarine</i>	114
2)	<i>Calendula Officinalis</i>	114
3)	<i>Aloe Vera</i>	114
4)	<i>Curcumin</i>	114
5)	<i>Zataria Multiflora</i>	115
6)	<i>Mélasse de mûre</i>	115
7)	<i>Shuanghuabaihe</i>	115
8)	<i>Chining</i>	115
E.	SULFATE DE ZINC.....	115
F.	PHOSPHATE DE CALCIUM.....	116
G.	LACTOBACILLUS BREVIS.....	116
H.	ENZYMES PROTEOLYTIQUES.....	116
I.	LASER.....	117
J.	ANTIMICROBIENS.....	118
1)	<i>PTA</i>	118

2)	<i>BCG</i>	118
3)	<i>Fluconazole</i>	118
4)	<i>PVP-I</i>	119
5)	<i>Isegran</i>	119
6)	<i>Triclosan</i>	119
7)	<i>CHX</i>	120
K.	SUCRALFATE	120
L.	AUTRES AGENTS DE REVETEMENT	120
M.	PILOCARPINE	121
N.	PROSTAGLANDINE.....	121
O.	BENZYDAMINE	121
P.	CELECOXIB.....	122
Q.	EXTRAIT PLACENTAIRE	122
R.	DIPHENHYDRAMINE	123
S.	ANALGESIQUES.....	123
1)	<i>Morphine</i>	123
2)	<i>Gabapentine</i>	124
3)	<i>Nortriptyline</i>	124
4)	<i>Doxépine</i>	124
T.	AMIFOSTINE	124
U.	VITAMINE E	125
V.	MELATONINE	125
W.	GLUTAMINE.....	125
X.	SANG DEPROTEINISE.....	126
Y.	FACTEURS DE CROISSANCE.....	126
1)	<i>GM-CSF</i>	126
2)	<i>KGF</i>	127
4.	CONCLUSION	128
5.	ANNEXES	130
A.	ANNEXE 2 : FACTEURS DE RISQUE EN IRRADIATION POST-OPERATOIRE DU SITE PRIMITIF 130	
B.	ANNEXE 3 : FACTEURS DE RISQUE EN IRRADIATION POST-OPERATOIRE DES AIRES GANGLIONNAIRES	130
6.	BIBLIOGRAPHIE	131

Liste des abréviations utilisées

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASC : Aire Sous la Courbe
Bdb : Bain de bouche
BCG : Bacitracine, Clotrimazole et Gentamicine
BS : Bicarbonate de Sodium
CLX : Chlorhexidine
CT : Chimiothérapie
CTC : Chimiothérapie Concomitante
DIO : Dispositif Intra-Oral
EBM : Evidence Based Medicine
EBV : Epstein Barr Virus
ECR : Essai Contrôlé Randomisé
GM-CSF : Facteur Stimulant les Colonies de Granulocytes et de Macrophages
HBS : Hygiène buccale Standard
HPV : Human Papilloma Virus
IC : Intervalle de Confiance
KGF : Keratin Growth Factor
LLLT : Low Level Laser Therapy
MA : Méta-Analyse
MO : Mucite Orale
MORI : Mucite Orale Radio-Induite
NCI-CTC : Common Toxicity Criteria
OMDQ : Oral Mucositis Daily Questionnaire
OMSS : Oral Mucositis Scoring System
OR : Odds Ratio
OAG : Oral Assessment Guide
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OMAS : Oral Mucositis Assessment Scale
OMA : Oral Mucositis Assessment
OMDQ : Oral Mucositis Daily Questionnaire
OMWQ : Oral Mucositis Weekly Questionnaire
PC : Phosphate de Calcium
PTA : Polymyxine, Tobramycine et Amphotéricine B
PVP-I : Polyvinylpyrrolidone iodée
RCMI : Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
Rh-EGF : Recombinant Human Epidermal Growth Factor
RR : Risque Relatif
RTE : Radiothérapie Externe
RTOG : Radiation Therapy Oncology Group
SMD : Différence Moyenne Standardisée
UCNT : Undifferentiated Carcinomas of Nasopharyngeal Type
VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures
WHO : World Health Organisation

1. Avant-propos

Le cancer est la première cause de mortalité dans les pays développés et la seconde dans les pays en voie de développement.

Les cancers de la tête et du cou, aussi appelés cancers des voies aériennes et digestives supérieures (VADS) sont au sixième rang des cancers par ordre de prévalence. Environ 550000 nouveaux cas sont identifiés chaque année dans le monde¹. Les cancers des VADS, plus rares chez la femme, représentent environ 7 % des cancers observés chez l'homme.

Selon l'agence internationale de recherche en cancérologie (IRAC)², les sites anatomiques inclus dans la notion de cancer des VADS regroupent les glandes salivaires, les sinus, les fosses nasales, le nasopharynx, la cavité orale, l'oropharynx, le larynx et l'hypopharynx (Fig.1.). Nous distinguons deux groupes dans ces cancers :

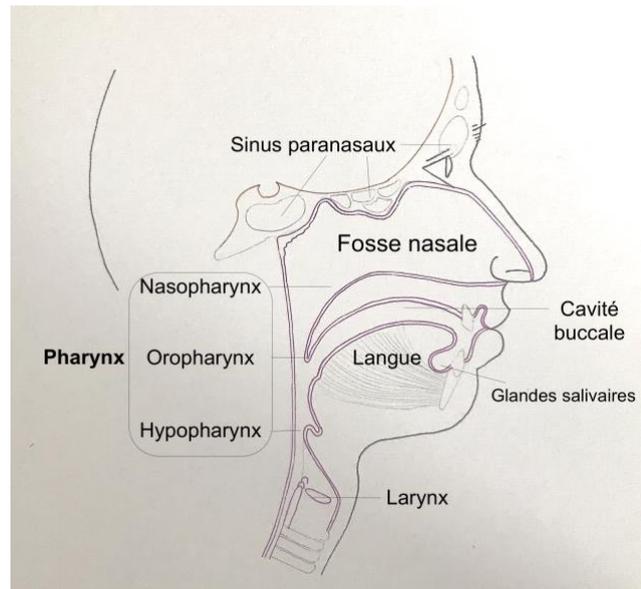


Figure 1: Sites anatomiques inclus dans la définition des cancers de la tête et du cou

- Le premier groupe, le plus important, regroupe les cancers de la cavité buccale, du pharynx et du larynx. Ces cancers représentent 90 % des tumeurs « tête et cou ». Ce sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes. Ils ont leur origine dans les cellules squameuses formant la paroi de ces voies et cavités. Traditionnellement dus à la consommation excessive de tabac et d'alcool, ils tendent globalement à diminuer grâce aux campagnes de lutte contre le tabac. Cette tendance n'est cependant pas uniforme car on assiste ces dernières décennies à une nette augmentation de cancers localisés dans l'oropharynx notamment au niveau des amygdales. Cette augmentation est causée par un agent viral : les papillomavirus oncogènes.

En effet, certains sous-types de virus HPV (Human Papilloma Virus), notamment le sous-type 16, sont décelés dans les cancers de l'oropharynx, et moins fréquemment dans les cancers de la cavité buccale et du larynx. Certains comportements sexuels, comme un début de vie sexuelle à un âge précoce ou le

fait d'avoir de nombreux partenaires sexuels, sont liés à une augmentation du risque d'infection à HPV. Les cancers liés à HPV, davantage radiosensibles, ont un taux de survie à 5 ans plus élevé: 80% contre 40% pour les cancers liés à l'intoxication alcoolo-tabagique.

- Les 10 % restants sont des tumeurs plus rares, situées dans les fosses nasales, dans les sinus ou dans les glandes salivaires. Une forme particulière de cancer située à l'arrière des fosses nasales, le cancer indifférencié du nasopharynx (UCNT), se rencontre essentiellement dans les pays asiatiques ou dans le bassin méditerranéen et est souvent provoqué par un virus, l'Epstein Barr virus (EBV), qui infecte les patients au cours des premières semaines de vie.

Enfin, une autre entité particulière retrouvée dans le sinus ethmoïde est l'adénocarcinome de l'ethmoïde, essentiellement secondaire d'une exposition professionnelle aux poussières de bois, et donc reconnu comme maladie professionnelle du menuisier.

Tableau 1: Cancers des VADS

Localisation	Type de tumeur le plus fréquent	Principaux facteurs de risque
Cavité buccale	Carcinome épidermoïde	Alcool et tabac
Oropharynx	Carcinome épidermoïde	Alcool et tabac Human Papillomavirus
Hypopharynx	Carcinome épidermoïde	Alcool et tabac
Larynx	Carcinome épidermoïde	Alcool et tabac
Sinus ethmoïde et fosses nasales	Adénocarcinome	Exposition professionnelle aux poussières de bois
Nasopharynx et rhinopharynx	Carcinome indifférencié du nasopharynx	Virus Epstein Barr

1. La radiothérapie des cancers des VADS

Avec la chirurgie, la radiothérapie externe est une des principales options thérapeutiques dans la prise en charge des cancers des VADS.

A. Introduction

La découverte des rayons X par W.K. Roentgen date de 1895. Celle de la radioactivité par H. Becquerel date de 1896. Ce n'est que dans les années 1920-1930 que leur utilisation à des fins médicales se développe, et c'est en 1955 qu'on observe de véritables progrès dans ce domaine avec l'arrivée de la télécobalthérapie.

La radiothérapie repose sur l'utilisation des rayonnements ionisants à visée thérapeutique à partir des connaissances de radiobiologie (étude des effets des rayonnements ionisants sur les tissus). Son objectif est de délivrer une dose suffisante au volume cible en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants, afin d'obtenir l'effet thérapeutique recherché (curatif ou palliatif) tout en minimisant les effets secondaires éventuels.

On distingue :

- La radiothérapie externe: la source de rayonnements ionisants est située à l'extérieur du patient. Exemple : radiothérapie externe par photons (ou plus rarement électrons) délivrés par un accélérateur de particules (très largement majoritaire), protonthérapie (peu fréquemment utilisée car couteuse et uniquement accessible dans 3 centres en France), et hadronthérapie (très rare, non accessible en France)
- La radiothérapie interne ou métabolique (encore appelée radio-immunothérapie): elle repose sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène spécifiquement portée par la cellule tumorale, marqué par un isotope radioactif choisi pour son rayonnement puissant mais peu pénétrant (quelques microns) afin de délivrer une dose efficace de façon sélective à la

cellule tumorale sans endommager les tissus sains. Cette technique n'est actuellement pas utilisée dans le traitement des cancers des VADS.

- La curiethérapie : historiquement développée en France, cette technique utilise une source radioactive (Iridium 192, iode 125, ...) mise en place au contact de la région anatomique à traiter. Il existe la curiethérapie interstitielle (mise en place des gaines vectrices qui reçoivent la source à travers les tissus), la curiethérapie endocavitaire (mise en place de la source via un applicateur dans une cavité naturelle), et la contactothérapie (l'applicateur qui reçoit la source est posé directement sur la peau à traiter). La curiethérapie est la modalité qui permet la meilleure épargne des tissus sains : la source est directement au contact de la tumeur et la décroissance de dose étant très élevée, le gradient est favorable à la protection des tissus sains. Les fils d'iridium qui étaient utilisés pour la curiethérapie à bas débit de dose ne sont aujourd'hui plus utilisés pour des raisons évidentes de radioprotection et il s'agit désormais de source miniaturisée (de la taille d'une tête d'épingle) placée dans un projecteur permettant de réaliser de la curiethérapie à haut débit de dose ou en débit pulsé pour reproduire au mieux les effets radiobiologiques du bas débit. Dans le cadre des cancers de la tête et du cou, la curiethérapie est indiquée pour des petites tumeurs T1-2, principalement aux lèvres (fig.2.), en association avec la chirurgie ou de manière exclusive.



Figure 2: Exemple d'une séance de curiethérapie interstitielle exclusive à visée curative d'un cancer de la lèvre inférieure localisé T1N0.

B. Mécanisme d'action des rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont des radiations capables de créer des réactions d'ionisations et d'excitations dans le tissu biologique qu'elles traversent par « arrachement » d'électrons aux atomes des molécules du milieu. Il y a ainsi rupture

de l'équilibre électrique aboutissant à la création de radicaux libres, à l'origine d'une réaction en chaîne : effets physiques (de l'ordre de la minute à l'heure) principalement représentés par des lésions de l'ADN cellulaire, effets cellulaires (de l'ordre du jour à la semaine) principalement représentés par la mort cellulaire, puis les effets tissulaires (de l'ordre du mois à l'année) tel que la fibrose. L'unité de dose utilisée en clinique est le Gray (Gy). Elle correspond à l'énergie absorbée par le tissu (1 Gy=1 joule par kilo).

L'effet des ces radiations peut être modifié par de nombreux facteurs :

-la radiosensibilité intrinsèque, c'est-à-dire la capacité de la cellule à réparer les lésions radio-induites. Elle sera radiosensible si elle ne répare pas les lésions ou radio-résistante dans le cas contraire.

-la phase du cycle cellulaire pendant laquelle ont lieu les radiations. La radiosensibilité est maximale durant les phases G2 (entre réplication et mitose) et la phase de mitose. Elle est minimale en phase S durant laquelle l'ADN est répliqué.

-la présence d'oxygène est indispensable à l'action biologique des radiations ionisantes de par la formation de radicaux libres à durée de vie courte. En l'absence d'oxygène les cellules sont moins sensibles aux radiations. Ainsi la dose nécessaire pour détruire une cellule en hypoxie est jusqu'à trois fois plus importante que celle nécessaire pour détruire la même cellule bien oxygénée.

-le facteur temps est à prendre en considération. Le fractionnement et l'étalement d'une irradiation sont deux notions fondamentales :

- Le fractionnement est le nombre de séances choisi pour délivrer la dose totale. Il est déterminé par l'effet différentiel sur lequel repose le principe de la radiothérapie (fig.3.)

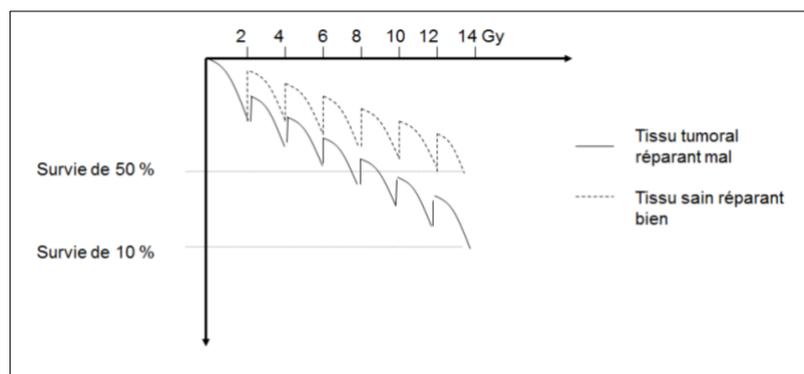


Figure 3: Effet différentiel

permettant d'obtenir une repopulation des tissus sains entre les séances, sans compromettre l'effet anti-tumoral souhaité. C'est donc un élément important de la survenue ou non des complications tardives. Le fractionnement standard est

de 2 Gy par séance, une séance par jour, cinq jours par semaine. Cependant, des schémas de radiothérapie alternatifs visent à réduire la durée totale de traitement :

- les schémas dits hyperfractionnés : deux séances par jour avec une dose réduite par fraction comprise entre 1.1 et 1.2 Gy. La réduction de la dose par fraction permet de diminuer la toxicité tardive, tout en augmentant la dose totale.
- les schémas dits hypofractionnés : une dose par séance plus élevée (>2 Gy) est utilisée pour réduire le nombre de séances mais ces schémas exposent à un risque plus élevé d'effets secondaires tardifs et sont donc réservés aux situations palliatives.
- L'étalement est la durée totale du traitement. En réduisant l'étalement (accélération), on dépasse la prolifération des cellules tumorales, leur destruction est donc plus importante. L'accélération et l'hyperfractionnement peuvent être associés, en particulier pour les schémas dont la durée de traitement globale est réduite. Un allongement du temps de traitement (protraction) est utilisé pour les traitements davantage palliatifs. L'étalement est un élément important de survenue des complications aiguës.

C. Effets secondaires

Il faut distinguer les effets stochastiques et déterministes.

-Les effets secondaires stochastiques sont aussi appelés probabilistes ou aléatoires. La probabilité d'apparition de l'effet augmente avec la dose. On retrouve les effets carcinogènes c'est-à-dire le risque de cancer secondaire, et les effets génétiques très théoriques puisque s'appliquant aux doses reçues aux gonades.

-Les effets déterministes : ils apparaissent à partir d'une dose seuil puis, après ce seuil, sont d'autant plus sévères que la dose est élevée. Il faut différencier les effets précoces (transitoires et réversibles) survenant dans les six premiers mois des effets tardifs (souvent définitifs) survenant après six mois.

Il existe plusieurs classifications pour grader les différents effets secondaires en radiothérapie dont la plus fréquemment utilisée est celle de la CTCAE V4₃.

Tableau 2: Principaux effets secondaires de la radiothérapie externe des cancers ORL

Réactions	Précoces	Tardives
	Mucite oropharyngée/oesophagienne (dysphagie douloureuse) Dysgueusie Xérostomie aigue Erythème/radiodermite (douleur) Hypersalivation « glaireuse »	Larynx radique (dysphonie, dyspnée) Xérostomie tardive Jabot sous mentonnier Sclérose/fibrose cervicale Trismus Troubles de la déglutition Ostéoradionécrose Hypothyroïdie Télangiectasies cutanées/muqueuses Cancers secondaires

D. Place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers des VADS

La stadification des cancers est utilisée pour estimer le pronostic du patient et adapter la stratégie thérapeutique. La classification TNM est la plus couramment utilisée :

- T: taille de la tumeur et infiltration des tissus avoisinants
- N: atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- M: atteinte métastatique

La classification TNM pour chaque site tumoral suit deux systèmes : une classification clinique (cTNM) qui découle de l'évaluation clinique, endoscopique et radiologique avant traitement, et une classification histopathologique (pTNM), résultant de l'évaluation histopathologique après résection chirurgicale, permettant de décider de l'indication à un traitement adjuvant. Les différentes combinaisons de T, N et M sont finalement regroupées en quatre stades, allant de I à IV.

La 7^{ème} édition publiée a été actualisé en 2017 pour devenir la classifications 8^{ème} édition. Celle-ci permet de tenir compte du meilleur pronostic des tumeurs de l'oropharynx liées à l'HPV, mais de nouveaux facteurs prédictifs au-delà de la taille ont été mis en évidence, tels que la profondeur de l'infiltration tumorale des cancers de la cavité buccale et la notion d'extension extra-capsulaire des métastases ganglionnaires régionales.

La classification TNM peut être pour chaque sous-localisation regroupée en stade.

Tableau 3: Correspondances Stades et TNM

Stade	TNM Cavité buccale	TNM Oropharynx p16+	TNM Hypopharynx	TNM Larynx
I	T1N0M0	T1, T2-N0, N1	T1N0M0	T1N0M0
II	T2N0M0	T1, T2-N2 T3-N0, N1, N2	T2N0M0	T2N0M0
III	T3-N0 T1, T2, T3-N1	T1, T2, T3-N3 T4-Tout N	T3-N0 T1, T2, T3-N1	T3-N0 T1, T2, T3-N1
IV		Tout T-Tout N-M1		
IV-A	T4a-N0, N1 T1, T2, T3, T4a-N2		T1, T2, T3-N2 T4a-N0, N1, N2	T4a-N0, N1 T1, T2, T3, T4a-N2
IV-B	Tout T-N3 T4b-Tout N		Tout T-N3 T4b-Tout N	Tout T-N3 T4b-Tout N
IV-C	Tout T-Tout N- M1		Tout T-Tout N- M1	Tout T-Tout N- M1

Le stade est fondamental dans le choix du traitement mis en place. Le tableau ci-après résume la prise en charge en radiothérapie des cancers des VADS en fonction du stade⁴.

Tableau 4: Indications de RTE selon les stades

Stade	Radiothérapie
I et II	<ul style="list-style-type: none"> • Cavité buccale : <ul style="list-style-type: none"> -traitement de la tumeur : Curiethérapie exclusive peut être discutée RTE postopératoire si risque élevé de récurrence* (curiethérapie de barrage possible) -prophylaxie ganglionnaire : après chirurgie si facteur de risque de récurrence**, ou systématiquement en l'absence de chirurgie ganglionnaire • Oropharynx: <ul style="list-style-type: none"> -traitement de la tumeur : en monothérapie ou après chirurgie, en cas de risque élevé de récurrence* -prophylaxie ganglionnaire : par chirurgie ou radiothérapie • Hypopharynx: <ul style="list-style-type: none"> -traitement de la tumeur : en monothérapie ou après chirurgie si risque élevé de récurrence* -prophylaxie ganglionnaire : par chirurgie ou radiothérapie

	<ul style="list-style-type: none"> • Larynx: <table border="1" data-bbox="360 232 1369 443"> <thead> <tr> <th data-bbox="360 232 533 264"></th> <th data-bbox="533 232 975 264">Traitement de la tumeur</th> <th data-bbox="975 232 1369 264">Prophylaxie ganglionnaire</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="360 264 533 338">Atteinte glottique</td> <td data-bbox="533 264 975 338">Après chirurgie en cas de risque élevé de récurrence*, ou en monothérapie</td> <td data-bbox="975 264 1369 338">Si pas de chirurgie ganglionnaire : discuter RTE si T2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="360 338 533 443">Atteinte supra-glottique</td> <td data-bbox="533 338 975 443">Après chirurgie en cas de risque élevé de récurrence*, ou en monothérapie</td> <td data-bbox="975 338 1369 443">Si pas de chirurgie ganglionnaire, ou après chirurgie si facteur de risque de récurrence**</td> </tr> </tbody> </table> 		Traitement de la tumeur	Prophylaxie ganglionnaire	Atteinte glottique	Après chirurgie en cas de risque élevé de récurrence*, ou en monothérapie	Si pas de chirurgie ganglionnaire : discuter RTE si T2	Atteinte supra-glottique	Après chirurgie en cas de risque élevé de récurrence*, ou en monothérapie	Si pas de chirurgie ganglionnaire, ou après chirurgie si facteur de risque de récurrence**
	Traitement de la tumeur	Prophylaxie ganglionnaire								
Atteinte glottique	Après chirurgie en cas de risque élevé de récurrence*, ou en monothérapie	Si pas de chirurgie ganglionnaire : discuter RTE si T2								
Atteinte supra-glottique	Après chirurgie en cas de risque élevé de récurrence*, ou en monothérapie	Si pas de chirurgie ganglionnaire, ou après chirurgie si facteur de risque de récurrence**								
III et IV	<ul style="list-style-type: none"> • Cavité buccale: <p data-bbox="392 488 1372 640">-traitement de la tumeur : en traitement primaire si tumeur non résecable et/ou patient non opérable, en association à une chimiothérapie concomitante ; après chirurgie si risque élevé de récurrence* ; la radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés en mauvais état général ou si CI chimiothérapie</p> <p data-bbox="392 651 1372 723">-traitement des aires ganglionnaires : systématiquement si absence de chirurgie ganglionnaire ou après chirurgie selon facteurs de risque de récurrence**</p> • Oropharynx: <p data-bbox="392 819 1372 931">-traitement de la tumeur : en traitement primaire en association à une chimiothérapie concomitante, ou après chirurgie si risque élevé de récurrence* ; une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés en mauvais état général ou si CI chimiothérapie</p> <p data-bbox="392 943 1372 1014">-traitement des aires ganglionnaires : systématiquement si absence de chirurgie ganglionnaire ou après chirurgie selon facteurs de risque de récurrence**</p> • Hypopharynx: <p data-bbox="392 1111 1372 1263">-traitement de la tumeur : après chirurgie si risque élevé de récurrence*, en traitement primaire avec chimiothérapie concomitante, ou après chimiothérapie d'induction chez les patients répondeurs ; une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés en mauvais état général ou si CI chimiothérapie</p> <p data-bbox="392 1274 1372 1346">-traitement des aires ganglionnaires : systématiquement si absence de chirurgie ganglionnaire ou après chirurgie selon facteurs de risque de récurrence**</p> • Larynx: <p data-bbox="392 1442 1372 1594">-traitement de la tumeur : après chirurgie si risque élevé de récurrence*, en traitement primaire avec chimiothérapie concomitante, ou après chimiothérapie d'induction chez les patients répondeurs ; une radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés en mauvais état général ou si CI chimiothérapie</p> <p data-bbox="392 1606 1372 1677">-traitement des aires ganglionnaires : systématiquement si absence de chirurgie ganglionnaire ou après chirurgie selon facteurs de risque de récurrence**</p> 									

E. Techniques de radiothérapie externe des cancers des VADS

La RTE est la forme d'irradiation la plus utilisée. La source d'énergie est à distance du volume à irradier.

Les radiations ionisantes traversent l'air puis les tissus sains avant d'arriver sur les tissus pathogènes. La multiplication des faisceaux d'irradiation permet de concentrer l'énergie dans la tumeur et de diminuer la dose aux tissus sains.

Le choix du rayonnement est fonction de la localisation de la tumeur. Celles superficielles sont traitées par des électrons qui pénètrent sur quelques centimètres, les plus profondes par des photons (ou rayons X) d'énergie variable (4 à 10 MV pour les cancers de la sphère ORL) utilisés dans 90% des cas. Plus rarement, on utilise aussi des protons (pour les tumeurs de l'œil et de la base du crâne notamment) ou un autre type de particules actuellement en cours d'évaluation, tels que les ions carbone.

1) Radiothérapie conformationnelle 3 dimensions (RC3D)

Au fil des années, les progrès techniques dont ceux de l'imagerie médicale ont permis d'introduire l'imagerie en coupe et les reconstructions 3D dans la planification de radiothérapie. Ainsi la RC3D a remplacé la radiothérapie classique 2D.

Elle vise à augmenter la dose délivrée dans le volume-cible sans augmenter la toxicité des tissus adjacents. Ce volume cible est défini par scanner avec reconstruction tridimensionnelle. L'irradiation se fait par un faisceau modelé par l'utilisation de lames contenues dans le collimateur de l'accélérateur linéaire, épousant la forme de la tumeur à traiter. Ces lames fixes bloquent le faisceau d'irradiation. Ainsi, le volume irradié est façonné à la forme tumorale. Les doses délivrées peuvent alors être augmentées tout en préservant les tissus sains, la dose totale d'irradiation étant fixée selon leur tolérances.

En radiothérapie ORL, cette technique est désormais abandonnée au profit de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) compte tenu de la supériorité dosimétrique pour l'épargne des tissus sains, du gain clinique sur l'épargne salivaire et de la non infériorité sur le contrôle tumoral.

2) Radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité

La RCMI est une technique d'irradiation qui permet d'améliorer la couverture des volumes cibles complexes tout en diminuant l'exposition des organes à risque.

Elle utilise des faisceaux d'intensité différente dans un même champ dans le but de produire plus de degrés de liberté dans la répartition de la dose et, en principe, une conformation encore plus précise que celle utilisée par la technique habituelle.

La RCMI nécessite un accélérateur classique avec collimateur multilames équipé d'un système d'imagerie embarquée. La forme du faisceau est définie par les lames du collimateur qui sont mobiles.

Les conditions idéales pour l'utilisation de cette technique sont :

- Une tumeur de forme irrégulière pas ou peu mobile
- Des contours fiables
- Une tumeur proche de structure(s) critique(s)
- Un positionnement et une immobilisation reproductibles



Figure 4: Accélérateur linéaire de particules utilisé dans le cadre de la radiothérapie externe de type Tomotherapy, dédié à la RCMI hélicoïdale

3) Radiothérapie en condition stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique utilise de nombreux microfaisceaux (>10) pour délivrer une dose forte par fraction (4 à 20 Gy) en un minimum de séances de radiothérapie (1 à 5) dans un volume cible restreint défini avec une précision inframillimétrique. Ainsi, il existe un gradient élevé entre tumeur et tissus sains périphériques car la dose délivrée autour de la tumeur est faible.

Dans la sphère des cancers ORL, elle est actuellement utilisée uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques.

F. Doses prescrites et contraintes de doses aux organes à risque

En radiothérapie, les organes sains à proximité des sites traités sont appelés organes à risque (OAR) 7.

La planimétrie retenue découle d'un compromis entre couverture correcte du volume cible et respect des doses de tolérance de chaque organe sain. La dose de tolérance s'exprime souvent de la façon suivante : $V_x < Y\%$, ce qui signifie que la dose X Gy ne doit pas être délivrée dans plus de Y% du volume de l'organe à risque.

Tableau 5: Doses de tolérance en radiothérapie

Organe sain	Dose de tolérance
<i>Parotide controlatérale</i>	V26 \geq 50% Dose moyenne <30 Gy
<i>Tronc cérébral</i>	Dose maximale de 50 Gy
<i>Articulation temporo-mandibulaire</i>	Dose maximale de 65 Gy
<i>Moelle épinière</i>	Dose maximale de 45 Gy
<i>Larynx</i>	Dose maximale de 20 Gy
<i>Chiasma</i>	Dose maximale de 54 Gy
<i>Conduit auditif, oreille moyenne et interne</i>	Dose maximale de 55 Gy
<i>Œil</i>	Dose moyenne de <35 Gy

On connaît également la dose nécessaire à la stérilisation d'une tumeur, qui dépend de sa radiosensibilité propre 8.

En général, le fractionnement standard est de 2 Gy par séance. Les doses prescrites en radiothérapie de la sphère ORL suivent des recommandations internationales et sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 6: Doses utilisées en RTE de la sphère ORL

IRADIATION	INDICATION	DOSE TOTALE
EXCLUSIVE	Maladie macroscopique sur le site de la tumeur primitive et les adénopathies cervicales macroscopiques	66 à 70 Gy
	Extensions microscopiques, tumorales et/ou ganglionnaire	50-56 Gy (bas risque) 60 Gy (haut risque)
POST-OPERATOIRE	Lit tumoral résection R0	50 Gy
	Lit tumoral, marges chirurgicales envahies	60 à 66 Gy
	Ganglions en rupture capsulaire lors du curage	60 à 66 Gy

G. La radiothérapie des cancers des VADS en pratique

1) Consultation initiale

Le radiothérapeute reçoit le patient, l'interroge et l'examine. Il informe sur les modalités du traitement, les bénéfices escomptés et ses possibles effets secondaires. Il établit une prescription à partir des caractéristiques du patient, de la tumeur et de son stade, des propositions de la RCP et de la médecine basée sur la preuve (EBM). Il prévoit une consultation en stomatologie pour éliminer les éventuels foyers infectieux et réduire le risque de survenue d'ostéoradionécrose mandibulaire, organise les soins de support associés au traitement, indispensables à la bonne tolérance de celui-ci : nutritionnel (suivi diététique, mise en place d'une alimentation entérale), psychologique, social (mise en place d'aide à domicile, prise en charge en convalescence), autre (aide au sevrage tabagique, prise en charge antalgique, suivi oncogériatrique, etc...).

2) Scanner dosimétrique

Les objectifs de ce scanner dosimétrique sont :

- déterminer la position et la contention adaptés pour un traitement confortable et reproductible,
- acquérir des données anatomiques pour la délimitation des volumes cibles et des organes à risque,
- obtenir les données de densité des tissus traversés qui permettront le calcul de la répartition de la dose (l'absorption du rayonnement étant calculée selon la densité tissulaire exprimée en unité Hounsfield).

Un scanner dosimétrique en coupe fine avec injection de produit de contraste est réalisé. Un masque thermoformé personnalisé est confectionné (Fig.5). Ce masque en résine est ramolli dans de l'eau chaude et se moule sur le visage.

Il sert à soutenir la tête du patient et à la maintenir immobile lors de l'administration du traitement. Une fois le masque mis en place sur la tête et le cou du patient, il est fixé à la table de traitement sur laquelle est allongée ce dernier. Le patient est positionné d'une manière confortable et reproductible, et des points de références sont tatoués sur la peau au niveau de la base du cou pour permettre un alignement reproductible.



Figure 5: Masque sur mesure réalisé au TDM puis utilisé à chaque séance de radiothérapie. On note l'ouverture en regard de la trachéotomie.

3) Délimitation des volumes et planification

Le radiothérapeute réalise un contourage des volumes cibles et des volumes à épargner (OAR) à partir du scanner dosimétrique.

La dénomination des volumes cibles suivent les recommandations de l'ICRU (International Commission of Radiation Units) :

- le volume tumoral macroscopique (GTV pour Gross Tumor Volume) : correspond à la tumeur macroscopiquement visible (cliniquement, en endoscopie ou à l'imagerie)

-le volume cible clinique (CTV pour Clinical Target Volume) qui inclut les extensions microscopiques non visibles sur l'imagerie et qui dépendent du type histologique et de la localisation de la tumeur.

-le volume cible planifié (PTV pour Planning Target Volume) qui correspond à une marge automatique (isotropique) créée autour du CTV permettant de prendre en compte les incertitudes de positionnement, les mouvements éventuels (externes et internes, inter-fractions et intra-fractions).

Remarques :

-notion de « volume traité » : la dose prescrite doit couvrir le PTV avec une marge d'erreur « acceptable » définie par l'ICRU comme suit : 95% du PTV reçoit au moins 95% de la dose prescrite. Le « volume traité » correspond donc au volume contenu dans une surface isodose sélectionnée et spécifiée par le radiothérapeute comme approprié (l'isodose 95%).

-notion de « volume irradié » : c'est celui qui reçoit tout ou partie de la dose (PTV et OAR), puisqu'autour du volume cible, une certaine dose est délivrée aux tissus avoisinants.

En RCMI, quelque soit le type de RCMI choisie : RCMI statique, arthrothérapie, RCMI hélicoïdale comme en tomothérapie, etc...), la planimétrie est dite « inverse », en comparaison à la planimétrie en RC3D. Ainsi, à partir des contraintes de couverture des volumes cibles et des contraintes d'épargne des OAR, une balistique est proposée. La validation par le radiothérapeute et le physicien médical sera un compromis entre la bonne couverture de la tumeur par la dose prescrite et la dose considérée « acceptable » dans les tissus voisins.

Il y a deux façons d'évaluer la répartition de la dose en planimétrie : les isodoses (l'isodose est la ligne regroupant l'ensemble des points recevant la même dose) sur coupes scanographiques, et les histogrammes doses-volumes qui sont la représentation graphique deux dimensions de la répartition de la dose.

Le HDV (Fig.6.) donne une représentation graphique cumulative du volume de tissu d'un organe ou d'une région d'intérêt (en ordonnée) ayant reçu une dose D exprimée en cGy ou en pourcentage de la dose totale (en abscisse).

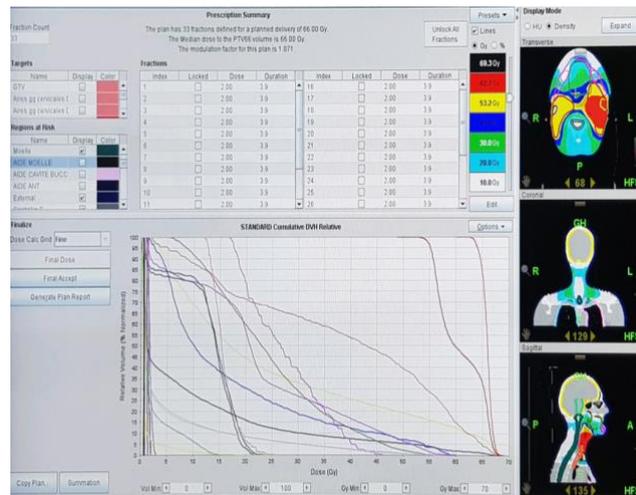


Figure 6 : HDV en planification inverse dans le cadre d'un cancer du larynx avec irradiation ganglionnaire post-opératoire (à gauche). Isodoses (en « color wash ») dans 3 coupes (axiales, coronales et saggitale) (à droite).

4) Traitement

En cas d'irradiation post-opératoire, le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines. En effet, la fin de la radiothérapie doit avoir lieu sous douze semaines post-opératoire sinon on s'expose à un risque plus élevé de rechute locale.

Le traitement se déroule sous forme de séance quotidienne (hors week-end et jours fériés) d'environ 15 minutes (incluant l'imagerie de repositionnement préalable à la délivrance du traitement : par imagerie volumétrique par faisceau conique ou CBCT), pendant cinq à sept semaines selon la dose totale prescrite.

Le patient est installé en salle de traitement en utilisant le dispositif de contention confectionné en phase de simulation. Un système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/Y/Z, distance source axe/peau) est appliqué à l'aide de laser.

L'image CBCT du jour est fusionnée à l'imagerie du scanner dosimétrique initial et si besoin des décalages sont appliqués pour remettre le patient dans la bonne position.

La durée de délivrance des rayons est variable d'une machine et d'une technique à une autre, et est de l'ordre de six minutes en tomothérapie.

Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le radiothérapeute pour évaluer les toxicités et effets secondaires. La surveillance du poids est essentielle. En effet, outre la prise en charge médicale, un amaigrissement important peut conduire à refaire une contention et une dosimétrie.



Figure 7: Patient bénéficiant de radiothérapie externe à une dose totale de 66 Gy pour un carcinome épidermoïde du sinus piriforme droit

2. La mucite orale radio-induite

A. Définition

Une mucite est une inflammation de la muqueuse qui recouvre l'intérieur des cavités et des viscères. On peut utiliser le terme de stomatite lorsque les lésions sont orales. Les mucites orales radio-induites (MORI) se présentent initialement par un érythème de la muqueuse buccale ou du palais mou avec une sensation de brûlure. Progressivement, de multiples ulcérations apparaissent et confluent, formant de larges et irrégulières lésions avec une apparence pseudomembraneuse.

Ces lésions se situent dans la bouche sur les muqueuses non kératinisées, avec extension œsophagienne possible. Une surinfection fongique est généralement associée.

La mucite orale (MO) est une complication sévère et fréquente qui apparaît habituellement 2 à 3 semaines après l'initiation de la radiothérapie⁹. Les premiers signes et symptômes surviennent généralement après utilisation d'une dose de 15 Gy, avec une ulcération des membranes après 30 Gy, bien que ces valeurs soient extrêmement variables d'un individu à l'autre. Ces signes et symptômes persistent en général 3 à 4 semaines après arrêt de la radiothérapie¹⁰.

B. Physiopathologie

Le processus menant au développement d'une mucite est complexe et serait initié par la production de radicaux libres. Ceux-ci ont une action directe par dommage de la muqueuse et des vaisseaux mais aussi une action indirecte par l'altération de l'ADN (Fig.8.).

Ainsi, un afflux de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine IL-2, IL-6 et tumeur necrosis factor (TNF-alpha) sont induits par l'activation de la voie de signalisation du facteur de transcription (NF)-kB. Au cours de ce processus, la cyclooxygénase 2 (COX-2) est induite et est responsable de la synthèse des prostaglandines, responsables de la séparation des jonctions cellulaires et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire¹¹.

L'altération tissulaire induite provoque progressivement une colonisation par des bactéries gram-positives, gram-négatives et anaérobies. Les parois cellulaires de celles-ci accentuent la production de cytokines pro-inflammatoires par l'activation des macrophages tissulaires¹².

Dans l'ensemble, la diversité du microbiote n'est pas toujours significativement modifiée par l'augmentation des doses de rayonnement¹³. Néanmoins, un thème émergent suggère que les anaérobies à Gram négatif, y compris les parodontopathogènes *Porphyromonas* et *Treponema*, sont associés à l'apparition et à la gravité de la MO¹⁴. De telles observations soutiennent l'hypothèse selon laquelle une mauvaise santé bucco-dentaire peut rendre les patients plus susceptibles de développer une MO. Les patients souffrant de cancers des VADS ont des profils microbiens plus représentatifs des patients souffrant de troubles parodontaux que les individus sains, ce qui contribue probablement à la forte incidence de mucites. Dans ce sens, Vesty¹⁵ propose que les constituants du microbiote salivaire au début de la RTE puissent affecter la MO davantage que les changements induits par la RTE.

Il semble exister une implication génétique au risque de MO. Des polymorphismes génétiques associés au métabolisme de certains agents cytotoxiques ont été

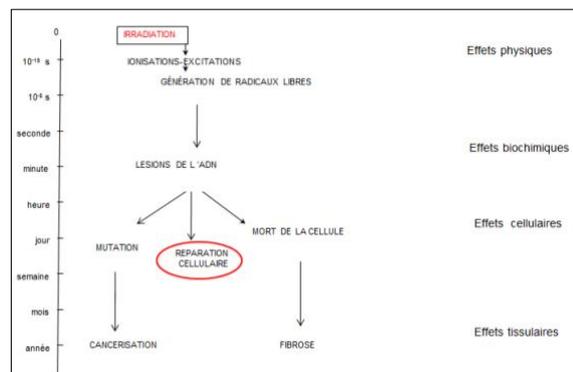


Figure 4: Effets biologiques des radiations ionisantes sur les tissus sains

identifiés. Ainsi, le polymorphisme du gène promoteur du TNF alpha semble jouer un rôle dans l'apparition de la MO. Mlak¹⁶ montre que le génotype CC est associé à des concentrations plasmatiques plus élevées de TNF alpha et à des MO plus sévères. Le polymorphisme du gène promoteur des récepteurs au TNF (TNFRSF1A) semble aussi, selon Brzozowska¹⁷, influencer la survenue d'une MO. Ces découvertes suggèrent que le risque de toxicité est en partie déterminé par le genre ou l'ethnie. L'étude du rôle du NF kappa-b et des autres cytokines impliquées dans l'apparition de la MO peut être d'un grand intérêt et ouvre la voie à de nouvelles thérapeutiques davantage ciblées.

C. Prévalence et facteurs de risques

Une revue systématique de 33 études a démontré que 34% des patients traités par radiothérapie pour un cancer des VADS développent une mucite orale sévère (grade 3 ou supérieur selon l'OMS), et le risque augmente à 43% lorsque les patients reçoivent de façon concomitante une chimiothérapie. D'une manière générale, la MORI est significativement plus fréquente, plus sévère, et plus longue lorsque le patient reçoit une chimiothérapie concomitante¹⁸.

On retrouve dans la littérature des facteurs de risques associés à la survenue de MORI¹⁹ : âge avancé, mauvaise hygiène buccale, tabagisme, alcoolisme, diabète.

D. Evaluation

De nombreuses échelles d'évaluation existent pour évaluer la mucite orale. Les classifications, plus simples, se basent sur le grade maximal de MO constaté. Les scores, plus précis, associent la MO constatée sur chaque sous-localisation mais sont peu utilisables en pratique. Enfin, les questionnaires permettent l'auto-évaluation par le patient.



Figure 9: Mucite grade 2 (NCI-CTC V3) chez un patient traité par RTE pour carcinome épidermoïde maxillaire

1) Classifications

Il existe sept classifications comportant chacune quatre grades : léger, modéré, sévère et très sévère. Les classifications peuvent être fonctionnelles (retentissement de la mucite sur l'alimentation, la douleur, la qualité de vie ...), cliniques (description de la mucite par le clinicien) ou les deux.

Tableau 7: Classifications utilisées pour décrire la MO

G	NCI-CTC V3	NCI-CTC V4	RTOG	OMS	WHO	OMA	VAN DER SCHUEREN ₂
1	Erythème de la muqueuse	Asymptomatique ou symptômes légers	Erythème	Léger érythème ou ulcération <1cm ²	Douleur et érythème	Douleur +- érythème	Erythème léger
2	Ulcérations isolées pseudo-membranes	Douleur modérée, absence d'interférence avec une prise orale	Plaques pseudo-membraneuses <1.5cm, Non confluentes	Léger érythème et ulcération <1cm ²	Erythème, ulcération, peut manger solide	Erythème, ulcération, alimentation solide possible	Erythème prononcé
3	Ulcérations confluentes, pseudo-membranes, hémorragie au contact	Douleur sévère ; interfère avec prise orale	Plaques pseudo-membraneuses >1.5cm, confluentes	Léger érythème et ulcération entre 1 et 3cm ² , ou érythème sévère et ulcération <1cm ²	Ulcération, alimentation liquide seulement	Ulcérations avec érythème extensif, alimentation solide impossible	Mucite éparse
4	Nécrose, hémorragie spontanée	Pronostic vital engagé	Nécrose ou ulcération profonde +- hémorragie	Sévère érythème et ulcération entre 1 et 3cm ² , ou érythème léger et ulcération >3cm ²	Alimentation impossible	Alimentation orale impossible	Mucite confluyente

2) Scores

On peut aussi réaliser un score moyen de mucite en utilisant des paramètres quantitatifs et qualitatifs comme celui élaboré par Spijkervet²¹. Tout d'abord quatre différents signes doivent être distingués (k) : 1=coloration blanche ; 2=érythème ; 3=pseudo-membranes ; 4=ulcération.

La MO doit être recherchée sur huit zones de la bouche irradiées distinctes (Fig.10.): la muqueuse buccale (gauche et droite), les palais mous et durs, le dos et la bordure de la langue (gauche et droite) et le plancher de la bouche. Le degré de mucite de chaque zone est noté en fonction des signes locaux de

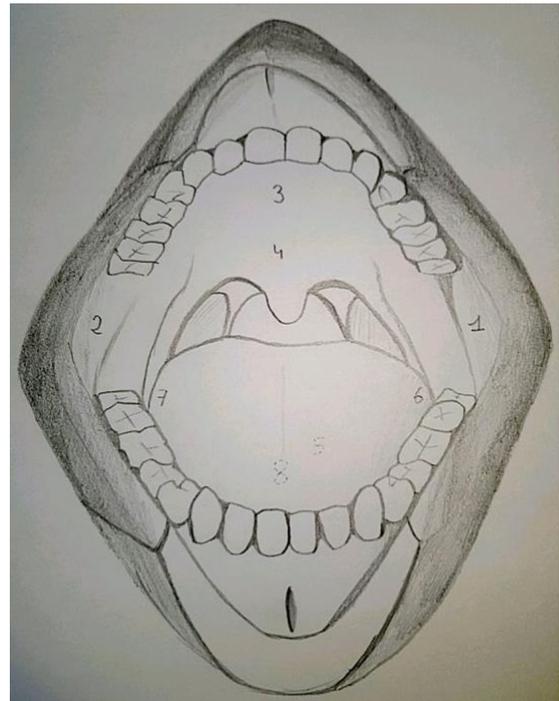


Figure 10: Schéma de la cavité buccale: 1 et 2=muqueuse buccale G et D; 3 et 4: palais dur et mou; 5=dos de la langue; 6 et 7=bords de langue G et D; 8=plancher buccal

mucite. La longueur (E) du signe local de la mucite a été mesurée: 1=<1cm; 2=1–2cm; 3=2–4cm; 4=>4cm. Le degré de mucite a été défini comme le produit des valeurs k et E. Le score de mucite a été défini comme la moyenne des scores attribués aux zones irradiées.

Cette méthode d'évaluation de la MO est très semblable à celle de Sonis qui élabore l'échelle OMAS²² (Oral Mucositis Assessment Scale). En effet, aucun facteur subjectif n'est pris en compte ce qui permet une meilleure reproductibilité. Selon l'OMAS, l'érythème est classé comme nul, grave ou non grave ; l'ulcération ou pseudomembrane de la muqueuse buccale est notée comme nulle, moins de 1 cm, 1 à 3 cm ou plus de 3 cm. L'observateur enregistre le degré d'érythème ou d'ulcération /pseudomembrane dans l'un ou les emplacements suivants : lèvres supérieure et inférieure, joues droite et gauche, langue ventrale droite et gauche, plancher de la bouche, palais mou et palais dur. La valeur d'OMAS pour toute évaluation est obtenue en faisant la somme des sous-scores érythème et ulcération / pseudomembrane de chaque site, puis en effectuant la moyenne de ces scores sur les neuf sites.

Le score de MacDibbs²³ peut être utilisé. C'est un instrument de 14 items développé par Dibble. Les items sont divisés en quatre sections: interrogatoire, examen oral, frottis « KOH » (hydroxyde de potassium) pour recherche d'espèce opportuniste fongique et recherche d'infection herpétique par culture du virus de l'herpès simplex. La section interrogatoire comprend sept éléments qui mesurent certains symptômes : les douleurs, la sécheresse, l'alimentation, la conversation, la déglutition, le goût et la production de salive. Ces éléments sont mesurés sur une échelle d'évaluation de 0 à 3, où «0» signifie «pas de problème» et «3», qui signifie «problèmes graves». Le score total de symptômes MacDibbs est déterminé en faisant la somme des scores de chaque élément individuel, de sorte que le score total final varie de 0 à 21.

Les cinq éléments de la section d'examen du MacDibbs contiennent des informations sur le nombre d'ulcères, la taille du plus grand ulcère en millimètres et la présence ou non de vésicules, de zones rouges ou de plaques blanches.

Enfin, un autre type de score peut être utilisé : le OMSS (Oral Mucositis Scoring System). La cavité buccale est divisée en quatorze sites anatomiques: muqueuse buccale (droite et gauche), muqueuse labiale (supérieure et inférieure), langue (ventrale et dorsale), gencive (supérieure et inférieure), palais dur, palais mou, lèvres (supérieures et inférieures) , plancher de la bouche et oropharynx. Un score est attribué sur chaque zone à risque (de zéro à trois), puis le score moyen global est calculé sur la base des scores obtenus uniquement dans les zones à risque.

Tableau 8: Grades utilisés dans le OMSS

Grade	Description
0	Dans les limites de la normale
1	Erythème
2	Ulcère / pseudomembrane unique inférieur à 1 cm
3	Ulcère / pseudomembrane unique supérieur à 1 cm ou plusieurs ulcères / pseudomembranes

En pratique clinique quotidienne, ces scores sont peu utilisés car complexes et l'évaluation hebdomadaire de la MORI repose essentiellement sur les échelles NCI-CTC, RTOG et WHO.

3) Questionnaire

L'auto-évaluation par le patient tend à se développer, afin d'augmenter l'objectivité, de mieux évaluer le retentissement sur la qualité de vie, afin d'adapter la prise en charge globale de la MORI.

a) Quotidien

Le questionnaire quotidien sur la MO (OMDQ) se compose de six éléments. L'OMDQ a été développé initialement pour les cancers hématologiques sous forme de questionnaire spécifique à la MO pour évaluer les patients²⁴. D'autres versions similaires de l'OMDQ sont en cours d'élaboration dans les cancers TEC. Ainsi, la version pour les tumeurs solides de l'OMDQ a les mêmes éléments mais les items de la diarrhée ont été modifiés (Fig.11.).

b) Hebdomadaire

Le questionnaire hebdomadaire sur la MO dans le cadre des cancers TEC (OMWQ-HN) est un questionnaire sur douze éléments déclarés par le patient qui mesure les symptômes de la MO, comprenant les douleurs dans la bouche et la gorge, ainsi que leur impact sur le bien-être et la fonction du patient sur la semaine écoulée²⁵. Toutes les questions utilisent un format de réponse de type échelle de Likert, c'est-à-dire de 3 à 7 degrés.

1. How would you rate your OVERALL HEALTH during the LAST 24 HOURS? (circle one number)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Worst Possible Halfway Between Worst Possible and Perfect Health Perfect Health

2. During the LAST 24 HOURS, how much MOUTH AND THROAT SORENESS did you have? (circle one number)

No soreness 0
A little soreness 1
Moderate soreness 2
Quite a lot of soreness 3
Extreme soreness 4

3. During the LAST 24 HOURS, how much did MOUTH AND THROAT SORENESS limit you in each of the following activities? (circle one number)

	Not Limited	Limited A Little	Limited Some	Limited A Lot	Unable To Do
a. Swallowing	0	1	2	3	4
b. Drinking	0	1	2	3	4
c. Eating	0	1	2	3	4
d. Talking	0	1	2	3	4
e. Sleeping	0	1	2	3	4

4. On a scale of 1 to 10, how would you rate your OVERALL MOUTH AND THROAT SORENESS during the LAST 24 HOURS? (circle one number)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Soreness Worst Possible

5. During the LAST 24 HOURS, how much DIARRHEA did you have? (circle one number)

No diarrhea 0
A little diarrhea 1
Moderate diarrhea 2
Quite a lot of diarrhea 3
Severe diarrhea 4

6. On a scale of 1 to 10, how would you rate your OVERALL DIARRHEA during the LAST 24 HOURS? (circle one number)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Diarrhea Worst Possible Diarrhea

Figure 11: Questionnaire quotidien de la MO

E. Traitement préventif, symptomatique, curatif

L'impact de la MORI sur le traitement global du cancer est important.

La MORI est un effet secondaire fréquent et parfois sévère qui peut nécessiter un arrêt transitoire de la radiothérapie et plus rarement une interruption définitive du traitement, donc potentiellement compromettre le bon résultat carcinologique.

D'autre part, la MORI est à l'origine de douleurs neuropathiques et nociceptives, suggérant une nécessité de prise en charge ciblée sur ces deux types de symptômes²⁶. On identifie la douleur chez 56% des patients au diagnostic de MORI, et parmi eux 93% présentent à la fois une douleur de type nociceptive et neuropathique²⁷. Ces douleurs altèrent la qualité de vie, incitent à la prescription d'antalgiques de palier 3 et de médicaments neurotropes et donc participent à l'éventuelle manifestation d'effets secondaires.

Cette douleur peut provoquer une dysphagie, menant à une détérioration de la qualité de vie, à une dénutrition et donc à un retard de cicatrisation et un amaigrissement nécessitant de renouveler la planification. Une nutrition par voie entérale (sonde nasogastrique ou gastrostomie) voire parentérale^{28,29} est souvent nécessaire dans ce cadre. Cette prise en charge est susceptible de présenter des effets secondaires.

Les coûts engendrés, pour les patients et/ou la société, sont considérables en raison de l'usage des opioïdes, des besoins de nutrition entérales ou parentérales et des nuits d'hospitalisation nécessaires³⁰.

Pour le moment il n'existe pas de prise en charge spécifique pour prévenir ou traiter la MORI¹⁰.

L'objectif est, à travers une revue de la littérature systématique, de déterminer les moyens de prévention et de traitement, curatifs et/ou symptomatiques, potentiellement efficaces sur la MORI chez des patients atteints de cancers des VADS bénéficiant de radiothérapie externe.

1) Matériel et Méthode

- Recueil des données

Cette revue systématique est réalisée avec un protocole établi a priori.

Nous avons examiné les méta-analyses, les essais cliniques de type 3 ou 4, contrôlés ou non, randomisés ou non, concernant des patients atteints de mucite orale induite par la radiothérapie externe, provenant de recherches sur PubMed (base de données MEDLINE) et sur Cochrane Library (base de données CENTRAL). Les essais éligibles sont publiés à partir de janvier 2000 à décembre 2019, et doivent concerner le traitement préventif, curatif ou symptomatique de la mucite orale induite par la radiothérapie externe chez les patients atteints de cancers de la tête et du cou.

Les mots clefs inclus dans la barre de recherche de PubMed (base de données MEDLINE) et de Cochrane library (base de données CENTRAL) sont : (radiation-induced OR radiation therapy OR radiotherapy OR radiotherapy related) AND (stomatitis OR oral mucositis) AND (management OR prevention OR prophylaxis OR care OR treatment) AND (head-and-neck tumor OR head-and-neck cancer OR head-and-neck malignancy).

Ensuite, les résultats de la recherche électronique sont complétés par un examen manuel des listes de références de tous les articles obtenus.

- Sélection des articles

A partir de ces recherches, nous avons effectué une sélection des articles pour ne retenir que les plus pertinents vis-à-vis de notre thématique. Pour ce faire, des critères d'inclusion et de non-inclusion ont été définis.

Les critères d'inclusion sont les suivants : articles traitant de patients atteints de cancers des VADS, de tout âge, sexe, stade tumoral et grade histologique, fumeur ou non, traités par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante, par technique de radiothérapie de conformation 3D ou de conformation avec modulation d'intensité, avec une irradiation totale de 50 à 70 Gy. Nous avons exclu les essais publiés uniquement sous forme d'abrégé (sans données supplémentaires provenant d'autres sources) ou introuvables, les essais écrits dans une autre langue que l'anglais et le français, et enfin les essais traitant uniquement de chimiothérapie.

Nous avons suivi le schéma de sélection suivant (Fig.12.) après prise en compte de ces critères.

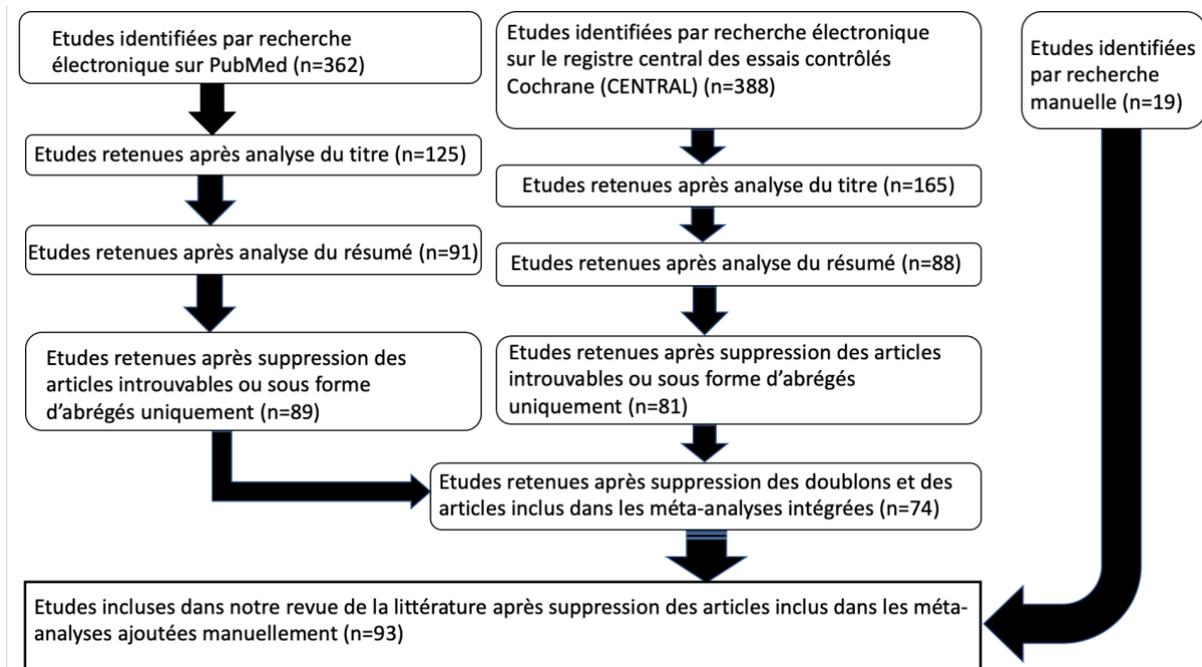


Figure 12: Diagramme de flux

Grâce à ces bases de données électroniques ainsi que par la recherche manuelle (M) nous avons pu extraire 93 articles.

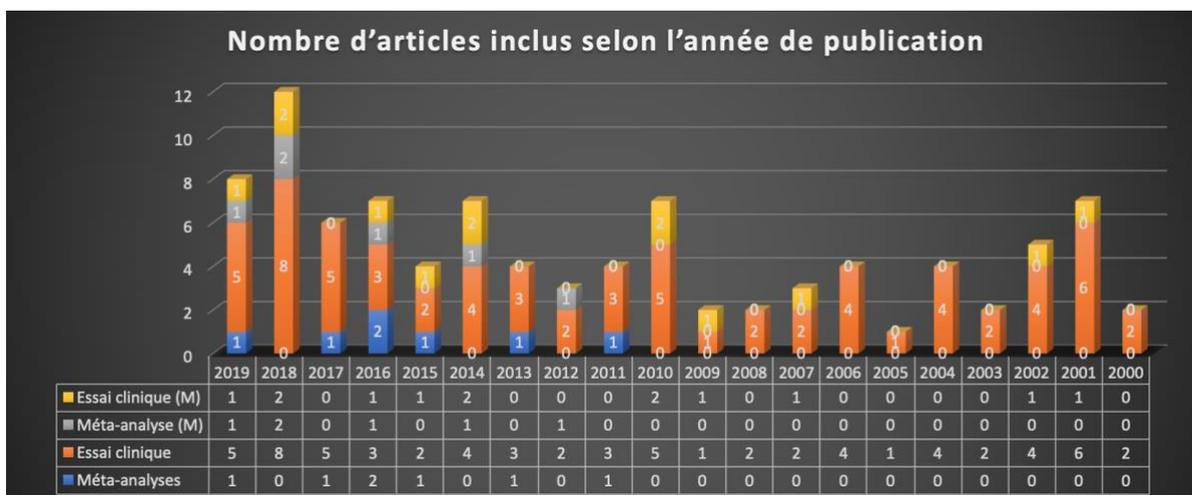


Figure 13: Nombre d'articles inclus selon l'année de publication

- Evaluation qualitative des articles

Pour étudier au mieux les articles sélectionnés, il est nécessaire d'analyser leur qualité et leur pertinence scientifique. Pour cela nous avons distingué les articles grâce à la classification de l'HAS, définissant le grade de recommandation de chaque type d'étude. Seuls les articles de grade A et B seront analysés dans la synthèse.

Tableau 9: Grades de recommandation et niveau de preuve selon l'HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Etudes
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 -Etudes comparatives non randomisées bien menées -Etudes de cohorte
C :Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3	Etudes cas-témoins
	Niveau 4	-Etudes comparatives comportant des biais importants -Etudes retrospectives -Séries de cas -Etudes épidémiologiques descriptives

2) Mesures de prévention générale

Quel que soit le traitement anticancéreux mis en place (radiothérapie, chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie), l'apparition de mucites peut être atténuée par des mesures de prévention générale dans le cadre d'une approche multi-disciplinaire: bilan et soins bucco-dentaires ainsi que l'application de règles hygiéno-diététiques.

a) Bilan bucco-dentaire

Un bilan bucco-dentaire doit être réalisé avant de débiter un traitement pouvant induire des mucites : l'objectif étant de rechercher des facteurs de risque liés à une mauvaise hygiène buccale (caries, périodontopathie) ou une xérostomie. Dans ce sens, un détartrage et un orthopantomogramme sont réalisés au minimum avant tout début de radiothérapie. Ce bilan sert également de mesure préventive à l'ostéoradionécrose mandibulaire.

Le comité MASCC/ISOO³¹ suggère que les soins bucco-dentaires doivent être réalisés pour prévenir la MO quel que soit l'âge et les modalités de traitement anticancéreux. Des outils simples, comme la grille OAG³² (oral assessment guide) peuvent aider à évaluer l'état de santé général de la bouche. Il s'agit d'une grille comprenant des graduations de 1 à 3 pour chaque item. Le score total est compris entre 8 (bouche normale) à 24 (bouche très pathologique).

Tableau 10: Grille OAG

Indicateur	Outil de mesure	Méthode de mesure	1	2	3
Voix	Audition	Parler avec le patient	Normale	Sèche et rauque	Difficulté à parler
Déglutition	Observation	Demander d'avaler	Normale	Douleur à la déglutition	Absence de déglutition
Langue	Observation et palpation	Observer et toucher les tissus	Rose, humide, présence de papilles	Pâteuse, moins de papilles avec apparence lustrée, moins colorée	Fissurée, boursoufflée
Salive	Observation	Replier l'extrémité de la langue vers le bas ce qui déclenche une production de salive	Transparente	Visqueuse, épaisse, de mauvaise qualité	Absente
Muqueuses	Observation	Observer l'apparence des tissus	Rose, humides	Inflammatoires, avec inclusion de plaques blanches, sans ulcération	Ulcérations et/ou saignements
Gencives	Observation	Appuyer sur les gencives avec l'extrémité de la langue	Roses, fermes et bien dessinées	Inflammatoires, oedémateuses	Saignements spontanés ou à la pression
Dents	Observation	Observer l'état de la denture	Propres et sans débris	Plaque et débris bien localisés (entre les dents)	Plaque et débris généralisés
Lèvres	Observation et palpation	Observation	Lisses, rosées et humides	Sèches et fissurées	Ulcérations ou saignements

b) Règles hygiéno-diététiques

L'éducation du patient est une composante indispensable dans la prévention de la mucite : utiliser une brosse à dent souple après chaque repas, éviter les traumatismes, utiliser un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additifs. Enfin, il faut augmenter l'hydratation (au moins deux litres d'eau par jour), favoriser la salivation en utilisant des chewing-gums ou bonbons sans sucre, voire prescrire des substituts salivaires.

En cas de port de prothèses adjointes dentaires, celles-ci doivent être retirées et nettoyées après chaque repas. Le nettoyage doit être réalisé quotidiennement dans une solution effervescente antiseptique. Les appareils mal ajustés pouvant irriter les muqueuses ne doivent pas être utilisés. Par ailleurs, les prothèses amovibles doivent être retirées la nuit voire en permanence si apparition d'une mucite orale.

Il est recommandé de fractionner les repas. Un apport protéique suffisant est primordial et permet de réduire la gravité de la mucite orale. En effet, selon Zahn³³ en 2012, les patients ne remplissant pas l'objectif de prise protéique ont tendance à souffrir de mucites orales radio-induites plus graves. Les aliments doivent être légèrement chauds ou à température ambiante. Il faut privilégier les liquides, les aliments moelleux ou mixés. Certains aliments, tels que les aliments durs, acides, épicés, salés et irritants sont à éviter. Par ailleurs, l'alcool et le tabac augmentent le risque de survenue d'une mucite et peuvent en aggraver l'intensité. Le sevrage alcool-tabagique est donc primordial.

3) Bicarbonate de sodium (BS)

Utilisée en bains de bouche (bdb) la solution lubrifie et nettoie les muqueuses de la bouche, de la langue et de l'oropharynx. L'effet tampon favorisait le retour du pH de la cavité buccale à une valeur normale. De par son aptitude à augmenter le pH salivaire, il empêche notamment une surinfection fongique ou la croissance de micro-organismes aciduriques tels que *Streptococcus mutans*.

Dodd³⁴ en 2003 réalise une étude randomisée en double aveugle pour comparer l'efficacité en prise en charge de la MO du sucralfate micronisé (<25 microns) à celle du BS chez 30 patients traités par RTE associée ou non à une CTC (chimiothérapie concomitante) pour des cancers des VADS. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de patients bénéficiant de CTC ($p=0.71$). La sévérité de la MO, le temps nécessaire à la guérison de celle-ci et l'intensité de la douleur sont évalués. Les patients qui développent une MO à tout moment de la RTE sont randomisés dans l'un des groupes et suivis jusqu'à un mois après la fin de la RTE. L'évaluation de la cavité buccale est réalisée par des infirmières utilisant le score MacDibbs, initialement lorsque le patient entre dans l'étude puis deux fois par semaine jusqu'au développement de la MO. Deux des quatre sections du

score MacDibbs sont utilisées dans cette étude : informations sur le patient et examen oral. Dès l'apparition de la MO, les patients réalisent des bdb de 15 ml contenant soit un gramme de sucralfate soit du BS dilué à raison d'une cuillère à café dans 500mL d'eau stérile. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Les participants développent en moyenne une MO 15.9 jours après le début de la RTE, avec un score moyen le plus sévère à 18.1 jours, sans différence significative entre les groupes. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le score le plus élevé ($p=0.85$). Aucune différence significative n'est trouvée non plus entre les moyennes d'intensité douloureuse ($p=0.54$).

Chitapanarux³⁵ en 2018 réalise un essai randomisé qui compare l'efficacité de la benzydamine à celle du BS dans la prévention de la MO chez 60 patients atteints de cancers des VADS traités par RTE. Les bdb sont réalisés quatre fois par jour avec 15 ml de solution pendant 2 minutes, et ce dès le premier jour jusqu'à deux semaines après la fin du traitement. Le bdb contenant du BS est obtenu en mélangeant 1 litre d'eau à deux cuillerées à thé de BS. Le score total de la MO, basé sur l'OMAS, est utilisé pour l'évaluation hebdomadaire pendant la période de traitement puis à la quatrième semaine de suivi. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

La médiane du score OMAS total est statistiquement plus basse chaque semaine chez les patients recevant du chlorhydrate de benzydamine que chez ceux recevant du BS entre les deuxième et huitième semaines de RTE. Les valeurs p correspondantes pour ces semaines dans l'ordre chronologique sont 0.003, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, 0.01 et 0.04. Les scores OMAS les plus élevés se situent autour de la cinquième à la sixième semaine dans les deux groupes : 25 dans le groupe chlorhydrate de benzydamine contre 37 dans le groupe BS. Enfin, il n'y a pas de différence dans le score de douleur médian ($p = 0.52$).

De Sanctis³⁶ en 2019 réalise un essai multicentrique, ouvert, randomisé et contrôlé pour évaluer l'intérêt de comprimés de L. brevis pris en prévention de la MO chez 75 patients atteints de cancers des VADS traités par RTE avec ou sans CTC. Le traitement est administré pendant toute la RTE et jusqu'à une semaine après la fin du traitement anticancéreux. La dose quotidienne est de six comprimés par jour à raison d'un comprimé toutes les 2 à 3 heures devant être dissous dans la bouche puis avalé.

Les pastilles contiennent au moins deux milliards de cellules viables de *L. brevis*. Le groupe contrôle bénéficie de bdb au BS trois fois par jour à partir du premier jour de la RTE jusqu'à la fin de celle-ci. L'évaluation du degré de MO à l'aide du grade NCI-CTC V4 est réalisée chaque semaine. Le critère de jugement principal est l'incidence de la MO de grade 3 ou 4.

Il n'y a pas de différence statistique dans l'incidence de la MO de grade 3 ou 4 entre le groupe d'intervention et le groupe témoin : respectivement 40.6% contre 41.6% ($p = 0.974$).

4) Eléments naturels

a) Miel

Le miel est une substance naturelle fabriquée à partir du nectar de la fleur et de la sécrétion du tube digestif supérieur de l'abeille. Celle-ci est ensuite concentrée par déshydratation dans la ruche.

Il a été observé dans des essais cliniques sur humains qu'il permet de débrider des plaies, de faciliter la formation des tissus de granulation, d'améliorer la ré-épithélialisation et de réduire l'inflammation locale. Seulement le mécanisme exact de cicatrisation induit par le miel est toujours inconnu.

Ses propriétés antibactériennes sont une possible cause. Le miel est hygroscopique : il a un effet déshydratant de par sa teneur élevée en sucre ce qui inhibe la croissance bactérienne. Malgré cela, des études ont montré que ses propriétés antibactériennes sont plus complexes qu'une simple haute teneur en sucre. En effet, le miel contient une enzyme appelée glucose oxydase, à la base de la conversion du glucose en peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène étant un antiseptique, cela peut expliquer en partie les propriétés antibactériennes du miel.

- Traitement préventif

Song³⁷ en 2012 propose une méta-analyse de trois essais cliniques randomisés et contrôlés chez des patients traités par radiothérapie. Dans chacune des quatre études 40 patients sont inclus soit 120 patients au total. Ils se sont vu appliquer du miel à

l'intérieur de la cavité buccale avant, immédiatement, et plusieurs heures après la RTE. La bouche est examinée chaque semaine pendant 6 à 7 semaines, en utilisant deux grades d'évaluation de la MO: WHO et RTOG . Il est important de noter que dans chaque essai un miel différent est utilisé. Enfin, dans l'essai de Rashad³⁸ les patients inclus bénéficient d'une CTC.

Le risque relatif global de développer une MO est 81% plus faible dans le groupe traitement que dans le groupe contrôle (risque relatif RR=0.19; intervalle de confiance IC 95%: 0.098-0.371).

La méta-analyse de Cho³⁹ en 2015 se base sur neuf études dont les trois utilisées dans celle de Song. Elle comprend 476 patients. Différents types de miel sont utilisés, le plus retrouvé étant le miel de Manuka présent dans quatre des neuf essais.

L'incidence de la MORI modérée (grade 2) à sévère (grade 3) durant les trois premières semaines de traitement est significativement plus faible dans le groupe traité par le miel que dans le groupe contrôle (logOR= -1.94, p<0.0001). Par ailleurs, dans quatre des essais, la RTE peut être associée à une CTC. Par conséquent, des analyses en sous-groupe de l'efficacité du miel en fonction du type de schéma thérapeutique sont effectuées. Ces analyses révèlent que l'administration de miel a un effet significativement plus important dans la prévention de la MORI modérée à sévère chez les patients recevant une RTE seule que chez les patients recevant une RTE avec CTC (logOR= -2.87, p<0.0001). Par ailleurs, la MORI se déclare plus tard dans le groupe miel que dans le groupe contrôle (SMD= 2.64, p= 0.0036).

La méta-analyse de Xu⁴⁰ en 2016 se base sur sept essais randomisés et contrôlés, tous précédemment analysés dans la méta-analyse de Cho. Les essais sont contrôlés contre placebo dans cinq des essais, contre lidocaïne dans un des essais et contre la mélasse claire, un sirop de sucre de table, dans le dernier essai. Le nombre total de patients est de 381. Dans une des études, la RTE peut être associée à une CTC³⁸. Le même protocole est réalisé dans trois des études, celles incluses dans la méta-analyse de Song. Par ailleurs, un miel différent est utilisé dans chaque étude. Les groupes contrôlés par lidocaïne et mélasse claire ne sont pas inclus dans l'analyse.

Les résultats montrent que le miel réduit l'incidence de la MORI de 65% par rapport au groupe contrôle placebo (RR= 0.35; IC 95%: 0.18-0.70).

La méta-analyse de Co⁴¹ en 2016 comprend huit études sur des patients atteints de cancers des VADS traités par RTE, avec ou sans CTC. Cinq de ces études sont éligibles pour la mise en commun statistique avec un échantillon total de 244 patients. Les patients bénéficient de CTC dans quatre études et de RTE seule dans deux études. Dans deux études, la présence d'une CTC n'est pas précisée. Un des résultats évalués est la gravité maximale de la MO. La MO est évaluée par les grades RTOG et WHO, ainsi que par le score OMAS.

Le risque de développer une MO sévère est plus important dans le groupe placebo mais de façon non significative (RR=0.45; intervalle de confiance IC 95%, 0.09-2.21).

Tableau 11: Etudes utilisant le miel en prévention de la MO

Etudes incluses dans les différentes méta-analyses traitant du miel en prévention de la MO induite par la RTE	Nombre de patients	Song	Cho	Xu	Co
Biswal ⁴² (2003): RTE	40	Oui	Oui	Oui	
Rashad ³⁸ (2009): RTE + CTC	40	Oui	Oui	Oui	Oui
Khanal ⁴³ (2010): RTE	40	Oui	Oui	Oui	
Bardy ⁴⁴ (2012): RTE+CTC	127		Oui	Oui	Oui
Hawley ⁴⁵ (2014): RTE+-CTC	81		Oui	Oui	Oui
Jayachandran ⁴⁶ (2012): RTE	40		Oui		Oui
Maddocks-Jennings ⁴⁷ (2009): RTE	19		Oui	Oui	
Motallebnejad ⁴⁸ (2008): RTE	40		Oui	Oui	Oui
Maiti ⁴⁹ (2012): RTE + CTC	55		Oui		

- Prise en charge

La méta-analyse de Yang⁵⁰ en 2018 regroupe dix-sept essais contrôlés randomisés impliquant au total 1265 patients. Le critère de jugement principal est l'efficacité du miel sur la MO modérée à sévère induite par la RTE, la CT ou la RTE avec CTC. Des analyses de sous-groupes et des méta-régressions, en fonction notamment de la cause de la MO et du type de miel (pure, local ou Manuka), sont réalisées. Les essais inclus traitant uniquement de la MORI sont au nombre de quinze pour un total de huit cents quatre-vingt-quatre patients.

Premièrement, le bras de traitement au miel est supérieur au bras de contrôle sans miel en ce qui concerne l'efficacité globale du traitement (OR=0.25 ; IC à 95%:0.14 à 0.46), accompagné d'une hétérogénéité non négligeable (P=0,00 ; I²=77.5%). Les

résultats de méta-régression montrent notamment que les différentes causes de MO et les types de miel peuvent avoir eu une grande influence sur les résultats finaux. Une efficacité significative peut également être trouvée notamment dans le groupe de MO induit par la RTE avec CTC (OR = 0.16 ; IC 95%: 0.06-0.44; p = 0.600, I² = 0.0%), le groupe de MO induit par les radiations (OR = 0.22, ;IC 95%: 0.11-0.44; p = 0.000, I²= 73.4%) ou encore dans le groupe utilisant le miel naturel pur (OR = 0.11 ; IC 95%: 0.06-0.22; p= 0.025, I² = 52.7%). Ainsi, la méta-régression peut avoir identifié une des causes de l'hétérogénéité comme étant le type de miel (p = 0.038).

Charalambous⁵¹ en 2018 réalise un essai contrôlé randomisé chez 72 patients atteints de cancer des VADS pour évaluer l'effet du miel de thym sur la prévalence de la MORI sévère. La présence d'une CTC n'est pas précisée. Les patients inclus souffrent de MO de grade 1 ou supérieur et sont divisés en deux groupes: le groupe d'intervention (bdb au miel de thym) et le groupe témoin (bdb au sérum physiologique). Les patients du groupe test diluent 20 ml de miel de thym dans 100 ml d'eau purifiée, et gargarisent la solution dans la cavité buccale (quinze minutes avant et après chaque séance de RTE puis six heures plus tard), trois fois par jour pendant sept semaines (à partir du premier jour de la quatrième semaine de RTE). La MO est évaluée à l'aide du grade RTOG et les évaluations sont effectuées toutes les semaines à partir de la quatrième semaine de RTE pendant sept semaines puis à nouveau six mois plus tard. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

La valeur moyenne et la tendance des MO à partir des sept mesures est statistiquement différente dans le groupe témoin et dans le groupe test. En effet, la moyenne de grade MO pour le groupe test passe de 1.89 ± 0.7 en début de traitement à 1.22 ± 0.6 et celle pour le groupe témoin passe de 2.06 ± 0.8 à 2.47 ± 0.9 ($p < 0.001$). Plus précisément, 8 (22.2%) des patients du groupe d'intervention souffrent de MO grave au cours de la première semaine de mesure, tandis qu'à la septième semaine de mesure, la prévalence chute à un seul patient (2.8%). Respectivement, lors de la première mesure, dans le groupe témoin, 11 patients (30.6%) présentent une MO grave, tandis que la prévalence augmente à 16 patients (44.4%) à la septième mesure.

b) Propolis

La propolis est une matière résineuse produite par certains végétaux utilisée par les abeilles comme un liant dans la construction, la réparation et la protection des ruches⁵². Entre autres, la propolis contient naturellement des parabènes connus pour leurs effets antibactériens et antifongiques. Elle contient aussi un flavonoïde qui a un effet anti-inflammatoire en inhibant les composés réactifs de l'oxygène ou de l'azote⁵³.

Une méta-analyse réalisée en 2018 par Kuo⁵⁴ s'est intéressée à l'efficacité de bdb à base de propolis en prévention des MO. Seulement, elle se base sur cinq études dont une seulement concerne la RTE chez des patients traités pour des cancers des VADS : celle de Bolouri⁵⁵. Les autres concernent des patients sous CT seule. Ces cinq essais comprennent 209 participants au total.

L'incidence de la MO sévère est significativement plus basse dans le groupe propolis que dans le groupe témoin (OR = 0.35; IC 95%: 0.18-0.70 ;p=0.003 ;I² = 0.000).

Bolouri⁵⁵ en 2015 réalise une étude randomisée en triple aveugle contrôlée par placebo pour évaluer l'intérêt de la propolis dans la prévention de la MO chez 20 patients traités par RTE pour des cancers des VADS. Aucun patient ne bénéficie de CTC. Le groupe test réalise trois fois par jour depuis le premier jour et ce pendant cinq semaines un bdb de 15 mL de propolis 3% qui est ensuite avalé. La moyenne de grade NCI-CTC est réalisé à la fin de chaque semaine dans chaque groupe. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Au final, le grade moyen de la semaine 2 à 5 dans le groupe test est significativement plus faible que dans le groupe placebo (p<0.05) : 0.4 contre 0.9 la semaine 2, 0.4 contre 1.8 la semaine 3, 0.4 contre 2.2 la semaine 4, 0.3 contre 2.3 la semaine 5.

c) Silymarine

Silybum marianum est une plante médicinale extraite du chardon Marie qui est composé de 70 à 80% de silymarine. La silymarine et son composant actif la silybine présentent des propriétés anti-oxydantes, destructeurs de radicaux libres, et

inhibiteurs de la peroxydation lipidique en augmentant la concentration de glutathion et l'activité des superoxyde dismutases⁵⁶. De plus, son activité immunomodulatrice est démontrée dans plusieurs études chez l'humain en augmentant la prolifération lymphocytaire, la sécrétion par les lymphocytes activés d'interferon gamma, d'interleukines IL-4 et IL-10, et l'inactivation des cellules T par l'atteinte de la voie NF-kB.

Une étude en 2016 par Elyasi⁵⁷, randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, teste l'efficacité de la prise prophylactique de silymarine par voie orale pour réduire l'incidence et la sévérité de la MO chez 27 patients atteints de cancers des VADS. La présence d'une éventuelle CTC n'est pas spécifiée et n'est pas non plus citée dans les critères d'exclusion. L'effet de 420 mg par jour de silymarine réparti en trois prises sur l'incidence de la MO, depuis le premier jour de la RTE et ce pendant six semaines, est analysé. Les scores WHO et NCI-CTC V3 chez chaque patient sont notés à J0 puis de façon hebdomadaire. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Les scores de MO sont significativement plus bas dans le groupe silymarine depuis la fin de la première jusqu'à la sixième semaine ($p < 0.05$). Les scores augmentent significativement dans les deux groupes durant la RTE mais il existe une apparition et une progression plus tardive de la MO dans le groupe silymarine. De plus, aucun des patients du groupe silymarine ne développe de MO de grade 4 alors que dans le groupe placebo on en dénombre quatre. Les cas de grades 3 et 4 sont significativement davantage présents dans le groupe placebo à la fin de la quatrième et sixième semaine de RTE.

d) *Calendula officinalis*

Le souci officinal (*Calendula officinalis*) est une espèce de plantes herbacées. Parmi la multitude de constituants du calendula on trouve des terpènes, de l'acide salicylique, des polyphénols dont les flavonoïdes et plus précisément les quercétines⁵⁸. Ces éléments peuvent être, en raison de leur capacité anti-oxydante et anti-inflammatoire, une source de réduction de la gravité de la MO.

Babae⁵⁹ en 2013 réalise une étude contrôlée et randomisée en double aveugle visant à déterminer l'effet préventif d'un gel oral à base de fleurs de *Calendula officinalis* sur la MO chez des patients atteints de cancer des VADS. 40 patients traités par RTE avec ou sans CTC sont randomisés pour recevoir dès le début de la RTE, deux fois par jour, 5mL de bdb à base de 2% de calendula ou un placebo. Le bdb est maintenu pendant une minute dans la cavité orale. La MO est évaluée de façon hebdomadaire à l'aide du score OMAS jusqu'à la fin de la RTE. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Les bdb à la calendula diminuent significativement l'intensité de la MO par rapport au placebo à la semaine 2 (score: 5.5 contre 6.8 ; $p = 0.019$), semaine 3 (score: 8.25 contre 10.95 ; $p < 0.0001$) et semaine 6 (score: 11.4 contre 13.35 ; $p = 0.031$). Après des analyses répétées de la variance, les différences de score OMAS entre les deux groupes sont statistiquement significatives ($p < 0.001$) et l'intensité de la MO est significativement diminuée dans le groupe test ($p = 0.048$).

e) Aloe vera

L'Aloe vera est une plante des milieux arides qui stocke l'eau dans ses feuilles. La feuille d'Aloe vera contient de nombreux composés actifs mais malgré de très nombreuses études, les activités thérapeutiques n'ont pas bien été bien corrélées avec les composés. L'Aloe vera présente divers effets biologiques supposés : cicatrisation des plaies, activités antimicrobiennes et antifongiques, effets anti-inflammatoires et immunorégulateurs⁶⁰.

Puataweepong⁶¹ en 2009 réalise un essai contrôlé par placebo, randomisé, en double aveugle pour évaluer l'efficacité du jus d'Aloe vera par voie orale en prévention de la MO chez 61 patients atteints d'un cancer des VADS traité par RTE. Les caractéristiques initiales des patients sont similaires dans les deux groupes (à l'exception du sexe) notamment le traitement par CTC. La solution d'Aloe vera est composée à 80% de jus d'Aloe vera. Le bdb de 15 mL de la solution est pris trois fois par jour, en commençant du premier jour du traitement par irradiation jusqu'à la fin de la huitième semaine de suivi. Au cours de la RTE, la muqueuse buccale est évaluée deux fois par semaine puis, après la RTE, les patients sont examinés à la deuxième puis quatrième semaine. Le critère de jugement principal est le délai d'apparition et

l'incidence de la MO sévère. La MO sévère dans cette étude est définie comme correspondant aux grades 2, 3 et 4 de l'échelle RTOG.

L'incidence de la MO sévère est significativement plus faible dans le groupe Aloe vera que dans le groupe placebo (53% vs 87% ; $p = 0.004$). Cependant, il n'y a pas de différence significative dans le délai d'apparition de la MO sévère : l'apparition médiane de la MO sévère est de 32 jours chez les patients du groupe test contre 33 jours chez ceux du groupe placebo ($p = 0.609$).

Sahebjamee⁶² en 2014 compare l'efficacité en prévention de la MO d'un bdb à base de gel pur d'Aloe vera à celle d'un bdb à 0.15% de benzydamine chez 26 patients traités par RTE pour un cancer des VADS. Cet essai en triple aveugle est randomisé par blocs donc ne garantit pas l'équilibre des traitements pour les facteurs pronostiques reconnus comme la CTC. Les bdb sont réalisés avec 5 ml de solution, trois fois par jour à partir du premier jour de RTE jusqu'à la fin de celle-ci. Les patients sont examinés une fois avant la RTE, puis de façon hebdomadaire pendant les six semaines de traitement et enfin à une semaine après la RTE. L'échelle utilisée pour décrire la MO est la WHO. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Aucune différence statistiquement significative du degré de MO n'est constatée entre les deux bdb ($p = 0.35$). L'intervalle moyen entre le début de la RTE et l'apparition de la MO est similaire dans les deux groupes (aloe vera 15.69 ± 7.77 jours ; benzydamine 15.85 ± 12.96 jours). L'intervalle moyen entre le début de la RTE et la gravité maximale de la MO est également similaire dans les deux groupes (aloe vera 23.38 ± 10.75 jours ; benzydamine 23.54 ± 15.45 jours). Les modifications moyennes de la sévérité de la MO au fil du temps dans les deux groupes est statistiquement similaire et l'effet des deux traitements ne change pas de manière significative avec le temps ($p = 0.09$).

f) Curcumin

Le curcuma est une plante utilisée comme épice et comme colorant dans les préparations alimentaires. Il contient des composés phénoliques dont les flavonoïdes, mais c'est la curcumine qui est considérée comme son principal constituant. La curcumine est le pigment principal au curcuma, c'est un pigment jaune polyphénolique

qui aurait diverses propriétés biologiques et pharmacologiques, notamment des effets anti-inflammatoires⁶³.

Delavarian⁶⁴ en 2019 réalise un essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo pour évaluer l'effet de nanocurcumine en prévention de la MO chez 32 patients atteints de cancers des VADS recevant une RTE seule. Les patients du groupe d'étude reçoivent 80 mg/jour de nanocurcumine par voie orale au cours de la RTE. La cavité buccale des patients est examinée chaque semaine jusqu'à la semaine 6 et la MO est évaluée à l'aide de la classification NCI-CTC V2. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

On observe une MO plus tardive dans le groupe d'étude par rapport au groupe témoin ($p= 0.002$). Ainsi, dans le groupe témoin, 37.5% des cas (6/16) présentent un grade 1 de MO après une semaine, et cela augmente à 50% (8/16) après deux semaines. En revanche, dans le groupe d'étude, aucune MO n'est constatée après une semaine et seulement 25% (4/16) développent une MO de grade 1 la deuxième semaine. Le degré de MO est inférieur dans le groupe d'étude par rapport au groupe témoin à chaque semaine ($p < 0.05$). A la fin de la RTE, le score des sujets du groupe d'étude varie de 1 à 3 avec un score moyen de 1 ± 0.84 , tandis que celui du groupe témoin varie de 2 à 4 avec un score moyen de 1.78 ± 0.42 ($p= 0.005$).

g) *Zataria Multiflora*

Zataria est un genre de plante à fleurs de la famille des Lamiaceae et ne contient qu'une seule espèce connue : *Zataria multiflora* (ZM). Bien que ZM contienne de nombreux éléments, ses effets biologiques sont principalement associés à ses composés phénoliques, notamment le thymol et le carvacrol⁶⁵. L'effet préventif de la ZM sur les effets génotoxiques induits par les rayonnements ionisants a été examiné in vitro sur des lymphocytes humains. Les résultats ont révélé que les lymphocytes traités au ZM présentent une réduction significative de l'incidence des dommages à l'ADN⁶⁶.

Aghamohammadi⁶⁷ en 2018 réalise une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité d'un bdb à l'extrait de *Zataria multiflora* (ZM) dans la prévention de la MO chez 63 patients atteints d'un cancer des VADS

traité par RTE associée au non à une CTC. Le nombre de patients bénéficiant de CTC n'est pas précisé. Les patients gargarisent le bdb à base de 2.72% de ZM ou un placebo avant le début du traitement, trois fois par jour et trente minutes avant chaque séance de RTE. L'évaluation de la MO est évaluée à l'aide du grade WHO et du score OMAS chaque semaine pendant toute la durée de la RTE. Le critère de jugement principal n'est pas clairement défini.

Selon les critères OMAS, les résultats de la comparaison entre groupes montrent que les scores de MO sont significativement plus bas dans le groupe ZM par rapport au groupe placebo de la première à la sixième semaine de l'étude. La moyenne des scores OMAS à la semaine 6 est de 10.00 ± 8.45 dans le groupe placebo contre 4.96 ± 7.85 dans le groupe ZM. Selon les critères WHO, la comparaison entre les groupes montre que l'incidence de la MO dans le groupe ZM est significativement inférieure à celle du groupe placebo aux semaines 3, 4 et 6. La moyenne des scores WHO à la semaine 6 est de 2.03 ± 1.31 dans le groupe placebo, par rapport à 1.28 ± 1.27 dans le groupe ZM. Enfin, la ZM réduit de plus de 50% l'incidence des grades 3 à 4 par rapport au placebo (RR=0.432 ; IC95% : 0.199-0.938).

h) Mélasse de mûre

La mûre est un fruit rouge comestible de la ronce commune. Dans la cuisine méditerranéenne, des sirops sucrés de couleur foncée obtenus à partir de concentré de fruits sont appelés mélasse. En Turquie, la mélasse de mûre est un aliment largement utilisé pour le traitement de la MO mais sans autre réel substrat scientifique que des similitudes avec le miel.

Dogan⁶⁸ en 2017 réalise un essai contrôlé et randomisé pour évaluer l'efficacité de la mélasse de mûre dans la prévention de la MO chez 80 patients atteints d'un cancer des VADS traité par RTE associée ou non à de la CTC (sans différence significative entre les groupes). Le groupe expérimental prend trois fois par jour (15 à 20 minutes avant la RTE, 15 à 20 minutes après la RTE et à nouveau 6 heures plus tard) de la mélasse de mûre dans la bouche pendant quelques minutes (1 à 3 minutes) et l'avale. La quantité de mélasse de mûre à chaque prise n'est pas précisée. Après une mesure initiale, le grade NCI-CTC V4 et le score OAG est évalué toutes les semaines pendant la RTE. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

La première apparition de MO dans le groupe témoin se produit au cours de la deuxième semaine contre durant la troisième dans le groupe expérimental. L'incidence de la MO est significativement plus élevée dans le groupe témoin que dans le groupe expérimental aux troisième ($p = 0.006$), quatrième ($p = 0.005$) et septième semaines ($p = 0.0001$) de RTE. Les valeurs moyennes de la sévérité de la MO sont plus élevées dans le groupe témoin que dans le groupe expérimental après la deuxième semaine jusqu'à la fin de la RTE. La sévérité de la MO est significativement plus élevée dans le groupe témoin que dans le groupe expérimental à la quatrième ($p = 0.01$) et la sixième semaine ($p = 0.007$) de traitement.

i) Médecine traditionnelle chinoise

La médecine traditionnelle chinoise est utilisée depuis plus de mille ans en Asie. Ces dernières années, de plus en plus d'études dans les pays occidentaux s'intéressent à la médecine traditionnelle chinoise et ouvrent la voie à de nouvelles applications.

- Shuanghuabaihe

Les comprimés de Shuanghuabaihe sont approuvés par l'administration chinoise pour le traitement des ulcérations récurrentes de la muqueuse buccale. Les comprimés de Shuanghuabaihe sont préparés à partir d'extraits d'herbes chinoises variées, notamment Rhizoma Coptidis. La berbérine, principal composant actif du Rhizoma Coptidis, posséderait des propriétés antifongiques, antibactériennes et antioxydantes⁶⁹. Une étude randomisée⁷⁰, en double aveugle, contrôlée par placebo, portant sur le traitement de la stomatite aphteuse récurrente, a montré que la berbérine pouvait réduire le score ulcéreux et le score de douleur associé.

Zheng⁷¹ en 2017 réalise une étude visant à déterminer si le Shuanghuabaihe peut prévenir la MO induite par la RTE avec CTC chez des patients atteints de carcinomes nasopharyngés localement avancés. Cet essai multicentrique, randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo regroupe 240 patients recevant du Shuanghuabaihe ou un placebo (quatre comprimés, trois fois par jour, pendant sept semaines) dès le début du traitement. La quantité de principe actif contenu dans chaque comprimé n'est pas précisée. Le score OAG de chaque patient est enregistré chaque jour par des

infirmières. Le critère de jugement principal est le délai d'apparition et l'incidence de la MO.

L'incidence de la MO est significativement plus basse dans le groupe Shuanghuabaihe (85.0%; IC 95% :78.6%-91.4%) que dans le groupe placebo (96.6%; IC 95% ; 93.4% - 99.9%; p=0.0028). La période de latence médiane est de 28 jours dans le groupe Shuanghuabaihe contre 14 jours dans le groupe placebo (RR=0.17; IC à 95% : 0.12-0.23; p<0.0001).

- Liangge San

Liangge San est une formule classique de la médecine traditionnelle chinoise qui comporte notamment de la *Scutellaria baicalensis* qui exerce un effet anti-inflammatoire dans les inflammations induites par les lipopolysaccharides en régulant négativement la voie de signalisation NF-KB qui réduit la production d'IL-6 et de TNF- α 72.

Wang⁷³ en 2018 étudie dans une étude ouverte et randomisée l'efficacité de Chining en prévention de la MO chez 70 patients atteints d'un cancer des VADS traités par RTE avec ou sans CTC (sans différence significative entre les groupes). Chining est une formule semblable à Liangge San qui est mélangée avec de l'eau chaude et prise matin et soir à une dose de 100 ml. Les patients du groupe contrôle reçoivent une pulvérisation trois fois par jour de facteur recombinant de croissance épidermique humain (rhEGF) sur la muqueuse buccale irradiée. Les traitements sont administrés dès le premier jour de RTE jusqu'à la fin de celle-ci. Le bénéfice clinique est déterminé de façon hebdomadaire pendant la RTE à l'aide des grades NCI-CTC V4 et par l'évaluation de la douleur par l'échelle visuelle analogique. Le critère de jugement principal n'est pas précisé.

Les patients du groupe de traitement présentent à chaque semaine des douleurs buccales moins intenses et un grade de MO plus faible que le groupe témoin (p <0.01). À la septième semaine de RTE, les degrés de MO dans le groupe de traitement sont de 1.57 ± 0.51 contre 2.49 ± 0.7 dans le groupe témoin (p<0.01). Les douleurs buccales les plus graves sont constatées à la septième semaine : le score de douleur orale du groupe de traitement est de 4.66 ± 1.14 contre 5.46 ± 1.34 dans le groupe témoin (p<0.01).

5) Sulfate de zinc

Le zinc, micronutriment essentiel, est un composant catalytique de plus de 300 enzymes telles que l'anhydrase carbonique, la phosphatase alcaline et la superoxyde dismutase. Cet élément est également un cofacteur essentiel dans divers processus cellulaires tels que la synthèse de l'ADN, l'ARN polymérase et transcriptase inverse, la cicatrisation des plaies, la croissance et l'immunité (en particulier immunité à médiation cellulaire). Le zinc pris en complément oral fonctionne comme un accélérateur de l'activité de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) à cuivre et à zinc. Cette enzyme a un pouvoir anti-oxydant et lutte contre les radicaux libres engendrés par la RTE⁷⁴.

Lin⁷⁵ évalue en 2006 l'effet du zinc sur la prévention de la MO dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo chez 97 patients traités par RTE avec ou sans CTC (pas de différence significative entre les groupes). Les patients du groupe zinc reçoivent 25mg de zinc trois fois par jour du premier jour au dernier jour de la RTE. Un examen hebdomadaire est effectué et la MO est gradée à l'aide de l'échelle du RTOG. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé. Une MO de grade 2 apparaît plus tôt dans le groupe placebo que dans le groupe expérimental ($p < 0.017$). La même constatation est observée dans le développement de la MO de grade 3 ($p < 0.0003$). Les sévérités de MO sont moins importantes dans le groupe expérimental que dans le groupe témoin ($p = 0.003$). Ces avantages ne sont observés que chez les patients traités par RTE, mais pas pour la CTC.

De nouveau, Lin⁷⁶ en 2010 réalise une autre étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo pour déterminer l'effet de la supplémentation en zinc sur la prévention de la MO chez 83 patients atteints de carcinome du nasopharynx ou de la cavité buccale traités par RTE associée ou non à de la CTC (pas de différence significative entre les groupes). Des analyses de sous-groupes sont effectuées entre quarante patients atteints de cancers du nasopharynx et quarante-trois patients atteints de cancer de la cavité buccale. Les patients du groupe zinc reçoivent 25mg de zinc trois fois par jour du premier jour au dernier jour de la RTE. Un examen

hebdomadaire est effectué et la MO est gradée à l'aide de la RTOG. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Les MO de grade 2 ($p= 0.009$) et de grade 3 ($p= 0.001$) apparaissent plus tôt dans le groupe placebo que dans le groupe expérimental. Dans les analyses de sous-groupe par type de cancers, les MO des cancers de la cavité buccale de grade 2 ($p<0.001$) et de grade 3 ($p<0.001$) apparaissent plus tôt dans le groupe placebo que dans le groupe expérimental. Cependant, chez les patients atteints de cancers naso-pharyngés, il n'y a pas de différence significative dans le développement de la MO de grade 2 et de grade 3 entre les deux groupes.

Watanabe⁷⁷ en 2010 étudie dans une étude ouverte randomisée et contrôlée l'effet du polaprezinc (association de zinc et de L-carnosine), un médicament protecteur des muqueuses gastriques⁷⁸, sur la prévention de la MO induite par la RTE avec ou sans CTC (pas de différence significative entre les deux groupes) chez 31 patients atteints de cancers des VADS. La carnosine est un peptide résultant de la digestion des viandes. On la trouve particulièrement concentrée dans les tissus musculaires et cérébraux. Elle posséderait des propriétés anti-oxydante⁷⁹. Au début de la RTE, les patients réalisent un bdb pendant trois minutes quatre fois par jour jusqu'à la fin de la RTE. Dans le groupe test, la solution est ensuite avalée. L'incidence de la MO est évaluée chaque semaine et sa sévérité est évaluée selon NCI-CTC V3. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Le traitement par polaprezinc réduit le risque de MO de grade 2 de 56.7% (RR=0.433 ; IC95% :0.223-0.840) et le risque de MO de grade 3 de 90.6% (RR=0.094 ;IC95% :0.014-0.647).

Une méta-analyse est réalisée en 2019 par Shuai⁸⁰ pour déterminer si le sulfate de zinc par voie orale est efficace dans la prévention de la MO induite par la RTE avec ou sans CTC chez les patients atteints de cancers des VADS. Quatre essais contrôlés randomisés impliquant 162 patients sont inclus. La MO est évaluée à l'aide du grade RTOG ou du score OMAS. Selon les études, les doses de zinc prises par jour varient de 90mg à 150mg par jour en trois ou quatre prises et sont prescrites de dix jours avant le début de la RTE jusqu'à huit semaines après la fin de celle-ci.

Tableau 12: Etudes utilisant le zinc en prévention de la MO

Essais inclus dans la méta-analyse de Shuai traitant du zinc en prévention de la MO	Année	Patients inclus
Ertekin ⁸¹	2004	27
Gorgu ⁸²	2013	40
Mosalaei ⁸³	2010	58
Moslemi ⁸⁴	2014	37

Cette méta-analyse montre que le sulfate de zinc ne diminue pas l'incidence (RR=0.97; IC 95% : 0.74-1.28), et ne diminue pas le degré modéré ou sévère de la MO (MO modérée RR=0.84; IC 95% : 0.14–4.87; MO sévère: RR=0.43; IC 95% : 0.00–38.98). Enfin, sur ces quatre études, seule celle de Ertekin étudie de délai d'apparition de la MO et montre que le délai moyen d'apparition de la MO est la troisième semaine dans le groupe test contre la seconde semaine dans le groupe contrôle (p<0.05).

6) Phosphate de calcium

Les bdb à base de phosphate de calcium (PC) contiennent une composition similaire à celle de la salive, composée principalement d'eau et de sels. Ils sont conçus pour lubrifier et nettoyer la muqueuse buccale. De fortes concentrations de calcium et de phosphate permettent aux ions de se diffuser dans les espaces épithéliaux intercellulaires et imprègnent les lésions de la muqueuse.

Lambrecht⁸⁵ en 2013 réalise un essai randomisé et contrôlé par un traitement « standard » pour déterminer si un bdb saturé en PC a des effets bénéfiques sur la gravité et la durée de la MO. 58 patients atteints d'un cancer des VADS et traités par RTE avec ou sans CTC (sans différence significative entre les groupes) sont randomisés en deux groupes de traitement: un groupe témoin recevant le traitement « standard » et un groupe d'étude recevant le traitement « standard » ainsi que des bdb au PC de façon quotidienne à partir du premier jour de RTE. Tous les patients réalisent un gargarisme avec 15 ml de bdb « standard » jusqu'à six fois par jour, en avalant une fois sur deux. Ce bdb contient notamment de l'hydrocortisone, de la nystatine et de la lidocaïne. Le groupe d'étude reçoit en plus du traitement « standard » des bdb de 15 ml au PC deux fois par jour pendant une minute. La MO est évaluée deux fois par semaine à l'aide du grade NCI-CTC V3 jusqu'à sept semaines après la

fin de la RTE. Le critère de jugement principal est la comparaison de l'incidence de MO de grade 3 et la durée de la MO entre les deux groupes.

La comparaison du délai d'apparition de la MO maximale (28.6 contre 28.7 jours; $p = 0.48$), du pourcentage de MO de grade 3 (59% contre 71%; $p = 0.25$) et de la durée de la MO maximale (22.7 contre 24.6 jours; $p = 0.31$) ne montre aucune différence significative entre les deux groupes.

Kiprian⁸⁶ en 2016 dans une étude ouverte comparative non randomisée évalue l'efficacité du PC dans la prévention de la MO due à la RTE avec ou sans CTC chez 100 patients atteints de cancers des VADS. Le PC est utilisé dès le début de l'irradiation et jusqu'à deux semaines après la fin de la RTE. Initialement, les patients l'utilisent quatre fois par jour puis la fréquence d'application est augmentée jusqu'à dix fois par jour en fonction de la gravité des symptômes associés à la MO. Celle-ci est évaluée par le grade RTOG une fois par semaine pendant le traitement jusqu'à un mois après l'achèvement de la RTE. Le critère de jugement principal n'est pas précisé. Une réduction significative de la gravité des MO est observée dans le groupe expérimental dans la zone du volume cible clinique (CTV) et dans le volume « boost » (volume recevant une dose plus forte par fraction) par rapport au groupe témoin ($p < 0.001$). Dans le volume « boost », la gravité de la MO est accrue, mais elle reste inférieure à celle du groupe témoin dans le même volume.

Wong⁸⁷ en 2017 dans une étude ouverte, randomisée et contrôlée évalue l'efficacité du bdb au PC dans la prévention de la MO chez des patients atteints d'un cancer des VADS subissant une RTE avec ou sans CTC. Les 210 patients éligibles sont randomisés selon deux groupes : bdb au PC ainsi que les soins bucco-dentaires « standard » (groupe test) ou les soins bucco-dentaires « standard » seuls (groupe contrôle), stratifiés par la technique de RTE et l'utilisation de CTC. Dans cet essai, les soins « standard » comprennent un bdb au bicarbonate de sodium au moins quatre fois par jour, un bdb à l'aspirine trois fois par jour et un brossage des dents avec des dentifrices au fluor. Les patients du groupe d'intervention utilisent en plus de cela le bdb au PC pendant sept semaines, quatre fois par jour, mais sa fréquence peut être augmentée jusqu'à dix fois par jour. Les patients sont évalués de façon hebdomadaire et la MO est appréciée à l'aide du grade NCI-CTC V4. Le critère de jugement principal

est l'incidence de la MO de grade 3 pendant et jusqu'à la huitième semaine après la RTE.

L'incidence de MO sévère ne diffère pas entre le groupe d'intervention et le groupe témoin (64.1% contre 65.4%, $p = 0.839$). Par ailleurs, la durée de la MO grave ne diffère pas entre les deux groupes: 16.8 ± 17.5 contre 17.5 ± 21.9 jours ($p = 0.692$).

7) *Lactobacillus Brevis*

Dans la microflore normale de la bouche, il est possible d'isoler plusieurs milliers d'espèces microbiennes. Certaines de ces bactéries possèdent une riche gamme d'enzymes qui leur permet, par le biais d'activités métaboliques, de modifier leur micro-environnement. En particulier, la souche de *Lactobacillus brevis*, *L. brevis* CD2, produit des taux élevés d'arginine désiminase et de sphingomyélinase. Les cellules humaines peuvent convertir, par les actions de l'oxyde nitrique synthase et de l'arginase, l'arginine en oxyde nitrique et en polyamines. L'arginine désiminase d'origine bactérienne entre en compétition avec l'oxyde nitrique synthase et convertit l'arginine en ammoniac et en citrulline. Ainsi, en régulant négativement la conversion en oxyde nitrique, cela réduit les taux de certains paramètres inflammatoires (cytokines IL-1a, IL-6, IL-8, TNF-a, IFN- γ , PGE2 et métalloprotéinases matricielles). D'autre part, la sphingomyélinase bactérienne peut hydrolyser le facteur d'activation plaquettaire (FAP), une cytokine inflammatoire puissante⁸⁸.

Sharma⁸⁹ en 2012 réalise une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo pour évaluer les effets de l'administration de *Lactobacillus brevis* (*L. brevis*) en prévention de la MO chez 200 patients traités par RTE avec CTC pour des cancers des VADS. Le traitement est administré pendant toute la RTE et jusqu'à une semaine après la fin du traitement anticancéreux. La dose quotidienne est de six comprimés par jour à raison d'un comprimé toutes les deux à trois heures devant être dissous dans la bouche puis avalé. Les pastilles contiennent au moins deux milliards de cellules viables de *L. brevis*. Le placebo est une association de sels et sucres contenus dans la formulation active. L'évaluation du degré de MO par le grade NCI-CTC V2 est réalisée chaque semaine. Le critère de jugement principal est l'incidence de la MO de grades 3 et 4.

Une MO de grade 3 et 4 se développe chez 52% des patients du bras L. brevis et 77% du bras du groupe placebo. Une proportion plus importante de patients restent exempts de MO lorsqu'ils sont traités avec L. brevis (28%) par rapport au placebo (7%). Pris ensemble, ces résultats sont significatifs ($p < 0.001$).

Comme vu précédemment, De Sanctis³⁶ en 2019 réalise un essai pour évaluer l'intérêt de comprimés de L. brevis pris en prévention de la MO. Le groupe contrôle bénéficie de bdb au bicarbonate de sodium.

Il n'y a pas de différence statistique dans l'incidence de la MO de grade 3 ou 4 entre le groupe d'intervention et le groupe témoin : respectivement 40.6% contre 41.6% ($p = 0.974$).

8) Enzymes protéolytiques

Les enzymes protéolytiques auraient trois mécanismes d'action potentiels : la modulation de la cascade de cytokines inflammatoires, la réduction des taux de TGF-beta et le piégeage des radicaux libres⁹⁰. La papaïne, l'un des composants de la combinaison d'enzymes étudiée dans les études suivantes, a démontré une activité cliniquement significative en tant que piègeur de radicaux libres. Plusieurs études ont attesté l'efficacité des enzymes protéolytiques dans la gestion de l'œdème post-opératoire et de l'inflammation⁹¹. Les effets analgésiques et anti-inflammatoires des enzymes hydrolytiques tels que la trypsine et la chymotrypsine ont été observés notamment dans les cas d'inflammation postopératoire⁹².

Gujral⁹³ en 2001 réalise une étude randomisée ouverte pour déterminer l'efficacité d'une préparation orale d'enzymes protéolytiques en prévention de la MO chez 100 patients atteints d'un cancer des VADS de stade T3 ou T4 recevant une RTE. Les patients appartenant au groupe d'étude reçoivent une association d'enzymes contenant 100 mg de papaïne, 40 mg de trypsine et 40 mg de chymotrypsine. Trois comprimés sont administrés par voie orale trois fois par jour de trois jours avant le début de la RTE à cinq jours après la fin de celle-ci. Les patients du groupe témoin ne reçoivent aucun médicament ni placebo. L'évaluation de la MO est réalisée à l'aide du grade RTOG chaque semaine pendant six à huit semaines, couvrant la période de

radiothérapie, et cinq à six mois après la fin de la celle-ci. Le critère de jugement principal est la gravité maximale de la MO au cours de la RTE.

La gravité moyenne maximale de la MO est significativement moins importante chez les patients traités par enzyme que chez les patients du groupe témoin : 1.3 vs 2.2 ($p < 0.001$). La MO de grade 2 survient aussi plus tardivement dans le groupe test : 6.9 semaines contre 5.7 semaines ($p = 0.0014$). L'aire sous la courbe correspondant à la moyenne des grades de MO pendant la durée de la RTE puis après celle-ci est significativement réduite dans le groupe test : 5.4 vs 10.2 ($p < 0.0001$).

Dorr⁹⁴ en 2007 étudie dans un essai randomisé, en triple aveugle, et contrôlé par placebo l'efficacité de la même association d'enzymes protéolytiques dans la prévention de la MO chez 61 patients traités par RTE pour des cancers de l'oropharynx ou de la cavité buccale. La présence d'une CTC n'est pas précisée. Le traitement médicamenteux commence trois jours avant et dure jusqu'à cinq jours après la dernière fraction de radiation. Le produit expérimental ou le placebo est administré en quatre comprimés par voie orale, trois fois par jour. La MO est documentée deux fois par semaine à l'aide de la classification RTOG. Le critère de jugement principal est le grade maximal de MO.

Pour les grades maximaux de MO, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le groupe placebo et le groupe test ($p = 0.317$). Le grade de MO moyen au cours des semaines 1 à 6 révèle une différence significative en faveur du groupe placebo ($p = 0.041$), basée sur une apparition plus précoce de la MO dans le groupe test.

9) Laser à faible puissance

La thérapie au laser à faible puissance (LLLT) est l'application locale d'une source de lumière monochromatique à spectre étroit. Aussi appelés lasers thérapeutiques, ils ont une puissance allant de 1 à 10 milliwatts. Ces lasers ont une longueur d'onde entre 600 nm et 1000 nm. Celles-ci correspondent aux couleurs rouge et infrarouge du spectre

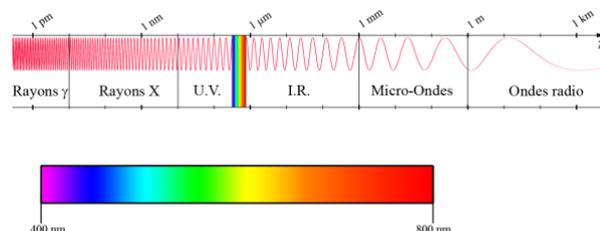


Figure 14: Les différentes longueurs d'onde

(Fig.14.). Cette lumière laser est émise par des diodes nommés L.E.D. (Light Emitting Diode)⁹⁵. Les lasers hélium-néon (He/Ne, longueur d'ondes 632,8 nm) et à diode (longueur d'ondes 650 à 905 nm) sont les plus fréquemment rapportés dans ces indications.

Les lasers de basse énergie auraient une action directe sur le système énergétique mitochondrial⁹⁶, par diminution de la production de radicaux libres induits par les traitements anticancéreux et par activation de la transformation des fibroblastes en myofibroblastes⁹⁷. Mafra de Lima⁹⁸ en 2008, démontre que le laser à diode diminue l'expression des transcrits du TNF α via le NF κ B, dans un modèle expérimental d'inflammation respiratoire induite par les lipopolysaccharides bactériens chez le rat. Il est démontré que le laser diode de faible puissance réduit de manière significative la migration cellulaire des polynucléaires neutrophiles dans un modèle expérimental de péritonite induit par les lipopolysaccharides bactériens⁹⁹. Dans l'étude de Lim en 2007¹⁰⁰, l'irradiation par le laser 635 nm permet de mettre en évidence une inhibition du relargage des prostaglandines inflammatoires (PGE2) et des deux isoformes (1 et 2) de la cyclooxygénase¹⁰¹. Il est démontré que les lasers de faible puissance ont par ailleurs une action antalgique en augmentant la synthèse et le relargage des endorphines, ainsi qu'en diminuant le relargage de récepteurs nociceptifs comme la bradykinine et la sérotonine.

La méta-analyse de Bjordal¹⁰² publiée en 2011 comprend onze essais randomisés contrôlés par placebo, et porte sur 415 patients traités par CT et/ou RTE pour des cancers hématologiques ou des VADS. Parmi ces onze essais, seulement quatre se basent sur des patients atteints de cancers des VADS traités par RTE avec ou sans CTC.

Le risque relatif de développer une MO est significativement réduit après la LLLT par rapport à la LLLT placebo (RR = 2.03 ; IC 95% : 1.11-3.69 ; p = 0.02). Cet effet préventif de la LLLT est amélioré (RR = 2.72 ; IC 95% : 1.98-3.74) lorsque les essais avec des doses supérieures à 1 joule sont inclus. Les longueurs d'onde rouges varient de 633 à 685 nm. Pour les longueurs d'onde infrarouges, celle de 830 nm est utilisée dans tous les essais sauf dans un essai employant une sous-dose. Les doses sont également assez homogènes d'un essai à l'autre, allant de 1 à 6 J, à l'exception de l'essai sous-dosé à 0.18 J ne révélant aucun effet significatif. La durée de traitement par point varie considérablement avec les variations de puissance du laser, mais au

moins dix-sept secondes d'irradiation par point est nécessaire pour obtenir des résultats bénéfiques (médiane de 50 secondes). Le nombre de séances de traitement varient de 3 à 30, mais cette hétérogénéité doit être mise en parallèle avec l'hétérogénéité des durées des schémas de CT et de RTE.

La méta-analyse de Figueiredo¹⁰³ publiée en 2013 se base sur sept études prospectives randomisées, incluant 293 patients atteints de cancers des VADS ou hématologiques, traités par CT et/ou RTE. Trois de ces études concernent les patients traités par RTE avec ou sans CTC pour des cancers des VADS.

La LLLT est environ dix fois plus efficace dans la prévention de MO de grade 3 ou 4 que chez les patients sans traitement par laser (OR=9.5281; IC 95%: 1.447-52.0354; p = 0.0093).

Anschau¹⁰⁴ en 2019 réalise une méta-analyse pour évaluer l'intérêt de la LLLT en prévention de la MO à partir de cinq essais contrôlés randomisés chez 315 patients traités par CT et/ou RTE pour des cancers des VADS ou hématologiques. Parmi ces cinq études, seulement deux concernent des patients atteints de cancers des VADS traités par RTE et/ou CT. La LLLT utilise des longueurs d'onde comprises entre 632 et 970 nm. Le critère de jugement principal est l'évolution de la MO de grade supérieur ou égal à 2 au septième jour de traitement.

La LLLT permet une réduction de la MO de grade supérieur ou égal à deux de 62% le septième jour de l'évaluation (RR = 0.38 ;IC95% : 0.19-0.75 ;p<0.05). Dans l'analyse en sous-groupes, le RR est de 0.28 (IC95%: 0.17-0.46) dans les études chez l'adulte. Dans le sous-groupe CT, le délai de cicatrisation complète est réduit de 3.55 jours en moyenne (IC 95% : - 4.68 à - 2.42; p <0.05), et dans le groupe CT et RTE, la réduction est de 5.7 jours en moyenne (IC 95% : - 7.42 à - 3.98 ; p <0.05).

Tableau 13: Etudes utilisant le laser dans la prise en charge de la MO

Articles traitant de laser dans la prise en charge des MO au cours de la RTE pour des cancers des VADS	Nombre de patients	Inclus dans la MA de Bjordal	Inclus dans la MA de Figueiredo	Inclus dans la MA de Anschau
Bensadoun ¹⁰⁵ (RTE), 1999	30	oui		
Arun Maiya ¹⁰⁶ (RTE), 2006	50	oui	oui	
Kuhn ¹⁰⁷ (RTE et/ou CT), 2007	34	oui		oui
Kuhn ¹⁰⁸ (RTE), 2008	23		oui	
Arora (RTE), 2008				
Genot-Klastersky ¹⁰⁹ (RTE et/ou CT), 2008	36	oui		oui
Gouvêa de Lima ¹¹⁰ (RTE-CTC), 2010	75		oui	
Legouté (RTE-CTC), 2019	97			

Legouté¹¹¹ en 2019 réalise un essai multicentrique randomisé en triple aveugle contrôlé par placebo pour évaluer l'intérêt de la LLLT dans la prise en charge de la MO de grade égal ou supérieur à 2 chez 97 patients atteints de cancers des VADS traités par RTE avec CTC. Le groupe traitement bénéficie de laser Helium-Neon à la longueur d'onde de 658 nm avec une puissance de 100 mW et une dose de 4J, une fois par jour, cinq jours par semaine. La MO est évaluée chaque semaine à l'aide de la classification WHO. Le critère de jugement principal est l'incidence et le délai d'apparition de la MO de grade 3 ou 4.

51 patients présentent une MO de grade égal ou supérieur à 2 et bénéficient donc du traitement. 36 patients souffrent de MO de grade égal ou supérieur à 3 dont 18 dans chaque groupe, sans différence significative entre les groupes. Le temps moyen d'apparition de la MO de grade 3 est de 6 semaines dans le groupe traitement contre 7 dans le groupe placebo, sans différence significative entre les groupes.

10) Antimicrobiens

Les patients atteints de cancer des VADS traités par RTE présentent une colonisation de la région oropharyngée par certaines bactéries. Les espèces Enterobacteriaceae et Acinetobacter et éventuellement leurs endotoxines, ainsi que les streptocoques viridans, les staphylocoques et Enterococcus faecalis peuvent jouer un rôle important dans la sévérité de la MORI, en particulier dans le développement de pseudo-

membranes¹¹². On peut s'attendre à ce que la diminution de la flore pathologique réduise les dommages microbiens causés aux cellules muqueuses en prolifération, qui sont déjà en état d'accommodation en raison des effets des radiations.

a) Polymyxine, tobramycine et amphotéricine B

La combinaison de polymyxine, de tobramycine et d'amphotéricine B (PTA) a fait l'objet de nombreuses études chez des patients atteints de cancer des VADS traités par RTE, sous forme de comprimé ou en pâte. Les polymyxines sont produites par la bactérie à Gram positif *Bacillus polymyxa* et sont sélectivement toxiques pour les bactéries à Gram négatif. La tobramycine est un antibiotique aminoside utilisé pour traiter divers types d'infections bactériennes, en particulier les infections à Gram négatif. L'amphotéricine B est un antifongique polyène, souvent utilisé par voie intraveineuse pour les infections fongiques systémiques.

Wijers¹¹³ en 2001 réalise une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo incluant 77 patients pour évaluer l'effet d'une pâte de PTA sur la prévention de la MO chez des patients traités par RTE pour des cancers des VADS. Les deux groupes appliquent 1g de pâte quatre fois par jour trois jours avant le début de la RTE, puis jusqu'à la fin de celle-ci. Chaque semaine, en plus de l'évaluation du grade de MO, un prélèvement est réalisé afin de faire un compte des bactéries Gram négatives aérobies (BGNA). Le grade de MO est évalué à partir du grade de Van der Schueren. Le critère de jugement principal est le grade de MO après trois semaines de RTE. Au final, aucune différence significative n'est décelée entre les deux groupes ($p=0.33$). Par ailleurs, le pourcentage de patients avec des cultures positives aux BGNA est significativement réduit dans le groupe PTA ($p=0.01$).

Stokman¹¹⁴ en 2003 réalise un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo chez 65 patients atteints de cancer des VADS traités par RTE pour étudier l'intérêt des comprimés de PTA dans la prévention de la MORI. Les patients du groupe test reçoivent des comprimés contenant 2 mg de polymyxine E, 1.8 mg de tobramycine et 10 mg d'amphotéricine B. Les patients utilisent un comprimé de PTA ou un placebo quatre fois par jour à compter du premier jour d'irradiation au cours de la période de RTE totale. La MO à l'aide de la classification WHO est évaluée du début de la RTE

puis deux fois par semaine. Par ailleurs, à la même fréquence, des prélèvements oraux sont réalisés pour quantifier la présence des bacilles Gram négatifs, des différents *Candida*, de *Streptococcus viridans*, de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus coagulase négatif*. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Au final, le score moyen de MO ne diffère pas significativement entre les deux groupes ($p > 0.2$). La colonisation de *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase négative* est la même dans les deux groupes. La colonisation des bacilles Gram négatifs et des espèces de *Candida* diminue dans le groupe PTA mais sans éradication complète.

b) Bacitracine, clotrimazole et gentamicine

Tenant compte du coût estimé élevé du comprimé de PTA, la question s'est posée de l'intérêt de pastilles qui couvrent le même spectre mais dont le coût est nettement inférieur. Ainsi, une autre association de trois molécules (BCG) a été étudiée. La bacitracine est un mélange de polypeptides produits par *Bacillus subtilis*, très efficace sur les streptocoques du groupe A (cocci Gram positif). La gentamicine est un aminoside utilisé contre les bactéries à Gram négatif. Enfin, le clotrimazole est un antimycosique notamment utilisé en pastille en cas de muguet buccal chez les patients neutropéniques.

El Sayed¹¹⁵ en 2002 réalise un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo pour évaluer l'efficacité en prévention de la MORI d'un comprimé comprenant 6 mg de bacitracine, 10 mg de clotrimazole et 4 mg de gentamycine. 137 patients bénéficiant de RTE pour des cancers des VADS sont randomisés. Les patients sont examinés de façon hebdomadaire pendant toute la RTE puis trois à quatre semaines après la fin de celle-ci. La MO est évaluée à l'aide du score OMAS. Le critère de jugement principal est le temps de développement, depuis le début de la RTE, d'une MO avec ulcération et/ou pseudomembrane, quelle que soit la localisation.

Le temps médian de développement d'une MORI avec ulcération et/ou pseudomembrane depuis le début de la RTE ne diffère pas significativement entre les deux groupes : il est de 3.61 semaines dans le groupe test contre 3.96 dans le groupe placebo ($p = 0.61$).

c) Fluconazole

L'infection la plus courante de la muqueuse buccale au cours de la RTE est la candidose buccale¹¹⁶. L'agent étiologique de la candidose, c'est-à-dire les différentes espèces de *Candida*, réside dans les cavités buccales de la majorité des individus sains en tant qu'organisme commensal, avec une prévalence de la colonisation comprise entre 30 et 40%¹¹⁷, ne provoquant aucune



Figure 15: Candidose (pseudo-membranes désignées par les flèches) et mucite grade 3 RTOG (têtes de flèches) chez un patient de 59 ans bénéficiant de sa troisième semaine de RTE à une dose de 1.8Gy/jour pour un carcinome épidermoïde du plancher buccal

morbidity apparente. Avant la RTE, environ un tiers des patients est porteur de *Candida* tandis qu'à la fin, la moitié des patients négatifs au *Candida* deviennent positifs (prévalence de 62 à 73%). Sous plusieurs facteurs prédisposants, dont fait partie la RTE, une candidose peut se développer chez les porteurs de *Candida*, avec pénétration de tissu et inflammation de la muqueuse buccale¹¹⁸. La candidose pseudo-membraneuse buccale, se présentant sous la forme de pseudomembranes semi-adhérentes, blanchâtres ou jaunâtres, se superpose souvent à la MORI et contribue probablement à la gravité de cette dernière (Fig.15.). La prévalence élevée de candidose au cours de la RTE, conjuguée aux difficultés de diagnostic différentiel et au rôle potentiel de la candidose sur la gravité de la MO, a conduit plusieurs auteurs à s'interroger sur la nécessité d'une prophylaxie antifongique.

Le fluconazole est un antifongique au triazole utilisé dans la prévention et le traitement des infections fongiques superficielles et systémiques.

Une étude de Nicolatou¹¹⁹ en 2006, ouverte et non randomisée, compare une cohorte de 34 patients recevant une prophylaxie quotidienne de 100 mg de fluconazole (groupe prophylaxie) avec une autre cohorte de vingt-neuf patients recevant 100 mg par jour de fluconazole pendant une semaine après le développement d'une candidose clinique (groupe traitement). Tous ces patients bénéficient d'une RTE pour des cancers des VADS associée ou non à une CTC (différence non significative entre les groupes avec $p=0.3$). Les patients sont examinés chaque semaine et la MO est évaluée selon les grades RTOG. L'objectif de l'étude est l'évaluation de l'intérêt du

fluconazole pris en prévention sur la sévérité de la MO. Le critère de jugement principal n'est pas précisé.

À la fin de la RTE, la MO sévère est moins fréquente dans le groupe prophylaxie : 14.7% contre 44.8% dans le groupe traitement ($p=0.018$). On peut noter que la prévention des candidoses dans le groupe prophylaxie est significative ($p=0.001$) : aucun cas de candidose contre dix dans l'autre groupe. Dans ce sens, après la RTE, une réduction significative de 40.7% de la prévalence du portage de candida est observée dans le groupe prophylaxie (IC 95%: 16.7-64.8 ; $p=0.001$).

Corvo¹²⁰ en 2007 réalise un essai multicentrique randomisé contrôlé par placebo. 270 patients bénéficiant de RTE pour cancers des VADS sont inclus. Treize patients dans chaque groupe ont recours à une CTC. Dans le groupe test, 100 mg de fluconazole en suspension orale sont pris quotidiennement depuis la sixième session de RTE jusqu'à la fin de celle-ci. La muqueuse orale est examinée de façon hebdomadaire jusqu'à la fin de la RTE et l'éventuelle MO est évaluée selon le score RTOG. L'objectif premier de cette étude est d'évaluer l'efficacité du fluconazole en prévention des infections fongiques. Le critère de jugement principal n'est pas précisé.

Le temps moyen de développement d'une candidose oropharyngée est de 56 jours (53-59) dans le groupe test contre 47 (43-51) dans le groupe placebo ($p= 0.008$). D'autre part, aucune différence significative entre le groupe fluconazole et le groupe placebo n'est observée concernant le grade RTOG ($p = 0.614$).

Mukesh¹²¹ en 2013 évalue dans un essai randomisé contrôlé par placebo l'effet du fluconazole sur la prévention de la candidose orale et la réduction de la gravité de la MO chez 48 patients atteints d'un cancer des VADS traités par RTE avec ou sans CTC. Les patients du groupe test reçoivent 50 mg par jour de fluconazole après le repas, du premier jour à la fin de la RTE. Les patients des deux groupes sont examinés chaque semaine pour évaluer la MO à l'aide du grade NCI-CTC V2. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Les prélèvements oraux effectués sur les patients avant le début de la RTE montre un portage de Candida chez 22% des patients. Au cours de la RTE, la culture devient positive chez 44% des patients du groupe contrôle et 37.5% des patients sous traitement. Il est constaté une réduction statistiquement significative de la gravité de la MO dans le bras traité ($p=0.021$). Les patients chez qui la culture est négative

présentent une MO moins grave que les patients à culture candidose positive ($p=0.029$).

d) Povidone iodée

Les formulations de povidone iodée (PVP-I) sont utilisées dans l'antisepsie et la cicatrisation des plaies. La PVP-I est un complexe chimique soluble dans l'eau, composé d'iode et de polyvinylpyrrolidone. L'iode contenue dans PVP-I forme un complexe avec le polymère de support synthétique, la polyvinylpyrrolidone, et dans un milieu aqueux, l'iode est libéré. Les propriétés antimicrobiennes associées à l'iode impliquent l'inhibition de mécanismes cellulaires critiques via l'oxydation des nucléotides, des acides aminés et des acides gras des membranes cellulaires. La PVP-I se montre efficace contre les bactéries gram-négatif et positif, levures, protozoaires et virus. Une autre caractéristique intéressante est l'absence de cas documentés de résistance bactérienne à l'iode, probablement dus à ses multiples mécanismes d'action¹²².

Des preuves in-vitro suggèrent que l'iode a des effets anti-inflammatoires. Il a été démontré que la PVP-I inhibe la libération de TNF- α par les neutrophiles humains en réponse à la stimulation par les épitopes du *Staphylococcus aureus* et du Virus respiratoire syncytial. Par ailleurs, le traitement avec diverses concentrations de PVP-I réduit l'activité de la β -galactosidase dans les cultures d'*Escherichia coli* et dans le surnageant¹²³. L'enzyme β -galactosidase est considérée comme un marqueur de l'activité bactérienne au cours du processus inflammatoire.

Madan¹²⁴ réalise en 2008 un essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo. 80 patients atteints d'un cancer des VADS et soumis à une RTE (la présence d'une CTC n'est pas précisée) sont randomisés entre quatre groupes : groupe chlorhexidine 0.12%, groupe PVP-I 1%, groupe bicarbonate de sodium et enfin groupe contrôle. Les patients sont invités à se rincer la bouche pendant deux minutes avec 10 ml du bdb, deux fois par jour, pendant six semaines. La MO est évaluée au départ de la RTE et de façon hebdomadaire, en utilisant les critères de l'OMA. Le critère d'évaluation principal de l'étude est le score de MO à la fin de la sixième semaine.

Les patients du groupe PVP-I présentent des scores de MO significativement inférieurs à ceux du groupe témoin dès la première semaine de RTE ($p=0.013$). Leurs scores

sont également significativement plus bas par rapport au groupe bicarbonate ($p=0.016$) à partir de la quatrième semaine, après la RTE. Les valeurs après la sixième semaine montrent une différence significative entre le groupe PVP-I et tous les autres groupes. La différence des scores moyens de la MO parmi les autres groupes n'est pas statistiquement significative.

e) Isegran

L'isegran est un analogue structurel synthétique de Protegrin-1. Les protégrines sont des peptides naturels, initialement isolés des polynucléaires neutrophiles de porc, ayant une activité antimicrobienne à large spectre. Le mécanisme d'action est la perturbation de la membrane cellulaire microbienne, provoquant la lyse cellulaire. L'isegran a une activité microbicide de large spectre dans la salive notamment sur les bactéries à Gram positif, à Gram négatif et les champignons. Il peut être appliqué localement dans la cavité buccale sans absorption systémique détectable¹²⁵.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo est réalisée en 2004 par Trotti¹²⁶ sur 545 patients recevant une RTE pour des cancers des VADS (une CTC est présente chez 40% à 41% des patients selon les groupes). Les patients sont randomisés pour recevoir soit une solution buvable d'isegran (9 mg) ainsi qu'un bdb au BS soit un bdb au BS et un placebo ou encore un bdb au BS seul. L'administration se fait six fois par jour et débute trois jours avant et au maximum deux jours après le début de la RTE, et est poursuivie quotidiennement jusqu'au dernier jour de la RTE. Le produit est utilisé en bdb pendant deux minutes puis avalé. Les patients randomisés au groupe par bdb au BS seul ne sont pas traités en aveugle et ne bénéficient pas d'une intervention spécifiée par le protocole. La gravité de la MO est évaluée par le score NCI-CTC V2 deux fois par semaine. Le critère de jugement principal est la proportion de patients des groupes isegran et placebo qui ne développent pas de MO ulcéreuse (grades 0 à 1).

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes : 9% des patients des groupes isegran et placebo ne développent pas de MO ulcéreuse ($p=0.998$).

f) Triclosan

Le triclosan est un biocide utilisé dans de nombreux produits de consommation courants tels que les dentifrices ou les bdb. C'est un agent antifongique et antibactérien à large spectre qui augmente la perméabilité de la paroi cellulaire bactérienne. Il pourrait également avoir des propriétés anti-inflammatoires, suggérées par des études in vitro dans lesquelles le triclosan bloquait la production de prostaglandine E2 dans des cultures de fibroblastes gingivaux humains¹²⁷. Il est donc raisonnable de supposer que l'activité anti-inflammatoire et antimicrobienne synergique du triclosan puisse expliquer une réduction de la gravité de la MO.

Un essai contrôlé randomisé de Satheeshkumar¹²⁸ en 2010 regroupe 24 patients subissant une RTE pour un cancer des VADS. Il compare un rinçage au triclosan 0.3% à un rinçage au BS, tous deux débutés chez des patients présentant un érythème de la muqueuse buccale. Les patients des deux groupes réalisent un bdb trois fois par jour pendant le reste de la RTE et de le poursuivre pendant un mois et demi après la fin de celle-ci. Les patients sont évalués chaque semaine en utilisant le grade WHO. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Il faut en moyenne dix jours pour que la MO de grade 1 apparaisse dans les deux groupes. Le passage des classes 1 à 2 et 2 à 3 prend environ quatre jours dans les deux groupes. Jusqu'au changement de grade 1 à 2 ou 2 à 3, il n'y a pas de différence statistique entre le groupe d'étude et le groupe témoin ($p > 0.05$). Un patient (8%) dans le groupe d'étude progresse vers une MO de grade 4, alors que dans le groupe témoin, il s'agit de 10 patients (83%). Ainsi, l'effet du traitement sur la sévérité de la MO se révèle significatif ($p < 0.001$). Par ailleurs, dans le groupe triclosan on retrouve une guérison plus rapide de la MO de grade 3 par rapport au groupe témoin : 23.6 jours dans le groupe test contre 36.5 jours pour le groupe contrôle.

g) Chlorexidine

Partant du postulat que la prévention avec des instructions d'hygiène buccale et des soins parodontaux peuvent réduire la gravité des complications buccales chez les patients traités par RTE¹²⁹, l'effet de la chlorexidine (CHX) sur l'incidence et la sévérité de la MORI est étudié. Le digluconate de chlorexidine est un biocide à large spectre

qui peut éliminer la majorité des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, ce qui limite les risques d'infections opportunistes¹³⁰. Certains auteurs proposent que le mécanisme d'action de la CHX comprenne l'inhibition de la plaque dentaire résultant d'une action bactéricide immédiate au moment de l'application²¹. En outre, une action bactériostatique prolongée due à l'absorption dans la surface de l'émail revêtue d'une pellicule a été proposée¹³¹.

Cardona¹³² réalise une méta-analyse en 2017 à partir de neuf études randomisées et contrôlées chez 651 patients atteints de cancers hématologiques ou des VADS traités par CT ou RT associée ou non à de la CTC. Le critère de jugement principal est l'incidence de la MO (0 :pas d'inflammation, 1 :inflammation). Le critère de jugement secondaire est la gravité de la MO.

Les résultats montrent que la CHX ne réduit pas significativement l'incidence de la MORI comparé au placebo ($p= 0.129$), et ne réduit pas non plus la sévérité de celle-ci ($p= 0.127$). Ces résultats sont aussi non significatifs dans les analyses en sous-groupes (CT, RTE avec CTC, RTE).

Tableau 14: Etudes utilisant la CHX en prévention de la MO

Etudes incluses dans la MA de Cardona et traitant de la CHX en prévention de la MO induite par la RTE pour des cancers TEC	Nombre de patients	CTC
Spijkervert ¹³³ , 1989	30	
Ferreti ¹³⁴ , 1990	70	oui
Footte ¹³⁵ , 1994	53	
Madan ¹²⁴ , 2008	40	

11) Agents de revêtement

a) Sucralfate

Le sucralfate est un sel d'aluminium de saccharose sulfaté. Il est utilisé pour le traitement des ulcères duodénaux. Le mécanisme d'action du sucralfate en tant qu'agent anti-ulcéreux serait dû à la formation d'un complexe adhérent aux exsudats protéiques, tels que l'albumine, sur au site de l'ulcère. La barrière adhésive résultante recouvre et protège la surface muqueuse.

- Prévention

Etiz¹³⁶ réalise en 2000 une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo visant à évaluer le sucralfate dans la prévention de la MO induite par la RTE sans CTC chez 44 patients atteints de cancers des VADS. Les patients du groupe sucralfate reçoivent six doses quotidiennes de 1 g. L'inspection de la muqueuse buccale est réalisée à chaque séance de RTE et la MO est évaluée selon le grade Van der Schueren. Le critère de jugement principal est le score de MO moyen à la vingtième fraction de RTE.

Le jour de la vingtième fraction de RTE, le score de MO moyen est de $2 \square \pm 1.2$ pour les patients du groupe test contre $4 \square \pm 0.8$ pour les patients du groupe placebo. Cette différence est significative ($p = 0.0002$).

Emami¹³⁷ en 2008 réalise une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité d'un bdb au sucralfate dans la prévention de la MO chez 52 patients atteints de cancers des VADS traités par RTE sans CTC. Les suspensions de sucralfate sont administrées dès le début de la RTE (15cc de suspension à 10%, quatre fois par jour). Les patients sont évalués chaque semaine jusqu'à la fin du traitement. Le grade de la MO est classé selon le grade WHO. Lorsque la MO de grade 3 apparaît, le sucralfate est arrêté et remplacé par un traitement médicamenteux de « routine » du centre (association d'anti-acide, de

diphénhydramine et de lidocaïne ± tétracycline). Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Le sucralfate réduit de manière significative le grade moyen de la MO au cours des semaines un à quatre ($p=0.02$; 0.02 ; 0.001 et 0.004 respectivement). Le développement de la MO de grade 3 est également plus faible dans le groupe du sucralfate ($p = 0.0001$). Cependant, l'intervalle de temps entre le début de la RTE et l'apparition d'une MO n'est pas statistiquement différent dans les deux groupes ($p = 0.9$).

Kuk¹³⁸ en 2011 évalue l'efficacité du bdb « magique » (diphenhydramine, dexaméthasone et nystatine) associé au sucralfate par rapport au chlorhydrate de benzydamine pour réduire la gravité des symptômes de la MO chez 67 patients recevant une RTE pour un carcinome épidermoïde des VADS. Les patients sont stratifiés en fonction de l'utilisation d'une CTC, puis randomisés pour recevoir soit un bdb « magique » suivi de sucralfate ou 0.15% de chlorhydrate de benzydamine. Les régimes de bdb sont utilisés quatre fois par jour, à partir du premier jour de RTE jusqu'à deux semaines après la fin de celle-ci. Le critère de jugement principal est le changement moyen de score du questionnaire hebdomadaire sur la MO (OMWQ-HN). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement. La variation moyenne du score OMWQ-HN est de 15.7 dans le groupe sucralfate contre 21.2 avec la benzydamine ($p= 0.16$). L'incidence de la MO de grade 3 ou 4 après quatre semaines de RTE est de 3.2% dans le groupe sucralfate contre 17.6% avec la benzydamine ($p = 0.11$).

- Traitement

Pour rappel, Dodd³⁴ en 2003 réalise une étude randomisée en double aveugle pour comparer l'efficacité du sucralfate micronisé (<25 microns) à celle du BS.

Les participants développent en moyenne une MO 15.9 jours après le début de la RTE, avec un score moyen le plus sévère à 18.1 jours, sans différence significative entre les groupes. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant le score le plus élevé ($p=0.85$). Aucune différence significative n'est trouvée non plus entre les moyennes d'intensité douloureuse ($p=0.54$).

Saarilahti¹³⁹ en 2002 réalise une étude randomisée en double aveugle afin de comparer les bdb au GM-CSF et ceux au sucralfate dans la prise en charge de la MO chez 40 patients atteints d'un cancer des VADS traités par RTE postopératoire. Les bdb du groupe test contiennent 37.5 microgrammes de GM-CSF et ceux du groupe témoin contiennent 1 g de sucralfate. Les bdb sont réalisés pendant trois minutes puis avalés quatre fois par jour, en commençant après la première semaine de RTE et se sont poursuivis jusqu'à la fin de celle-ci. Les patients sont examinés chaque semaine pour rechercher une MO qui est gradée selon la classification RTOG. La douleur est évaluée par les patients par l'intermédiaire de l'EVA. Le critère de jugement principal n'est pas énoncé.

La MO a tendance à être moins sévère dans le groupe GM-CSF ($p=0.072$). Une guérison complète ($n=1$) ou partielle ($n=4$) de la MO est survenue au cours de la RTE chez 24 % du groupe GM-CSF contre aucun des patients du groupe sucralfate ($p = 0.049$). Les patients recevant du GM-CSF ont moins de douleur ($p = 0.058$) et se voient prescrire moins d'opioïdes pour celle-ci ($p = 0.042$).

b) Rebamipide

Le rebamipide est un analogue d'acide aminé de la 2(1H)quinolinone. Il est utilisé dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal. Il agit par inhibition de la sécrétion de TNF- α . Il augmente du flux sanguin et la production de prostaglandines E1 et E2 dans l'ulcère muqueux, ce qui accélère le processus de guérison¹⁴⁰.

Chaitanya¹⁴¹ en 2017 réalise un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo chez 60 patients atteints de cancer des VADS traités par RTE avec CTC pour évaluer l'intérêt du rebamipide en prévention de la MO. Les patients débutent le bdb le premier jour de RTE jusqu'à la fin du traitement à raison de 20 ml de solution six fois par jour. Après le début de la RTE, les patients sont examinés quotidiennement jusqu'à l'apparition de la MO, puis chaque semaine jusqu'à la fin du traitement. La MO est gradée selon la classification RTOG. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Il y a un délai d'apparition plus tardif de la MO de 3.5 jours dans le groupe rebamipide par rapport au groupe placebo ($p=0.012$). À la fin de la RTE, le score moyen RTOG

des sujets du groupe test est de 1.97 ± 0.61 , contre 2.81 ± 1.02 dans le groupe placebo ($p = 0.001$).

c) Gel muco-adhésif

Allison¹⁴² en 2014 réalise un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par BS pour évaluer l'efficacité d'un hydrogel muco-adhésif. Au total, 120 patients devant bénéficier d'une RTE avec CTC pour le traitement de cancers des VADS sont inclus. Les sujets remplissent le MODQ tous les jours. Les sujets sont priés de réaliser un bdb avec 5 ml de solution pendant une minute, quatre fois par jour en commençant le premier jour de RTE jusqu'au dernier jour de celle-ci. Les sujets ayant reçu au moins une dose par jour au cours des 2.5 premières semaines de RTE sont inclus dans l'analyse d'efficacité. Le critère de jugement principal de l'étude est la réduction de la douleur de la bouche et l'oropharynx, définie par l'aire sous la courbe du score OMDQ question 2.

Sur 120 sujets inscrits, 78 sont éligibles pour une analyse d'efficacité. L'hydrogel muco-adhésif pris en prévention atténue les symptômes de l'OM ($p=0.034$) en comparaison au BS.

12) Pilocarpine

Les modifications induites par les radiations dans la cavité buccale, telle que la xérostomie, compte parmi les séquelles les plus invalidantes observées chez les patients traités par RTE. La pilocarpine est un sialogogue approuvé pour atténuer la xérostomie post-irradiation, à condition où il reste du parenchyme fonctionnel. Il s'agit d'un alcaloïde extrait des feuilles de jaborandi, à action parasymphomimétique directe, et qui présente donc une vaste gamme d'effets pharmacologiques, notamment une sécrétion des glandes exocrines (glandes sudoripares, salivaires, salivaires, lacrymales, gastriques, pancréatiques et intestinales).

Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo de Warde¹⁴³ en 2002 évalue l'intérêt de la prise de pilocarpine par voie orale pour réduire les symptômes liés à la xérostomie pendant et après la RTE pour des cancers des VADS.

130 patients sont randomisés pour recevoir 5 mg de pilocarpine ou un placebo, trois fois par jour à compter du premier jour de la RTE et ce jusqu'à un mois après le traitement. Les critères d'éligibilité incluent au moins 50% des deux glandes parotides incluses dans les champs de traitement. Le critère de jugement principal est la gravité de la xérostomie trois mois après la RTE. Les critères de jugement secondaires comprennent la gravité de la MO au cours de la RTE, évaluée par la classification RTOG.

Au final, aucune différence n'est observée entre les patients traités par pilocarpine et le groupe placebo en ce qui concerne le degré de sévérité du score de xérostomie ($p=0.92$). Aucune différence n'est apparente dans la gravité de la MO au cours de RTE : la MO de grade 3 ou 4 est observée chez 56.3% des patients recevant de la pilocarpine, par rapport à 50.8% des patients traités par placebo.

Les effets de l'utilisation de pilocarpine au cours de la RTE sur le flux salivaire, la xérostomie, la MO et la qualité de vie sont évalués dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo menée par Scarantino¹⁴⁴ en 2006. Au total, 245 patients sont randomisés pour recevoir 5 mg quatre fois par jour de pilocarpine ou un placebo. Les patients sélectionnés doivent avoir au moins 50% du volume des glandes salivaires principales recevant au moins 50 Gy. Le classement des modifications de la MO est effectué trois fois par semaine à l'aide de l'échelle RTOG. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

À la fin de la RTE, le flux salivaire moyen non stimulé est statistiquement plus élevé dans le groupe pilocarpine, alors qu'aucune différence n'est observée après la stimulation parotidienne. Il n'y a aucun effet sur l'amélioration de la MO : on retrouve un score maximum supérieur ou égal à 2 chez 88% des patients du groupe test contre 81% dans le groupe placebo ($p = 0.0607$). Les résultats des échelles de qualité de vie ne révèlent aucune différence significative entre les groupes pilocarpine et placebo en ce qui concerne la xérostomie et la MO.

13) Prostaglandines

Le misoprostol est un analogue synthétique des prostaglandines E1. Anciennement utilisé dans le traitement des ulcères d'estomac et du duodénum et pour prévenir ou traiter les gastrites dues aux AINS, le potentiel du misoprostol dans la réduction de la

MORI dépend à la fois de son action cytoprotectrice muqueuse et de son action en tant que radioprotecteur étudié chez l'animal¹⁴⁵.

Le but de l'étude de Veness¹⁴⁶ en 2006 est de déterminer si le misoprostol topique administré de façon quotidienne avant la RTE est efficace pour prévenir la MO chez 83 patients recevant une RTE associée ou non à une CTC (pas de différence significative entre les groupes) pour des carcinomes épidermoïdes des VADS. Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. Deux heures avant chaque séance de RTE, il est demandé aux patients de dissoudre le médicament (200 mg) ou le placebo dans 15 ml d'eau, puis de le gargariser pendant deux minutes et enfin de l'avaler. Le grade de MO du patient est noté chaque semaine en utilisant l'échelle RTOG. Le critère de jugement principal est l'incidence de la MO de grade 3. Aucun patient ne développe de MO de grade 3 dans les deux semaines suivant le début de la RTE, l'incidence maximale de la MO de grade 3 se situant autour de la semaine 5. Il n'y a pas de différence significative dans l'incidence de la MO de grade 3 entre les patients du groupe placebo et misoprostol : 18% dans le groupe test contre 17% dans le groupe contrôle. Plus généralement, l'aire sous la courbe (ASC) fournit une indication à la fois de la durée et de la gravité de la MO. L'aire moyenne enregistrée pour le bras misoprostol est de 13.2% contre 16.6% pour le bras placebo. Il n'y a pas de différence significative dans l'aire moyenne sous la courbe de la MO entre les patients alloués au bras misoprostol et ceux alloués au placebo ($p = 0.1$).

14) AINS

Les AINS possèdent des propriétés anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires (les coxibs ou inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne possèdent pas cette dernière propriété). Il en existe plusieurs familles chimiques (salicylés, pyrazolés, indoliques, arylcarboxyliques, fénamates, oxicams, sulfonalidine et inhibiteurs sélectifs de la COX-2) mais leur mode d'action est commun et consiste notamment en une inhibition de la cyclooxygénase (COX) impliquée dans la synthèse de prostaglandine.

a) Benzydamine

La benzydamine, disponible sous forme de sel d'hydrochlorure, est un AINS à action locale. L'action de la benzydamine sur les phénomènes locaux de l'inflammation se manifeste par une réduction de la perméabilité vasculaire, une diminution de l'oedème et des réactions exsudative, et enfin une sédation de la douleur inflammatoire. La benzydamine antagonise peu la biosynthèse des prostaglandines. Elle est inhibitrice de l'action vaso-active des médiateurs de l'inflammation (histamine et sérotonine) ; elle réduit la libération par les cellules inflammatoires des radicaux libres et des enzymes lytiques. De plus, ses propriétés antiagrégantes plaquettaires et érythrocytaires contribuent à l'amélioration des conditions hémodynamiques locales du foyer inflammatoire¹⁴⁷.

Epstein¹⁴⁸ en 2001 étudie l'efficacité du bdb à base de benzydamine à 0,15% dans la prévention de la MO au cours de la RTE dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo mené chez 172 patients atteints de cancers des VADS. Les sujets doivent réaliser un bdb avec 15 ml de solution pendant deux minutes, quatre à huit fois par jour avant et pendant la RTE, jusqu'à deux semaines après la fin de celle-ci. Les patients sont examinés chaque semaine et le score OMSS est calculé. Le critère de jugement principal est l'aire sous la courbe pour les scores moyens de MO.

La benzydamine permet une réduction de 26.3% de l'ASC moyenne de la MO par rapport au placebo chez les patients recevant 0 à 50 Gy ($p=0.009$). La benzydamine n'est pas efficace chez les vingt sujets recevant une RTE accélérée (≥ 2.2 Gy / jour).

En 2009, Kazemian¹⁴⁹ publie un essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo incluant 81 patients traités par RTE à des doses supérieures à 50 Gy, avec ou sans CTC (pas de différence significative entre les deux groupes). Les deux groupes réalisent des bdb de 15 ml quatre fois par jour pendant deux minutes depuis le premier jusqu'au dernier jour de RTE. Les patients sont évalués une fois par semaine, et le grade de MO est gradé selon la RTOG. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

La fréquence de MO sévère est de 43.6% dans le groupe benzylamine contre 78.6% dans le groupe placebo ($p=0.001$). Dans ce sens, la MO sévère est 2.6 fois plus fréquente dans le groupe placebo (RR=2.6 ;IC 95%: 1.38-5).

Pour rappel, Sahebamee⁶² en 2014 compare l'efficacité en prévention de la MO d'un bdb à base de gel pur d'Aloe vera à celle d'un bdb à 0.15% de benzydamine.

Aucune différence statistiquement significative du degré de MO n'est constatée entre les deux bdb ($p = 0.35$). L'intervalle moyen entre le début de la RTE et l'apparition de la MO est similaire dans les deux groupes (aloe vera 15.69 ± 7.77 jours ; benzydamine 15.85 ± 12.96 jours). L'intervalle moyen entre le début de la RTE et la gravité maximale de la MO est également similaire dans les deux groupes (aloe vera 23.38 ± 10.75 jours ; benzydamine 23.54 ± 15.45 jours). Les modifications moyennes de la sévérité de la MO au fil du temps dans les deux groupes est statistiquement similaire et l'effet des deux traitements ne change pas de manière significative avec le temps ($p = 0.09$).

Hadjieva¹⁵⁰ en 2014 étudie un véhicule qui forme une barrière lipidique adhésive lorsqu'il est appliqué sur la muqueuse buccale, et permet une libération locale de benzydamine chez des patients traités par RTE pour des cancers des VADS. Cet essai randomisé, en double aveugle, et en cross-over compare l'effet analgésique de cette barrière avec benzydamine 28.2mg/ml à l'effet de la barrière seule pour le traitement de la MO chez 38 patients atteints d'une MO de grade supérieur ou égal à 2 selon la classification WHO. Les patients reçoivent une dose unique de chaque produit à deux jours d'intervalle. 1 ml de l'un ou l'autre des médicaments à l'étude est appliqué sur la muqueuse buccale à l'aide d'une seringue, et les patients sont priés de réaliser un bdb pendant environ quinze secondes. La douleur est évaluée au cours des 8 heures suivantes. Les scores de douleur sont enregistrés régulièrement avant puis pendant 8 heures après la prise médicamenteuse. Le critère de jugement principal est l'intensité de la douleur à 6h.

Avec les deux traitements, les patients présentent une diminution moyenne de l'intensité de la douleur de 40% au bout de six heures. Les deux traitements entraînent un soulagement significatif de la douleur dans les cinq minutes suivant l'application. Il n'y a aucune différence dans le soulagement de la douleur entre les deux interventions à aucun moment.

Sheibani¹⁵¹ en 2015 réalise une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo incluant 51 patients atteints de cancers des VADS bénéficiant de RTE à des doses d'au moins 50 Gy, avec ou sans CTC (pas de différence significative entre les deux groupes). Dans le groupe test, des bdb à base de benzydamine 0.15% sont débutés un jour avant le début de la RTE puis continués deux semaines après la fin de celle-ci. Ils sont réalisés quatre à huit fois par jour pendant au moins deux minutes pour une dose de 15 ml. Les patients sont examinés chaque semaine et le score OMSS est calculé. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Jusqu'à la fin de la troisième semaine on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes. Cependant, à partir de la quatrième semaine et jusqu'à la fin de la septième, le score moyen de MO est significativement plus bas dans le groupe test : 1.81 contre 1.27 ($p=0.01$) pendant la quatrième semaine, 2.10 contre 1.58 ($p=0.01$) la cinquième semaine, 2.12 contre 1.60 la sixième ($p=0.01$) et 1.98 contre 1.43 la septième ($p=0.01$).

Rastogi¹⁵² en 2017 propose un essai randomisé ouvert contrôlé par placebo évaluant le rôle de bdb à base de benzydamine 0.15% dans la prévention de la MO chez des patients traités par RTE à des doses dépassant les 50 Gy. Les bdb sont réalisés quatre à six fois par jour pendant au moins une minute à une dose de 10 mL. Nous nous intéressons uniquement aux deux sous-groupes traités par RTE seule, soit 33 patients dans le groupe test et 29 patients dans le groupe contrôle. Les patients sont examinés chaque semaine pendant et jusqu'à quatre semaines après la fin de la RTE. La MO est évaluée à partir de la classification WHO et NCI-CTC V4. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé mais semble être la proportion de MO grade 3 . Les patients du groupe test présentent moins de MORI stade 3 par rapport au groupe contrôle : respectivement 62.1% contre 36.4% ($p=0.038$) selon WHO et 51.7% contre 27.3% ($p=0.043$) selon NCI-CTC V4. A noter que dans le groupe contrôle la durée moyenne de RTE est significativement plus longue que dans le groupe test: 56 contre 44 jours ($p=0.042$).

Pour rappel, Chitapanarux³⁵ en 2018 réalise un essai randomisé comparer l'efficacité de la benzydamine à celle du BS.

La médiane du score OMAS total est statistiquement plus basse chaque semaine chez les patients recevant du chlorhydrate de benzydamine que chez ceux recevant du BS

entre les deuxième et huitième semaines de RTE. Les valeurs p correspondantes pour ces semaines dans l'ordre chronologique sont 0.003, <0.001, <0.001, <0.001, <0.001, 0.01 et 0.04. Les scores OMAS les plus élevés se situent autour de la cinquième à la sixième semaine dans les deux groupes : 25 dans le groupe chlorhydrate de benzydamine contre 37 dans le groupe BS. Enfin, il n'y a pas de différence dans le score de douleur médian ($p = 0.52$).

b) Célécoxib

Le célécoxib est un AINS appartenant au sous-groupe des inhibiteurs de COX-2.

Lalla¹⁵³ en 2014 réalise un essai multicentrique, randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo chez 40 patients atteints de cancers des VADS traités par RTE pour évaluer l'intérêt de célécoxib en prévention de la MO. Les sujets bénéficient deux fois par jour d'une prise orale de 200 mg de célécoxib ou d'un placebo, en commençant cinq jours avant le premier jour de RTE et en continuant jusqu'à trois jours après la fin de celle-ci. La MO, l'alimentation, les scores de douleur et l'utilisation d'un analgésique sont évalués deux à trois fois par semaine au cours de la RTE. 20 sujets sont randomisés dans chaque bras, lesquels étant similaires en ce qui concerne l'emplacement de la tumeur, la dose de rayonnement et la CTC. Le critère de jugement principal est la gravité clinique de la MO à 50 Gy, évalué à l'aide de l'OMAS. Aucune différence significative dans les scores moyens OMAS à 50 Gy n'est retrouvée. Il n'existe pas non plus de différence entre les scores OMAS moyens entre les deux bras au cours de la période de RTE, les scores moyens de douleur maximale, ou l'utilisation quotidienne moyenne d'opioïdes.

15) Orgotéine

L'orgotéine (superoxyde dismutase à cuivre et à zinc) catalyse la destruction des radicaux superoxydes nuisibles, agissant en tant qu'antioxydant. Les superoxydes dismutases (SOD) sont des métalloprotéines responsables de la destruction spontanée du superoxyde radical en peroxyde d'hydrogène. Administré par voie

intramusculaire, il est capable d'agir à un niveau extracellulaire en évitant la cascade inflammatoire.

Une étude rétrospective non contrôlée de Valencia¹⁵⁴ en 2002 a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'orgotéine dans la prise en charge de la MO chez 41 patients traités par RTE pour des cancers des VADS. 20 patients bénéficient d'une CTC. Une fois que le score de MO atteint ou dépasse le grade 2 (selon la classification RTOG), 8 mg d'orgotéine sont administrés par voie intramusculaire, trois fois par semaine, pendant toute la durée de RTE restante. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Le degré de toxicité à partir duquel l'orgotéine est débutée est le grade 2 dans 26 cas (63.4%), le grade 3 chez 14 (34.1%) et le grade 4 chez un seul patient. Une fois la RTE et l'administration de l'orgotéine terminées, la MO est de grade 0 chez 12 patients, de grade 1 dans 20 cas (48.8%) et de grade 2 sur 8 (19.5%). Il n'y a aucun cas de MO de grade 3 ou 4. La réduction de la toxicité à la fin de la RTE est d'un grade sur 18 patients (45%), de 2 grades sur 16 (40%), de 3 sur 2 (5%) et de 4 grades chez le seul patient de grade 4. La réponse est jugée complète chez 12 patients (30%) et partielle chez 25 patients (62.5%). Il y a donc une stabilisation chez 3 patients (7.5%), avec un taux de réponse global de 92,5%.

16) Extraits placentaires

Le placenta humain a été décrit comme un organe immunologiquement privilégié possédant des propriétés cicatrisantes et anti-inflammatoires. Il est supposé que l'extrait aqueux de placenta humain vendu sous le nom de Placentrex® possède plusieurs de ces propriétés. L'extrait aqueux de placenta humain pourrait favoriser la cicatrisation notamment. En effet, un peptide, le fibronectine de type III présent dans l'extrait aqueux semble être l'un des composants clés de la cicatrisation des plaies. Les propriétés anti-inflammatoires peuvent être expliquées par la présence de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP). La NADPH oxydase des cellules phagocytaires est une oxydoréductase dont la fonction unique est de catalyser la production de espèces réactives de l'oxygène¹⁵⁵.

Kaushal¹⁵⁶ en 2001 étudie l'efficacité des extraits placentaire dans la prise en charge de la MO de grade 2 dans un essai randomisé et contrôlé chez 120 patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS bénéficiant de RTE. Les patients sont randomisés en deux groupes pour recevoir un traitement par extraits placentaires (groupe test) ou un traitement « conventionnel » (groupe contrôle) composé d'un bdb à base de bétaméthasone et d'acide acétylsalicylique. Le traitement par extraits placentaires est administré sous forme d'une injection de 2 ml par voie intramusculaire cinq jours par semaine pour un total de 15 injections. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Une diminution subjective de la douleur est observée chez 48 des 60 patients (80%) du groupe test par rapport à 22 sur 60 patients (36.7%) du groupe contrôle. La progression vers une MO de grade 3 est de 24 sur 60 des patients (40%) dans le groupe test, contre 52 sur 60 des patients (86.7%) dans le groupe contrôle. L'amélioration subjective de la difficulté à avaler est observée chez 56 des 60 patients (93%) du groupe test contre 9 des 60 patients (15%) du groupe contrôle.

Kondaveeti¹⁵⁷ en 2018 étudie retrospectivement l'efficacité de Placentrex® dans la prise en charge de la MO chez 80 patients et atteints d'un cancer de la cavité buccale soumis à une RTE avec CTC. Les quarante patients du groupe « cas » reçoivent 2 ml de Placentrex®, administré une fois par jour par voie intramusculaire et ce dès l'apparition des symptômes (généralement autour de la dixième séance) jusqu'à la fin de la RTE. Les résultats sont comparés à un groupe témoin historique de quarante patients ayant reçu un protocole de traitement à base d'AINS, de bdb à la benzydamine et au BS, de fluconazole (200 mg par jour pendant 14 jours). Le bénéfice du traitement sur la gravité de la MO est évalué à l'aide du grade RTOG de façon hebdomadaire. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

L'ajout de Placentrex® au traitement « standard » entraîne un retard de la progression de la MO de grade 3 ou 4 (80% développe une MO grade 3 ou 4 dans le groupe témoin contre 30% dans le groupe cas ; $p=0.017$), une meilleure cicatrisation de la MO dans les deux semaines (10% dans le groupe témoin contre 57.5% dans le groupe cas ; $p=0.001$).

17) Diphenhydramine

La Diphenhydramine est un antihistaminique H1 de première génération. C'est un antagoniste compétitif des récepteurs de l'histamine. L'histamine étant un neurotransmetteur responsable en partie de l'éveil, son blocage provoque une légère sédation. Il possède aussi une action anticholinergique en étant inhibiteur compétitif des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine d'où ses effets secondaires hallucinogènes à hautes doses. La diphenhydramine est souvent associée à de la lidocaïne et à un anti-acide (hydroxyde de magnésium et d'aluminium) au sein de solutions pour bdb dites « magiques ».

Cerchietti¹⁵⁸ en 2002 réalise un essai randomisé contrôlé pour évaluer l'intérêt de la morphine en bdb sur les douleurs liées à la MO par rapport à un bdb « magique ». 26 patients atteints de cancers des VADS traités par une RTE avec CTC et souffrant de MO de grade 2 ou plus selon WHO sont assignés à un bdb de 15 ml à la morphine 2% ou à un bdb « magique ». Ceux-ci sont réalisés toutes les trois heures à raison de six fois par jour et ne sont pas avalés. Les patients sont suivis jusqu'à soulagement total de la douleur et récupération d'une fonction orale normale, c'est-à-dire de l'absence de dysphagie. La douleur buccale est évaluée quotidiennement en utilisant l'EVA (0–10) et l'échelle verbale (pire possible, sévère, modéré, faible et aucun). La gravité de la dysphagie est évaluée quotidiennement en utilisant l'échelle de déficience fonctionnelle (1 □: patient capable de manger des aliments solides ; 2 : aliments mous ; 3: liquides et 4: alimentation par voie orale impossible). Les principaux critères d'évaluation sont la durée (nombre de jours) de la douleur intense (EVA □>5 et/ou EV pire possible ou sévère), l'intensité de la douleur (la médiane des trois scores EVA les plus élevés) et la durée (nombre de jours) de la déficience fonctionnelle sévère (EDF 3 ou 4). Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

La durée de la douleur intense est inférieure de 3.5 jours dans le groupe morphine par rapport au groupe diphenhydramine ($p=0.032$). L'intensité de la douleur buccale est également significativement plus basse dans le groupe morphine que dans le groupe diphenhydramine ($p=0.038$). Aucun patient du groupe morphine n'a recouru à la morphine par voie systémique pour soulager sa MO contre trois patients dans le groupe diphenhydramine. Il y a une différence significative dans la durée de la déficience fonctionnelle sévère ($p=0.017$).

L'essai de Majdaeen¹⁵⁹ en 2015 évalue dans un essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo l'intérêt de la diphenhydramine dans la prévention de la MO pendant une RTE avec CTC chez 29 patients atteints d'un cancer des VADS de type épidermoïde stade 3 à 4. Les patients sont randomisés pour recevoir un bdb au BS et à base de diphenhydramine (20 ml toutes les six heures par jour du début à la fin du traitement) ou un placebo. La nature du placebo n'est pas précisée mais semble être du sérum physiologique. Le bdb évalué contient un flacon de BS, 500 ml de sérum physiologique et de la diphenhydramine à 25 mg / kg. Le critère de jugement principal est la comparaison des incidences de MO grade 3 ou 4 entre le groupe interventionnel et le groupe placebo selon les grades WHO.

Une différence significative ($p=0.024$) est révélée dans le score de MO entre le groupe d'intervention et le groupe placebo, de sorte que le grade 3 ou 4 de MO est observé chez sept patients du groupe intervention (38.9%) contre neuf patients du groupe témoin (81.8%).

L'étude de Sio¹⁶⁰ en 2019 a but d'évaluer l'effet de la doxépine en bdb à celle d'un bdb « magique » dans la prise en charge de la MORI. Cet essai multicentrique randomisé et contrôlé par placebo regroupe 275 patients bénéficiant d'une RTE pour un cancer des VADS et présentant un score de douleur de MO égal ou supérieur à quatre (EVA). Sur les 275 patients, 188 bénéficient d'une CTC et sont uniformément répartis dans chaque groupe. 90 patients reçoivent un bdb à base de doxépine (25 mg / 5 ml d'eau), 91 patients sont traités par le mélange diphenhydramine-lidocaïne-antiacide (12.5mg de diphenhydramine dans 5ml de solution), et 92 patients bénéficient d'un placebo (5ml dont 2.5 ml d'eau et 2.5ml d'Ora Sweet SF). Le critère d'évaluation principal est la réduction de la douleur liée à la MORI (définie par la zone sous la courbe et ajustée en fonction du score de douleur initial) au cours des quatre heures suivant l'administration d'une dose unique de bdb à la doxépine ou de diphenhydramine-lidocaïne-antiacide par rapport à une dose unique de placebo. La différence minimale cliniquement importante est un changement de 3.5 points.

La douleur de MO au cours des quatre premières heures diminue de 11.6 points dans le groupe doxépine, de 11.7 points dans le groupe diphenhydramine-lidocaïne-antiacide et de 8.7 points dans le groupe placebo. Ainsi, la différence entre les groupes est de 2.9 points (IC à 95%, 0.2 à 6.0 points ; $p = 0.02$) pour le bdb à la doxépine par

rapport au placebo, à 3.0 points (IC à 95%, 0.1 à 5.9 points ; $p = 0.004$) pour le bdb diphenhydramine-lidocaïne-antiacide par rapport au placebo. Ainsi, l'utilisation du bdb à la doxépine ou à la diphenhydramine-lidocaïne-antiacide par rapport au placebo a réduit la douleur causée par la MO pendant les quatre premières heures suivant l'administration. Toutefois, l'ampleur de l'effet est inférieure à la différence minimale cliniquement importante.

18) Analgésiques

a) Morphine

La morphine est l'antalgique qui sert de référence pour comparer l'efficacité des autres antalgiques. Sous forme orale avec libération prolongée ou immédiate, en solution pour injection sous cutanée ou intraveineuse, elle occupe toujours une place de choix dans l'arsenal thérapeutique contre les douleurs intenses ou rebelles d'origine cancéreuse ou non. L'utilisation de la morphine et de ses dérivés est associée à de multiples effets secondaires, notamment une sédation, des nausées, des vomissements, une constipation, un prurit et une dépression respiratoire. Ces effets secondaires, qui peuvent avoir un impact majeur sur l'état de santé, le bien-être et la qualité de vie du patient, peuvent aussi compromettre le traitement du cancer en lui-même en induisant par exemple une réduction voire un arrêt de la RTE¹⁶¹.

L'utilisation d'opioïdes est limitée non seulement à ses effets secondaires courants, mais également au fait que certains types de douleur réagissent mal aux opioïdes. En effet, les douleurs neuropathiques ne répondent que faiblement aux opioïdes et, de ce fait, induisent une augmentation des doses prescrites²⁶.

Ehrnrooth¹⁶² en 2001 réalise un essai dans le but de comparer l'effet analgésique de la nortriptyline à la morphine sur la douleur provoquée par la MO. 43 patients recevant une RTE sont randomisés pour recevoir de la morphine ou la nortriptyline lorsque la douleur de la MO est insuffisamment prise en charge avec des analgésiques faibles. Les patients dont le contrôle de la douleur est insuffisant dans l'un ou l'autre des groupes de traitement reçoivent un traitement supplémentaire : celui du groupe de traitement opposé. La douleur et le grade de MO sont évalués chaque semaine. Les

patients affectés au groupe morphine reçoivent 5 mg toutes les quatre heures et au besoin, des doses supplémentaires de 5 mg. Les patients alloués au groupe nortriptyline reçoivent 25 mg deux fois par jour, et la dose est augmentée de 25 mg tous les deux jours, soit jusqu'à atteindre un soulagement de la douleur ou une manifestation d'effet secondaire intolérable, soit jusqu'à une dose maximale de 150 mg. Les patients de plus de 60 ans reçoivent 50% des doses décrites. Le critère de jugement principal est la douleur évaluée par le patient sur une échelle EVA. La plus petite différence cliniquement pertinente entre les deux traitements est choisie pour être une différence du score médian de l'EVA de 10 mm.

Les scores de douleur de l'EVA sont significativement réduits dans le groupe de traitement aux opioïdes une semaine après la randomisation ($p = 0.01$). Huit patients du groupe TC sont traités avec le TC seul, mais il est nécessaire d'ajouter de la morphine chez onze patients. Les vingt patients évaluable du groupe morphine ne nécessitent aucun traitement supplémentaire.

En plus de ses effets sur le système nerveux central, la morphine peut également avoir des effets périphériques lorsqu'elle est appliquée sur les muqueuses.

Pour rappel, Cerchiatti¹⁵⁸ en 2002 réalise un essai randomisé contrôlé pour évaluer l'intérêt de la morphine en bdb sur les douleurs liées à la MO par rapport à un bdb à base de diphenhydramine.

La durée de la douleur intense est inférieure de 3.5 jours dans le groupe morphine par rapport au groupe diphenhydramine ($p=0.032$). L'intensité de la douleur buccale est également significativement plus basse dans le groupe morphine que dans le groupe diphenhydramine ($p=0.038$). Aucun patient du groupe morphine n'a recour à la morphine par voie systémique pour soulager sa MO contre trois patients dans le groupe diphenhydramine. Il y a une différence significative dans la durée de la déficience fonctionnelle sévère ($p=0.017$).

Vayne-Bossert¹⁶³ en 2010 souhaite déterminer dans une étude croisée, randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo, si les bdb contenant une solution de morphine diminuent la douleur buccale de la MO induite par la RTE et / ou la CT. 9 patients sont inclus dont 8 atteints d'un cancer des VADS. 9 sont traités par CT et 7 par RTE. La MO doit être au moins de grade 2 selon les grades WHO. Les participants affectés reçoivent l'une des solutions les jours 1 à 3, puis l'autre traitement pendant

les jours 4 à 6. 15 ml de morphine à 2% (30 mg de chlorhydrate de morphine) ou un placebo sont administrés six fois par jour, à maintenir pendant deux minutes dans la bouche puis à recracher. Le critère de jugement principal est la moyenne de la différence de soulagement de la douleur avant et une heure après le bdb dans les deux bras évaluée par l'EVA.

Le soulagement de la douleur une heure après le bdb est significativement influencé par la morphine ($p=0.020$). Il y a un effet de séquence important avec un report de la période morphine vers la période avec le placebo ($p=0.000$).

b) Fentanyl

Le fentanyl est un analgésique opioïde synthétique à forte activité agoniste des récepteurs opioïdes μ . Il n'est pas affecté par le pH gastro-intestinal ni par la nourriture, et il n'a pas d'effet hépatique de premier passage, avec une biodisponibilité allant jusqu'à 92%. Le fentanyl est environ cent fois plus puissant en activité analgésique que la morphine. En raison de sa courte durée d'action, le fentanyl est utilisé en patch transdermique administrant une dose continue pendant 72 heures. Il est principalement utilisé pour soulager les douleurs d'origine cancéreuse chez les patients dont la prise médicamenteuse par voie orale est compliquée. Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation concernant l'utilisation du fentanyl dans le cadre de RTE seule, que ce soit par voie transdermique ou transmuqueuse. Les seules recommandations concernent l'utilisation du patch transdermique dans le cadre des chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie.

Guo¹⁶⁴ en 2014 réalise une étude prospective non randomisée et non contrôlée pour évaluer l'efficacité du fentanyl transdermique dans le traitement de la douleur modérée à sévère due à une MO induite par une RTE avec CTC chez 78 patients atteints d'un cancer du nasopharynx. Les patients ayant développé une MO de grade supérieur ou égal à 1 (NCI-CTC V3) et ayant un score de douleur EVA > 5 sont inclus dans cette étude. La dose de fentanyl administrée est de 25 μg / heure. La dose de fentanyl est augmentée par paliers de 25 μg / heure pour maintenir un score EVA ≤ 3 après les 24 premières heures. Les scores de douleur sont enregistrés par les patients une fois par jour. L'efficacité analgésique est évaluée en comparant les scores de douleur avant et après le traitement. Cette étude dure trois semaines et la durée médiane du

traitement est de neuf jours. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Le nombre médian de patchs utilisés par les patients est de trois. Deux patients (2.56%) nécessitent une augmentation de la dose de fentanyl à 50 µg / heure. Le score moyen de douleur est réduit de 7.41 ± 0.96 avant traitement à 5.54 ± 0.86 ($p < 0.001$), 3.27 ± 0.73 ($p < 0.001$), 2.88 ± 0.62 ($p < 0.001$) et 2.82 ± 0.68 ($p < 0.001$) aux jours 1, 4, 7 et 10 après le traitement, respectivement. Le score médian de douleur diminue à 5 après 24 heures de traitement, puis diminue à 3 après 72 heures.

c) Gabapentine

La gabapentine est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur. C'est un anti-épileptique qui est aussi utilisé pour soulager les douleurs neuropathiques périphériques. La gabapentine n'est pas métabolisée dans le corps humain et est entièrement excrétée par l'appareil de filtration glomérulaire. De plus, la gabapentine n'est pas liée aux protéines et n'a pas d'interactions médicamenteuses significatives.

- Prévention

En 2010, Bar Ad₁₆₅ réalise une étude rétrospective non comparative pour évaluer l'efficacité de la gabapentine sur la prévention de la douleur liée à la MO chez 30 patients atteints de cancers des VADS traités par RTE sans CTC. La gabapentine est initiée à une dose de 600 mg au coucher au cours de la deuxième semaine du traitement. La dose est augmentée progressivement pendant une semaine jusqu'à une dose quotidienne totale de 2700 mg/jour répartie en trois fois. Des analgésiques opioïdes (oxycodone) sont prescrits si besoin en plus de la gabapentine en réponse aux scores de douleur subjectifs du patient. La MO est évaluée chaque semaine en utilisant une classification équivalente à RTOG. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

En utilisant une dose médiane de 2700 mg/jour de gabapentine, 10% des patients ont besoin d'analgésique supplémentaire au cours de la troisième et de la quatrième semaine de traitement, malgré une MO de grade ≥ 2 présente dans, respectivement, 56% et 73% des cas. Au cours des cinquième et sixième semaines de traitement, avec

une MO de grade ≥ 2 rapportée chez 80% des patients, 28 patients (93%) sont traités avec une dose médiane de 2700 mg/jour de gabapentine, dont 10 patients (35%) ont besoin de doses supplémentaires d'opioïdes.

En 2010, Bar Ad¹⁶⁶ publie une autre étude rétrospective non comparative pour évaluer l'efficacité de la gabapentine sur la prévention de la douleur liée à la MO chez 40 patients atteints de cancers des VADS traités par RTE avec CTC. La gabapentine est initiée au cours de la deuxième semaine de traitement à une dose de 600 mg prise au coucher. La dose est augmentée progressivement pendant une semaine pour atteindre une dose quotidienne totale de 2700 mg/jour. Un analgésique opioïde (oxycodone) est prescrit si besoin en plus de la gabapentine selon les scores de douleur subjectifs du patient. La MO est évaluée chaque semaine en utilisant une classification équivalente à RTOG. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

À une dose médiane de 2700 mg/jour de gabapentine, 33% et 55% des patients ont recours à des opioïdes à faible dose supplémentaires au cours de la troisième et de la quatrième semaine de traitement, alors que, respectivement, 71% et 86% des patients présentent une MO de grade ≥ 2 . De plus, au cours des dernières semaines de traitement, 71% des patients ont besoin d'opiacés supplémentaires malgré la présence de MO de grade ≥ 2 chez, respectivement, 95% et 100% des patients à la cinquième et la sixième semaine.

Raval¹⁶⁷ en 2012 réalise une étude rétrospective contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité gabapentine dans la prévention de la douleur liée à la MO chez 40 patients bénéficiant d'une RTE associée ou non à de la CTC (pas de différence entre les deux groupes) pour des cancers oropharyngés. La gabapentine est initiée à la deuxième semaine de RTE et titrée jusqu'à 2700 mg par jour. Le critère de jugement principal est le délai moyen de première utilisation des opioïdes.

Le délai médian d'apparition des MO de grade 2 et 3 est de trois semaines et de cinq semaines dans les deux groupes. Le délai moyen de première utilisation des opioïdes est de 4.8 semaines dans le groupe test contre 2.2 semaines dans le groupe contrôle ($p < 0.001$).

- Prise en charge

Kataoka¹⁶⁸ en 2016 mène le premier essai prospectif randomisé sur l'efficacité de la gabapentine dans la prise en charge de la douleur liée à la MO au cours de la RTE avec CTC chez des patients atteints de cancers des VADS. 22 patients ayant une MO de grade 3 ou 4 sur l'échelle NCI-CTC V4 sont assignés dans l'un des deux groupes. Les patients sont randomisés soit dans le groupe offrant un contrôle de la douleur standard avec du paracétamol et des opioïdes, soit le traitement standard avec de la gabapentine. La gabapentine est initiée à une dose de 300 mg puis augmentée tous les trois jours de 300 mg/jour jusqu'à 900 mg/jour. La gabapentine est maintenue à 900 mg/jour pendant quatre semaines après la fin du traitement. L'intensité moyenne de la douleur sur 24 h est évaluée par les patients eux-mêmes sur une échelle visuelle analogique (EVA) au moins une fois par semaine. Un examen clinique et une évaluation du degré de MO et des symptômes liés à celle-ci sont effectués avant la RTE, au moins une fois par semaine pendant le traitement, puis à une et quatre semaines après la RTE. Le critère de jugement principal est le score maximal d'échelle visuelle analogique (EVA).

Les scores maximaux médians relatifs à l'EVA, la dose totale médiane d'opioïdes utilisés lorsque l'EVA maximum et la dose totale d'opioïdes utilisée ont tendance à être plus élevés dans le groupe recevant de la gabapentine (respectivement 47 contre 74, $p = 0.517$; 215.0 mg contre 745.3 mg, $p = 0.880$ et 1260.0 mg contre 1537.5 mg, $p = 0.9438$) mais sans significativité.

d) Antidépresseurs tricycliques

Les imipraminiques, aussi appelés tricycliques, sont des dérivés de l'imipramine. Leur principale indication est la dépression pharmacorésistante, mais pour certains d'entre eux, une indication dans l'énurésie, les troubles obsessionnels et les douleurs chroniques est retrouvée. Ils agissent par inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Les effets indésirables les plus notables, tels que la sécheresse buccale, les troubles de la vision, la rétention aiguë d'urine ou les effets centraux (délire, hallucinations) sont dus à une activité atropinique.

- Nortriptyline

Pour rappel, Ehrnrooth¹⁶² en 2001 réalise un essai dans le but de comparer l'effet analgésique de la nortriptyline à la morphine sur la douleur provoquée par la MO.

Les scores de douleur de l'EVA sont significativement réduits dans le groupe de traitement aux opioïdes une semaine après la randomisation ($p = 0.01$). 8 patients du groupe TC sont traités avec le TC seul, mais il est nécessaire d'ajouter de la morphine chez 11 patients. Les 20 patients évaluable du groupe morphine ne nécessitent aucun traitement supplémentaire.

- Doxépine

Le chlorhydrate de doxépine est un antidépresseur tricyclique possédant des propriétés anesthésiques et analgésiques lorsqu'il est administré par voie topique. Ces effets peuvent être le résultat du blocage du canal sodique qui limite la conduction des stimuli nociceptifs¹⁶⁹.

Epstein¹⁷⁰ réalise en 2001 un essai ouvert dans lequel 41 patients souffrant de douleurs, qu'elles soient consécutives au traitement anti-cancéreux ou à la tumeur elle-même, sont inclus dans l'étude. Trente et un patients sont traités par RTE seule. La muqueuse buccale est examinée : un érythème est identifié chez trente-huit patients avec pour trente-quatre d'entre eux une ulcération. Les trois autres patients souffrent de douleurs liées à la lésion maligne en elle-même. Une seule dose d'un bdb d'une minute de doxépine à 0.5% est proposée aux patients. L'évaluation de la douleur au moyen de l'échelle visuelle analogique est réalisée avant le bdb puis à 5, 15, 30 min, 1h et enfin toutes les trente minutes jusqu'à 4h. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

La réduction de la douleur est observée jusqu'à trois heures après le rinçage et la réduction moyenne de la douleur est de 59.6% quinze minutes après le rinçage à la doxépine (1.89 contre 4.68; $p < 0.01$). Après trois heures, le soulagement moyen de la douleur est de 25.2% (3.50 contre 4.68; $p < 0.05$).

Un essai de Leenstra¹⁷¹ en 2014 évalue l'efficacité de la doxépine dans la prise en charge de la douleur liée à la MO. Cette étude randomisée en cross-over (plan d'étude

croisé) en double aveugle contrôlée par placebo inclut cent 55 patients. La randomisation est notamment stratifiée sur une éventuelle CTC. Une unique dose de placebo ou 25 mg de doxépine à une concentration de 0.5% est utilisé en bdb pendant une minute puis craché. Un questionnaire relatif à la douleur basé sur les OMDQ et OMWQ est rempli avant puis 5, 15, 30, 60, 120 et 240 minutes après le bdb. Le critère de jugement principal est la réduction de la douleur mesuré par l'aire sous la courbe (AUC) en utilisant un questionnaire de la douleur.

Il en résulte que la réduction de la douleur est supérieure pour la doxépine (-9.1) que pour le placebo (-4.7 ; différence, -4.4 ; IC 95% : -6.7 à -2.1 ; $p < 0.001$). La moyenne de réduction de la douleur est statistiquement significative à une, deux et quatre heures après le bdb.

Pour rappel, L'étude de Sio₁₆₀ en 2019 a but d'évaluer l'effet de la doxépine en bdb à celle d'un bdb à base de benzydamine dans la prise en charge de la MORI.

La douleur de MO au cours des quatre premières heures diminue de 11.6 points dans le groupe doxépine, de 11.7 points dans le groupe diphenhydramine-lidocaïne-antiacide et de 8.7 points dans le groupe placebo. Ainsi, la différence entre les groupes est de 2.9 points (IC à 95%, 0.2 à 6.0 points ; $p = 0.02$) pour le bdb à la doxépine par rapport au placebo, à 3.0 points (IC à 95%, 0.1 à 5.9 points ; $p = 0.004$) pour le bdb diphenhydramine-lidocaïne-antiacide par rapport au placebo. Ainsi, l'utilisation du bdb à la doxépine ou à la diphenhydramine-lidocaïne-antiacide par rapport au placebo a réduit la douleur causée par la MO pendant les quatre premières heures suivant l'administration. Toutefois, l'ampleur de l'effet est inférieure à la différence minimale cliniquement importante.

19) Amifostine

L'amifostine est un adjuvant cytoprotecteur qui protège les tissus sains contre la cytotoxicité des radiations ionisantes , des agents de CT (agents alkylants classiques tels que le cyclophosphamide et non classiques tels que la mitomycine C) et les analogues au platine ayant pour cible l'ADN.

L'amifostine est un précurseur médicamenteux d'aminothiols phosphorylés, qui est déphosphorylé par une phosphatase alcaline en son métabolite actif : le thiol libre. Comparés aux tissus tumoraux, les microenvironnements de tissus normaux ont

généralement des concentrations plus élevées de phosphatase alcaline et sont généralement moins acides. Ces caractéristiques favorisent la conversion sélective de l'amifostine en son métabolite actif dans les tissus normaux. L'amifostine a un taux d'absorption élevé dans les tissus des glandes salivaires, de sorte que son utilisation pour réduire l'incidence de la xérostomie est attrayante. L'impact de l'amifostine sur la MO est probablement dû à un effet indirect lié à l'augmentation de la sécrétion de salive.

L'amifostine peut être administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée après reconstitution avec une solution saline.

Gu¹⁷² en 2014 réalise une méta-analyse à partir de dix-sept essais contrôlés randomisés publiés sur l'efficacité de l'amifostine en prévention de la MO chez des patients traités par RTE pour des cancers des VADS. Sur ces dix-sept essais, seize sont publiés après 2000. Un total de 1167 patients sont analysés dans la méta-analyse. Le bras test regroupe des patients bénéficiant d'amifostine traités par RTE seule ou associée à une CTC. Le bras contrôle regroupe des patients en observation ou prenant un placebo soumis à une RTE seule ou associée à une CTC. Selon les études, l'amifostine est délivrée de quinze à trente minutes avant chaque séance de RTE à une dose de 200mg/m² à 500mg par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

L'utilisation d'amifostine réduit considérablement le risque de développer une MO de grade 3 ou 4 (RR= 0.72; IC 95% : 0.54-0.95; p <0.00001). Dans l'analyse en sous-groupe, une réduction significative de la MO est observée chez les patients traités uniquement par RTE (RR=0.49; IC95% : 0.30 à 0.78; p = 0.03) et chez qui l'amifostine est administrée par voie intraveineuse (RR= 0.52; IC95% : 0.34–0.78; p = 0.002). Par contre, les résultats sont non significatifs chez les patients traités par RTE avec CTC (RR=0.97; IC95% : 0.74–1.26; p = 0.80) et chez qui l'amifostine est administrée par voie sous-cutanée (RR=1.09; IC95% : 0.94–1.27; p = 0.24).

Tableau 15: Etudes incluses dans la MA de Gu

Articles inclus dans la MA de Gu	CTC	Nombre de patients
Koukourakis (2000)	Non	39
Brizel (2000)	Non	296
Bourhis (2000)	Non	26
Antonadou (2002)	Oui	45
He (2004)	Non	32
Braaksma (2005)	Oui	54
Amrein (2005)	Oui	36
Peng (2006)	Oui	37
Veerasarn (2006)	Non	67
Buentzel (2006)	Oui	28
Jellema (2006)	Non	91
Haddad (2009)	Oui	58
Jiang (2009)	Oui	60
Yu (2009)	Non	30
Zhang (2010)	Non	80
Fan (2011)	Non	56

20) Vitamine E

La vitamine E est une vitamine liposoluble recouvrant un ensemble de huit molécules organiques, quatre tocophérols et quatre tocotriénols. La forme biologiquement la plus active est l'alpha-tocophérol, celle abondante dans l'alimentation le gamma-tocophérol. C'est un agent antioxydant qui permet de limiter l'action des radicaux libres.

Ferreira¹⁷³ en 2004 réalise une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo chez 54 patients atteints d'un cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx pour évaluer l'efficacité de la vitamine E en prévention de la MO. Les patients sont assignés à réaliser un bdb pendant cinq minutes avec une solution d'huile contenant 400 mg de vitamine E ou un placebo avant chaque séance de RTE et à nouveau 8 à 12 heures plus tard. La solution est avalée. La MO est évaluée une fois par semaine et gradée selon la RTOG. Le critère de jugement principal est la gravité de la MO. Dans le groupe test, sur l'ensemble des semaines de traitement, trente-six évènements de MO symptomatique surviennent (21.6%) contre cinquante-quatre (33.5%) dans le groupe placebo ($p = 0.038$). Ainsi, la vitamine E réduit le risque de développer une MO symptomatique de 36% (RR = 0.643 ; IC 95% : 0.42-0.98 ; $p = 0.038$).

21) Mélatonine

La mélatonine connue comme l'hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques est libérée par la glande pinéale en réponse à l'obscurité. La mélatonine semble avoir de multiples fonctions autres qu'hormonales, en particulier comme antioxydant. En effet, la mélatonine a été décrite comme un piègeur de radicaux libres avec une affinité très puissante pour l'hydroxyle. De plus, la mélatonine a des effets anti-inflammatoires, notamment l'inhibition de la COX-2, et des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β et le TNF- α . Ces effets sont attribués à l'inhibition de l'activation de la voie immunitaire innée dépendante de NF- κ B¹⁷⁴.

Onseng¹⁷⁵ en 2017 réalise une étude pour évaluer l'effet de la mélatonine prise en prévention de la MO. Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo incluant 39 patients atteints de cancer des VADS recevant une RTE avec CTC. Les patients sont randomisés pour recevoir 10 ml de bdb contenant 20 mg de mélatonine (ou un placebo) à garder au moins deux minutes puis à avaler quinze minutes avant chaque séance de RTE, ainsi que des capsules de 20 mg de mélatonine (ou un placebo) prises tous les soirs pendant toute la durée de la RTE pour minimiser la perturbation du rythme circadien normal. La MO est évaluée selon la classification WHO. Le critère de jugement principal est le pourcentage de MO de grade 3 et le délai d'apparition de la MO de grade 3.

La prise de mélatonine retarde l'apparition de la MO de grade 3 : le temps médian est de 34 jours dans le groupe placebo contre 50 jours dans le groupe test ($p = 0.0318$). Par contre, il n'y a pas de différence significative dans le pourcentage de MO de grade 3 entre les deux groupes.

Elsabagh¹⁷⁶ en 2019 réalise une étude randomisée et contrôlée sur 40 patients atteints de cancers des VADS bénéficiant de RTE pour évaluer l'efficacité de la mélatonine en prévention de la MO. Les patients peuvent bénéficier de CTC mais leur nombre et leur répartition entre les groupes ne sont pas précisés. Les patients sont répartis entre le groupe témoin recevant un traitement « conventionnel » et le groupe test recevant 20 mg de mélatonine trente minutes avant de dormir pendant six semaines en plus du traitement « conventionnel ». Le traitement « conventionnel » est réalisé trois fois par jour pendant six semaines et comprend des agents antifongiques, des anesthésiques

topiques, un agent analgésique topique anti-inflammatoire et enfin un bdb au BS. Les patients sont évalués cliniquement pour évaluer la sévérité de la MO à l'aide de la classification WHO, et la douleur (échelle de 0 à 10) à trois et six semaines après le début de la RTE. Ces deux éléments constituent le critère de jugement principal.

Tous scores de MO confondus, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes à trois ($p=0.52$) et six semaines ($p=0.12$) après le début de la RTE. Trois semaines après le début de la RTE, 80% des patients des deux groupes présentent une MO de grade 1 ou 2. 10% des patients du groupe mélatonine développent une MO de grade 3 ou 4 à trois semaines alors qu'aucun des témoins ne développe ces grades. Après six semaines, 90% du groupe mélatonine présente une MO de grade 1 ou 2, et 5% présente une MO de grade 3 ou 4. Dans le groupe témoin, on retrouve 30% de MO de grade 3 ou 4. Enfin, après six semaines, le score de douleur moyen est significativement plus faible ($p<0.001$) dans le groupe mélatonine (5.25 ± 1.97) que chez les témoins (7.55 ± 1.77).

22) Glutamine

La L-glutamine (GLN) est un acide aminé non essentiel qui sert de substrat à la synthèse des nucléotides dans la plupart des cellules en division. Cet acide aminé présent dans les muscles et le sang est le plus abondant dans le sang humain. Il est obtenu par synthèse endogène dans les muscles et dans l'alimentation, dans les aliments à haute teneur en protéines. La glutamine fournit de l'azote aux activités métaboliques, a un effet tampon qui neutralise l'excès d'acide dans les muscles et participe à la réponse immunitaire, et est le principal substrat énergétique des cellules épithéliales de la muqueuse buccale et intestinale¹⁷⁷. Dans les situations de catabolisme intense et de stress métabolique, il est considéré comme «semi-essentiel». En effet, dans de telles situations, comme les traumatismes, les infections, les néoplasies et les traitements contre le cancer, l'organisme peut ne pas être en mesure de synthétiser suffisamment de glutamine endogène pour maintenir de manière optimale la structure et la fonction des muqueuses¹⁷⁸.

Enfin, le glutathion, un sous-produit du métabolisme de la glutamine, protège contre les lésions oxydantes. En effet, c'est un antagoniste de la production de prostaglandine E2.

Leung¹⁷⁹ en 2016 réalise une méta-analyse à travers cinq études incluant 234 patients atteints d'un cancer des VADS pour évaluer l'efficacité de la glutamine en prévention de la MORI. Celle-ci est associée dans deux essais à une CTC. Les doses reçues quotidiennement par voie orale varient de 10 à 30g.

Dans cette méta-analyse, la glutamine montre un bénéfice statistiquement significatif en termes de réduction de la gravité de la MORI par rapport au placebo ou à l'absence de traitement (RR=0.17 ; IC 95% : 0.06-0.47). Aucune hétérogénéité entre les études incluses n'est trouvée ($I^2=0\%$).

Tableau 16: Etudes incluses dans la MA de Leung

Articles inclus dans la MA de Leung	CTC	Nombre de patients
Huang (2000)	Non	17
Cerchietti (2006)	Oui	29
Vidal-Casariago (2013)	Non	79
Chattopadhyay (2014)	Non	70
Tsujimoto (2015)	Oui	40

Pattanayak¹⁸⁰ en 2016 réalise une étude randomisée et contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité de la supplémentation orale en glutamine en prévention de la MO chez 162 patients bénéficiant de RTE avec CTC pour des carcinomes épidermoïdes des VADS. Pendant toute la durée de la RTE, les patients du groupe test réalisent deux fois par jour un bdb pendant deux minutes contenant 15 g de glutamine qu'ils avalent ensuite. Les patients sont évalués une fois par semaine pour déterminer l'apparition et la gravité de la MO mais la classification utilisée pour décrire la MO n'est pas stipulée. Le critère de jugement principal n'est pas énoncé.

1.2% des patients du bras glutamine contre 55.5% des patients du bras contrôle développent une MO à la fin de la troisième semaine. 53.1% des patients du groupe test développent une MO vers la cinquième semaine. À la sixième semaine, 34,5% des patients du bras glutamine développent une MO de grade 2, et aucun des patients ne développe de MO de grade 3. Dans le bras témoin, 92.35% des patients présentent une MO de grade 3 à la sixième semaine.

Lopez-Vaquero¹⁸¹ en 2017 réalise essai clinique randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo pour déterminer si l'administration prophylactique de glutamine permet de réduire l'incidence et la gravité de la MO chez 50 patients atteints d'un cancer des VADS traités par RTE associée ou non à une CTC. 10g de glutamine ou un placebo par voie orale sont administrés trois fois par jour. Le critère de jugement principal est la comparaison de l'apparition de MO à la sixième semaine de RTE, évaluée selon NCI-CTC V3.

Au total, 76% des patients du groupe glutamine développent une MO contre 87.5% dans le groupe placebo ($p=0.324$). Le degré de gravité de la MO à la sixième semaine ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes ($p=0.341$).

Pachon Ibanez¹⁸² en 2018 évalue l'efficacité de la glutamine dans la prévention de la MO secondaire à la RTE associée ou non à une CTC (pas de différence significative entre les groupes) chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective non randomisée comparant 131 patients recevant de la glutamine par voie orale à une dose de 10 g / 8 heures à cent trente et un patients qui n'en reçoivent pas. Tous les patients sont examinés une fois par semaine et la classification RTOG est utilisée pour évaluer le degré de MO. Les patients ne prenant pas de glutamine présentent un risque de MO 1.78 fois plus élevé (RR=1.78 ; IC95% :1.01-3.16 ; p = 0.047).

Diwan¹⁸³ en 2018 évalue le rôle de la glutamine en prévention de la MO chez 60 patients recevant une RTE avec CTC pour des carcinomes épidermoïdes des VADS. Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée par placebo. Les patients du groupe test reçoivent cinq jours par semaine, une heure avant l'irradiation puis huit heures après, 10g de glutamine. Tous les patients sont évalués chaque semaine à l'aide de la classification NCI-CTC V4. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Le délai moyen d'apparition de la MO dans le groupe test est de dix-sept jours contre trente-deux jours dans le bras témoin. Une MO se développe entre la cinquième et la sixième semaine chez 26.67% des patients du groupe test, alors que 60% des patients du groupe contrôle présentent une MO dès la troisième semaine. 13% des patients du groupe glutamine développent une MO de grade 3, contre 23.3% des patients du groupe témoin.

Huang¹⁸⁴ en 2019 réalise une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo pour étudier l'efficacité de la glutamine en prévention de la MO chez 71 patients atteints d'un cancer des VADS bénéficiant d'une RTE associée ou non à une CTC (sept patients dans chaque groupe). Les patients éligibles reçoivent 10 g de glutamine ou un placebo, trois fois par jour, sept jours avant la RTE jusqu'à quatorze jours après. Ils sont examinés une fois par semaine pendant la RTE puis une semaine après. La MO est évaluée en utilisant la classification NCI-CTC V4. Le critère de jugement principal est la comparaison de la gravité de la MO entre les deux groupes. Sur la base d'une analyse multivariée, la glutamine n'a pas d'effet significatif sur la gravité de la MO (OR=0.3; IC 95%: 0.05- 1.67; P = 0.169).

23) Sang déprotéinisé

Actovegin® est un extrait de sang déprotéinisé préparé à partir du sang de veaux âgés de six mois. Le mécanisme de l'effet bénéfique d'Actovegin® sur la MO n'est pas bien connu. Le mécanisme sous-jacent peut être lié à sa capacité à améliorer l'apport d'oxygène aux cellules hypoxiques. Une première expérience animale sur le traitement des dommages létaux dus aux radiations montre qu'Actovegin® augmente de manière significative le taux de survie des souris après une irradiation corporelle totale¹⁸⁵.

Wu¹⁸⁶ en 2010 réalise un essai multicentrique randomisé et contrôlé par placebo pour évaluer l'efficacité d'Actovegin® dans la prévention et le traitement de la MO induite par la RTE avec CTC. 156 patients atteints d'un carcinome du nasopharynx sont randomisés dans le groupe « prévention », le groupe « traitement » ou le groupe contrôle. Un traitement intraveineux de 30 ml par jour, cinq jours par semaine, est administré à partir du premier jour de RTE jusqu'à la fin de celle-ci dans le groupe « prévention », à partir du début de la MO de grade 2 dans le groupe « traitement ». Les patients sont examinés quotidiennement et le grade de MO est évalué selon NCI-CTC V3. Le critère de jugement principal est l'incidence et le délai d'apparition de la MO de grade 3.

Les incidences de MO de grade 3 sont de 26.4% dans le groupe « prévention », 39.2% dans le groupe « traitement » et 55.8% dans le groupe contrôle. La différence entre les groupes « prévention » et contrôle est significative ($p = 0.002$) contrairement à celle entre les groupes « traitement » et contrôle ($p = 0.093$). Le délai d'apparition moyen des MO de grade 3 sont respectivement de 30 ± 8 jours, 26 ± 6 jours et 28 ± 7 jours. Il n'y a aucune différence dans le délai d'apparition de la MO de grade 3 entre les groupes.

24) Facteurs de croissance

a) Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de monocytes (GM-CSF)

Le GM-CSF est une glycoprotéine qui agit comme facteur de croissance de la lignée myéloïde des cellules hématopoïétiques. Le GM-CSF améliore non seulement la formation de colonies de granulocytes et de monocytes, mais il régule également plusieurs fonctions des leucocytes matures, des macrophages et des cellules dendritiques dans le derme et la sous-muqueuse. Le GM-CSF s'est révélé améliorer la croissance des kératinocytes et des fibroblastes¹⁸⁷.

Makkonen¹⁸⁸ en 2000 réalise un essai randomisé ouvert pour évaluer l'efficacité du GM-CSF en prévention de la MO chez 40 patients atteints de cancer des VADS traités par RTE. Les patients du groupe test reçoivent 150 à 300 microgrammes de GM-CSF tous les jours de RTE par voie sous-cutanée, ainsi que 1 g de sucralfate en bdb à utiliser six fois par jour. Les patients du groupe contrôle bénéficient seulement des bdb au sucralfate. Les patients sont évalués cliniquement une fois par semaine. Le degré de MO est estimé sur une échelle de grade 0 à 2: les patients assignés au grade 0 n'ont pas de mucite. Les patients de grade 1 présentent une MO modérée avec un érythème mais sans ulcérations, qui n'interfère pas avec la prise alimentaire ou l'utilisation de prothèse amovible dentaire. Les patients atteints de MO de grade 2 présentent une MO sévère, dans laquelle la muqueuse buccale est siège d'une ou plusieurs ulcérations ou de saignement, ou qui interfère avec la prise alimentaire ou l'utilisation d'une prothèse amovible dentaire. Le critère de jugement principal n'est pas énoncé.

Après une semaine de RTE, 33% des patients présentent une MO de grade 1 et 5% une MO de grade 2. Après trois semaines de traitement, tous les patients sauf deux (un de chaque groupe) présentent une MO (33% de grade 1, 63% de grade 2). Aucune différence significative n'est trouvée entre le groupe test et le groupe témoin en ce qui concerne le degré de MO.

Sprinzi¹⁸⁹ en 2001 réalise une étude randomisée et ouverte chez 35 patients atteints de cancers des VADS de stades III et IV traités par RTE avec CTC. L'utilisation topique de GM-CSF dans le traitement de la MO est évaluée. Les patients du groupe test reçoivent une solution de 250 ml contenant 400 µg de GM-CSF une fois par jour dès l'apparition de la MO de grade 1. Les patients sont invités à gargariser la solution et à l'avaler sur une période d'une heure. Parallèlement, le groupe témoin est traité avec 250 ml de solution d'un bdb contenant notamment de la tetracaïne et de d'hydrocortisone. Les patients sont examinés deux fois par semaine. La MO est gradée selon la classification WHO. De plus, les patients notent leur perception de la douleur à l'aide d'une EVA. Le critère de jugement principal n'est pas énoncé.

Il n'y a pas de différence significative concernant le degré de MO et le ressenti de la douleur entre les deux groupes.

Pour rappel, Saarilahti¹³⁹ en 2002 réalise une étude randomisée en double aveugle afin de comparer les bdb au GM-CSF et ceux au sucralfate dans la prise en charge de la MO chez 40 patients atteints d'un cancer des VADS traités par RTE postopératoire. La MO a tendance à être moins sévère dans le groupe GM-CSF ($p=0.072$). Une guérison complète ($n=1$) ou partielle ($n=4$) de la MO est survenue au cours de la RTE chez 24 % du groupe GM-CSF contre aucun des patients du groupe sucralfate ($p = 0.049$). Les patients recevant du GM-CSF ont moins de douleur ($p = 0.058$) et se voient prescrire moins d'opioïdes pour celle-ci ($p = 0.042$).

Masucci¹⁹⁰ en 2005 réalise un essai multicentrique randomisé en double aveugle et contrôlé pour évaluer l'efficacité du GM-CSF dans la prise en charge de la MO chez 61 patients traités par RTE pour des cancers des VADS et présentant un score de MO égal ou supérieur à 1.5. Pour établir ce score, le grade de MO par la classification WHO est déterminé sur dix sites de la cavité buccale. Le score moyen de MO sur les dix régions anatomiques est calculé séparément pour chaque côté. Le traitement par GM-CSF consiste en 4 µg/kg/j par voie sous-cutané tous les jours jusqu'à la fin de la RTE. Les deux groupes reçoivent un traitement « conventionnel » qui n'est pas précisé. Le critère de jugement principal est le changement de score deux semaines après la prise en charge. Le changement de score à la fin de la RTE est défini comme le critère de jugement secondaire.

Il n'y a pas de différence de réduction significative du score de MO après deux semaines de prise en charge entre les deux groupes. Par contre, lorsqu'on considère la fin de la RTE, 45% des patients randomisés pour recevoir du GM-CSF présentent une réduction significative de la MO de plus d'un grade contre 9% des patients traités de façon « conventionnelle » ($p=0.008$).

Ryu¹⁹¹ en 2007 mène une étude multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo visant à tester l'efficacité du GM-CSF sur la prévention de la MO chez 130 patients atteints d'un cancer des VADS traités par RTE. Les patients sont stratifiés selon l'administration de CTC. Les patients sont randomisés pour recevoir une injection sous-cutanée de 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de GM-CSF ou un placebo trois fois par semaine, débuté une semaine avant la RTE et arrêté deux semaines après la fin de celle-ci. Les patients sont examinés trois fois par semaine pendant toute la RTE. La MO est évaluée sur neuf sites à l'aide de la classification NCI-CTC V2. Le critère de jugement principal de cet essai est la gravité de la MO.

Le score moyen de MO des neuf sites évalués pour le bras GM-CSF est de 0.73. Le score moyen de MO pour le bras placebo est de 0.86. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le score moyen de MO dans le bras GM-CSF et le bras placebo ($p = 0.4006$). Une MO de grade 3 ou est observée par 45% des patients GM-CSF contre 47% du groupe placebo. Encore une fois, il n'y a pas de différence significative de MO sévère entre les bras ($p = 0.7186$).

b) Facteur stimulant la croissance des kératinocytes (KGF)

La palifermine est un facteur de croissance des kératinocytes recombinant humain. Le KGF est une protéine qui se lie spécifiquement aux récepteurs de surface des cellules épithéliales cibles et qui stimule ainsi leur prolifération, leur différenciation et la régulation positive des mécanismes cytoprotecteurs (par exemple : induction d'enzymes antioxydantes).

Henke¹⁹² en 2011 mène une étude multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo chez 186 patients atteints d'un carcinome de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx de stade II à IVB traités par RTE avec

CTC. Les patients sont randomisés pour recevoir chaque semaine 120 µg/kg de palifermine ou un placebo trois jours avant et pendant toute la durée de la RTE. Les patients sont examinés deux fois par semaine. La MO est évaluée à l'aide de la classification WHO. Le critère de jugement principal est l'incidence de la MO sévère (grades 3 à 4).

Une MO sévère est observée chez 51% des patients ayant reçu de la palifermine contre 67% des patients ayant reçu un placebo ($p=0.027$). Palifermin diminue la durée médiane de la MO (4.5 contre 22 jours) et prolonge le délai médian d'apparition de la MO sévère (45 contre 32 jours).

Le¹⁹³ en 2011 réalise une étude multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo pour évaluer l'efficacité de la palifermine en prévention de la MO chez 188 patients atteints de cancers de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx de stade II à IVB traités par RTE avec CTC. Les patients reçoivent de la palifermine (180 µg/kg) ou un placebo avant le début du traitement, puis une fois par semaine pendant toute la RTE. Les patients sont examinés deux fois par semaine. La MO est évaluée à l'aide de la classification WHO. Le critère de jugement principal est l'incidence de la MO sévère (grades 3 à 4).

L'incidence de MO grave est significativement plus faible dans le bras palifermine que dans le groupe contrôle (54% contre 69% ; $p = 0.041$). Dans le groupe palifermine, le délai d'apparition médian avant l'atteinte sévère de la MO est retardé (47 contre 35 jours), et sa durée médiane est raccourcie (5 contre 26 jours).

25) Moyen mécanique : le dispositif intra-oral (DIO)

Des études ont étudié l'utilisation de DIO individualisés dans le but de réduire les doses de rayonnement appliquées aux structures saines et donc de minimiser les effets indésirables des rayonnements, notamment la MO.

Figure 16: Dispositif intra-oral personnalisé



Auparavant, les radiothérapeutes appliquaient des méthodes simples pour immobiliser les structures buccales à l'aide de spatules ou de bouchons en liège. Cependant, ces dispositifs ne sont pas adaptés aux variations inter-individuelles des patients notamment dans



Figure 17: Patiente utilisatrice d'un dispositif intra-oral bénéficiant de radiothérapie dans le cadre d'un cancer du plancher buccal

l'adaptation des tissus mous adjacents. De plus, ils sont inconfortables et leur effet protecteur est limité. Par conséquent, plusieurs chercheurs ont fabriqué des blocs de morsure ou mordus dentaires pour immobiliser ces structures pendant la RTE (Fig.16-17.).

Plusieurs avantages sont décrits concernant l'utilisation des DIO, notamment le fait qu'ils augmentent la distance entre la mandibule et le maxillaire, focalisant plus précisément la dose de rayonnement sur le volume cible et immobilisant la mandibule¹⁹⁴. La fabrication des DIO est sûre et facile, et ne présente pas d'effets indésirables pour le patient hormis une difficulté à la mise en bouche au cours de la RTE notamment en cas de MO.

L'objectif de l'essai rétrospectif de Verrone¹⁹⁵ en 2014 est de déterminer si un DIO diminue la dose de radiation administrée aux tissus buccaux sains pendant la RTE et d'évaluer son effet sur la MO. Trente-trois patients atteints d'un cancer de la langue ou du plancher de la



Figure 18: DIO utilisé dans l'étude de Verrone

bouche sont évalués rétrospectivement et divisés en deux groupes: groupe test (avec stent) et groupe contrôle (sans stent). Les empreintes des maxillaires du patient sont réalisées en utilisant un matériau à base d'alginate et l'occlusion est enregistrée grâce à une plaque de cire. A partir de cela, le dispositif est fabriqué en résine acrylique et consiste en deux plaques distantes de 1.5 cm reliées par un pilier en région antérieure.

Le dépresseur de langue est également en résine acrylique et est placé sur la plaque inférieure (Fig.18.). Les données des résultats dosimétriques et de la MO sont recueillies. La sévérité de la MO est évaluée chaque semaine à partir des dossiers médicaux, du début à la fin de la RTE. La MO est évaluée selon le grade WHO. Pour l'analyse, le grade le plus sévère de MO est choisi chaque semaine afin de mieux évaluer la gravité. Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

La dose moyenne au maxillaire supérieur est significativement plus faible dans le groupe test (20.9 Gy) que dans le groupe 2 (35.8 Gy) ($p=0.05$). Par contre, aucune différence n'est observée dans la gravité de la MO entre les groupes ($p=0.82$).

L'étude de Feng¹⁹⁶ en 2018 présente la méthode de la fabrication d'un DIO individualisé pour la RTE chez soixante patients atteints de cancers TEC et discute son influence sur la dosimétrie et son application clinique. Pour chaque patient, les plans de RCMI créés avec et sans DIO sont comparés et les complications radio-induites sont collectées, en particulier le grade de la MO selon la classification NCI-CTC V4. Les patients sont évalués avant, puis chaque semaine pendant la RTE, et enfin tous les trois mois après la fin de celle-ci. Deux types de DIO sont évalués, en fonction de la localisation tumorale : le type I est utilisé principalement pour le cancer des cavités nasosinusiennes, le type II pour les cancers de la cavité buccale et des glandes salivaires, en particulier pour le cancer de la langue. Pour le type I, seules les alvéoles supérieure et inférieure de l'embout buccal sont revêtues de silicone et des empreintes de dents sont obtenues. Pour le type II, toutes les parties de l'embout buccal sont recouvertes de silicone pour s'assurer de la bonne prise d'empreintes des dents, de la langue et des tissus intraoraux.

Il n'y a pas de différence significative de volume du PTV entre les plans de radiothérapie à intensité modulée avec et sans DIO ($p=0.151$). Les indices de conformité et d'hétérogénéité du PTV ne diffèrent pas entre les plans de radiothérapie avec et sans DIO. Par rapport aux plans de RTE sans DIO, les doses maximale et moyennes reçues à la langue sont significativement plus faibles dans les plans de RTE avec DIO ($p<0.001$). Après utilisation du DIO, la dose maximale aux glandes sous-maxillaires et la dose moyenne à la mandibule, aux glandes parotides et aux glandes sous-maxillaires est significativement réduite ($p<0.001$). Sur les soixante patients, neuf patients (15.0%) présentent une MO de grade 1 et six patients (10.0%) une MO de grade 2 au cours de la RTE. Aucun patient n'est atteint de MO de grade 3 ou plus.

3. Synthèse descriptive

On ne retiendra dans cette synthèse que les articles de grade scientifique A et B, soit 81 articles.

Tableau 17: Synthèse descriptive

Produit	Auteur	Date	Type	Modalité	Niveau de preuve	Nombre de patients
Bicarbonate de sodium vs sucralfate	Dodd	2003	ECR	PEC	2	30
Bicarbonate de sodium vs benzydamine	Chitapanarux	2018	ECR	prévention	2	60
Bicarbonate de sodium vs L.Brevis	De Sanctis	2019	ECR	prévention	2	75
Miel	Song	2012	MA	prévention	1	120
Miel	Cho	2015	MA	prévention	1	476
Miel	Xu	2016	MA	prévention	1	381
Miel	Co	2016	MA	prévention	1	244
Miel	Yang	2018	MA	PEC	1	1265
Miel	Charalambous	2018	MA	PEC	1	72
Propolis	Kuo	2018	MA	prévention	1	209
Propolis vs placebo	Bolouri	2015	ECR	prévention	2	20
Silymarine vs placebo	Elyasi	2016	ECR	prévention	2	27
Calendula officinalis vs placebo	Babaee	2013	ECR	prévention	2	40
Aloe Vera vs placebo	Puataweepong	2009	ECR	prévention	2	61
Aloe Vera vs benzydamine	Sahebjamee	2014	ECR	prévention	2	26
Curcumin vs placebo	Delavarian	2019	ECR	prévention	2	32
Zataria multiflora vs placebo	Aghamohammadi	2018	ECR	prévention	2	63
Mélasse de mûre vs placebo	Dogan	2017	ECR	prévention	2	80
Shuanghuabaihe vs placebo	Zheng	2017	ECR	prévention	2	240
Liangge San vs rhEGF	Wang	2018	ECR	prévention	2	70
Zinc vs placebo	Lin	2006	ECR	prévention	2	97
Zinc vs placebo	Lin	2010	ECR	prévention	2	83
Zinc vs placebo	Watanabe	2010	ECR	prévention	2	31
Zinc	Shuai	2019	MA	prévention	1	162
Phosphate de calcium + tt standard vs tt standard	Lambrecht	2013	ECR	prévention	2	58
Phosphate de calcium + tt standard vs tt standard	Wong	2017	ECR	prévention	2	210
L. Brevis vs placebo	Sharma	2012	ECR	prévention	2	200
Enzymes protéolytiques	Gujral	2001	ECR	prévention	2	100
Enzymes protéolytiques vs placebo	Dorr	2007	ECR	prévention	2	61
Laser	Bjordal	2011	MA	prévention	1	415
Laser	Figueiredo	2013	MA	prévention	1	293
Laser	Anschau	2019	MA	prévention	1	315
Laser	Legouté	2019	ECR	PEC	2	97
PTA vs placebo	Wijers	2001	ECR	prévention	2	77
PTA vs placebo	Stokman	2003	ECR	prévention	2	65
BGC vs placebo	El Sayed	2002	ECR	prévention	2	137
fluconazole vs placebo	Corvo	2007	ECR	prévention	2	270

fluconazole vs placebo	Mukesh	2013	ECR	prévention	2	48
povidone iodée vs chlorexidine vs BS vs placebo	Madan	2008	ECR	prévention	2	80
iseganan + BS vs BS seul vs placebo	Trotti	2004	ECR	prévention	2	545
triclosan vs bicarbonate de sodium	Satheeshkumar	2010	ECR	PEC	2	24
chlorexidine	Cardona	2017	MA	prévention	1	651
sucralfate vs placebo	Etiz	2000	ECR	prévention	2	44
sucralfate vs placebo	Emami	2008	ECR	prévention	2	52
diphenhydramine + sucralfate vs benzydamine	Kuk	2011	ECR	prévention	2	67
sucralfate vs GM-CSF	Saarilahti	2002	ECR	PEC	2	40
Rebamipide vs placebo	Chaitanya	2017	ECR	prévention	2	60
Hydrogel muco-adhésif vs bicarbonate de sodium	Allison	2014	ECR	prévention	2	120
Pilocarpine vs placebo	Warde	2002	ECR	prévention	2	130
Pilocarpine vs placebo	Scarantino	2006	ECR	prévention	2	245
Misoprostol vs placebo	Veness	2006	ECR	prévention	2	83
Benzydamine vs placebo	Epstein	2001	ECR	prévention	2	172
Benzydamine vs placebo	Kazemian	2009	ECR	prévention	2	81
Barrière lipidique à benzydamine vs barrière lipidique	Hadjieva	2014	ECR	PEC	2	38
Benzydamine vs placebo	Sheibani	2015	ECR	prévention	2	51
Benzydamine vs placebo	Rastogi	2017	ECR	prévention	2	62
Celecoxib vs placebo	Lalla	2014	ECR	prévention	2	40
Extrait placentaire vs bétaméthasone + acide acétylsalicylique	Kaushal	2001	ECR	prévention	2	120
Morphine vs diphenhydramine	Cerchietti	2002	ECR	PEC	2	26
Diphenhydramine + bicarbonate de sodium vs placebo	Majdaeen	2015	ECR	prévention	2	29
Doxépine vs diphenhydramine vs placebo	Sio	2019	ECR	PEC	2	275
Morphine vs nortriptyline	Ehrnrooth	2001	ECR	PEC	2	43
Morphine vs placebo	Vayne-Bossert	2010	ECR	PEC	2	9
Gabapentine vs paracétamol + opioïdes	Kataoka	2016	ECR	PEC	2	22
Doxépine vs placebo	Leenstra	2014	ECR	PEC	2	55
Amifostine	Gu	2014	MA	prévention	1	1167
Vitamine E vs placebo	Ferreira	2004	ECR	prévention	2	54
Mélatonine vs placebo	Onseng	2017	ECR	prévention	2	39
Mélatonine + tt standard vs tt standard	Elsabagh	2019	ECR	prévention	2	40
Glutamine	Leung	2016	MA	prévention	1	234
Glutamine vs placebo	Pattanayak	2016	ECR	prévention	2	162
Glutamine vs placebo	Lopez-Vaquero	2017	ECR	prévention	2	50
Glutamine vs placebo	Diwan	2018	ECR	prévention	2	60
Glutamine vs placebo	Huang	2019	ECR	prévention	2	71
Sang deprotéïnisé vs placebo	Wu	2010	ECR	prévention/PEC	2	156
GM-CSF + sucralfate vs sucralfate	Makkonen	2000	ECR	prévention	2	40
GM-CSF vs tétracaïne hydrocortisone	Sprinzi	2001	ECR	PEC	2	35
GM-CSF + tt standard vs tt standard	Masucci	2005	ECR	PEC	2	61
GM-CSF vs placebo	Ryu	2007	ECR	prévention	2	130
Palifermine vs placebo	Henke	2011	ECR	prévention	2	186
Palifermine vs placebo	Le	2011	ECR	prévention	2	188

A. Bicarbonate de sodium

L'utilisation pluriquotidienne de bdb au bicarbonate de sodium en solution à 1.4% sans adjonction d'un autre produit est faite en pratique clinique en prévention de la MO¹⁹⁷. En règle générale, les bdb se font quatre à six fois par jour. Cette pratique empirique fait partie des procédures standardisées suggérées par le comité MASCC/ISOO³¹.

On ne dispose d'aucune étude comparant l'utilisation de BS à un placebo. Le BS est utilisé comme contrôle dans les études analysées.

En prévention de la MO, il n'a pas de différence significative sur l'incidence de MO de grade 3 ou 4 par rapport à L.Brevis selon De Sanctis³⁶.

D'après Chitapanarux³⁵, la benzydamine est plus efficace que le BS en prévention de la MO : celle-ci est moins sévère. Cependant, il n'y a pas de différences dans le score de douleur médian .

En utilisation curative selon Dodd³⁴, le sucralfate micronisé n'est pas plus efficace pour réduire la sévérité de la MO et les intensités douloureuses que le BS.

B. Miel

La revue systématique de littérature Cochrane réalisée en 2013 à partir de 131 études regroupant 10514 patients conclue que l'utilisation de miel dans la prévention de la MORI ne présente qu'une faible preuve de bénéfice¹⁹⁸.

Selon le comité MASCC³¹, en raison d'éléments de preuve insuffisants et/ou contradictoires, aucune ligne directrice n'est possible en ce qui concerne l'utilisation du miel dans la prévention de la MORI.

Les méta-analyses de Song³⁷, Cho³⁹ et Xu⁴⁰ à partir de neuf études randomisées contrôlées retrouvent une diminution de la gravité de la MO lorsque le miel est utilisé en prévention. La méta-analyse de Co⁴¹ établit la même conclusion mais avec des résultats non significatifs.

La méta-analyse de Yang conclue à une efficacité du miel dans la prise en charge de la MO, et en particulier lorsque le miel pur est utilisé. Dans l'essai de Charalambous, le miel de thym se montre efficace pour réduire la gravité de la MO lorsqu'il est utilisé chez des patients présentant au moins une mucite de grade 1.

C. Propolis

Seule l'étude de Bolouri⁵⁵, appuyée par la méta-analyse de Kuo⁵⁴, semble montrer que le bdb à base de propolis à 3% est efficace contre placebo pour réduire la sévérité de la MO.

D. Autres produits naturels

1) Silymarine

La silymarine à une dose de 140 mg trois fois par jour du premier jour à la sixième semaine de RTE semble réduire la gravité et allonger le délai d'apparition de la MO selon Elyasi⁵⁷.

2) Calendula Officinalis

Prise deux fois par jour en bdb à 2% dès le début de la RTE, Calendula Officinalis semble réduire la sévérité de la MO selon Babae⁵⁹.

3) Aloe Vera

Un bdb à base de 80% de jus d'Aloe Vera pris trois fois par jour dès la première séance de RTE semble réduire la MO sévère mais sans effet sur le délai d'apparition de celle-ci selon Puataweepong⁶¹. Dans l'étude de Sahebjamee⁶², aucune différence sur la MO n'est constatée entre un bdb à base de gel pur d'Aloe Vera et un bdb à base de benzydamine à 0.15%.

4) Curcumin

La nanocurcumine prise en prévention à raison de 80 mg/jour semble allonger le délai d'apparition et réduire la gravité de la MO selon Delavarian⁶⁴.

5) Zataria Multiflora

D'après Aghamohammadi⁶⁷, le bdb préventif à base de 2.72% de ZM réduit l'incidence et la gravité de la MO.

6) Mélasse de mûre

La prise préventive de mélasse de mûre permet de réduire l'incidence et la gravité de la MO selon Dogan⁶⁸

7) Shuanghuabaihe

Dans l'essai de Zheng⁷¹, quatre comprimés de Shuanghuabaihe trois fois par jour en prévention de la MO permettent d'augmenter le délai d'apparition et de réduire l'incidence de celle-ci.

8) Chining

Comparé à la pulvérisation trois fois par jour de facteur de croissance épidermique humain (rhEGF), la prise de 100 ml deux fois par jour d'une solution de Chining permet la réduction de la gravité de la MO selon Wang⁷³.

E. Sulfate de zinc

La recommandation MASCC³¹ suggère que la supplémentation orale en zinc peut avoir un bénéfice en prévention de la MORI.

Selon Lin⁷⁵, la prévention par la prise de 25 mg de zinc trois fois par jour allonge le délai d'apparition de la MO et réduit la gravité de celle-ci, mais seulement dans le sous groupe traité par RTE seule, c'est-à-dire sans CTC.

De nouveau Lin⁷⁶ dans une autre étude chez des patients atteints de cancers de la cavité buccale et du nasopharynx conclut que la prévention par la prise de 25 mg de zinc trois fois par jour allonge le délai d'apparition de la MO et réduit la gravité de celle-ci, mais seulement chez les patients atteints de cancers de la cavité buccale.

La prise de polaprezinc, association de zinc et de L-carnosine, en bdb avalé quatre fois par jour réduit le risque de MO de grade 2 et 3 selon Watanabe⁷⁷.

La méta-analyse de Shuai⁸⁰, réalisée à partir de quatre essais non mentionnés précédemment, ne révèle pas de diminution d'incidence ni de diminution de la MO modérée ou sévère. Elle révèle seulement par l'essai d'Ertekin⁸¹ que le zinc retarde l'apparition de la MO.

F. Phosphate de calcium

Selon Lambrecht⁸⁵, un bdb de 15 ml à base de PC réalisé deux fois par jour en prévention de la MO n'a pas d'influence sur le délai d'apparition de la MO, sur sa durée et pas non plus sur sa sévérité.

Dans l'étude de Wong⁸⁷, un bdb à base de PC réalisé quatre à dix fois par jour en prévention de la MO n'a pas d'influence sur l'incidence de la MO sévère ni sur sa durée.

G. Lactobacillus Brevis

Pris en prévention, six comprimés par jour, soit douze milliards de cellules de L. Brevis, permettent une réduction d'incidence de la MO sévère selon Sharma⁸⁹.

Dans l'étude de De Sanctis³⁶, les six comprimés par jour de L. Brevis ne permettent pas une diminution d'incidence de la MO sévère par rapport au groupe bénéficiant de bdb au BS.

H. Enzymes protéolytiques

Selon Gujral⁹³, la MO est moins sévère lorsque les patients bénéficient d'un traitement préventif par l'association d'enzymes contenant 100 mg de papaïne, 40 mg de trypsine et 40 mg de chymotrypsine.

Ce résultat, avec la même association d'enzymes, n'est pas retrouvé dans l'étude de Dorr⁹⁴. En effet, la comparaison du grade moyen de MO révèle même une différence significative en faveur du groupe placebo.

I. Laser

La recommandation MASCC³¹ en ce qui concerne la LLLT suggère qu'elle peut être utilisée, avec des longueurs d'onde d'environ 632.8 nm, en prévention de la MORI chez des patients bénéficiant de RTE sans CTC pour des cancers des VADS, mais avec des limitations dues aux faibles données de paramétrages et de dosages dans la littérature. De plus, ce dispositif est coûteux tant en moyen qu'en personnel car très chronophage. Cette recommandation se base sur une étude multicentrique randomisée de Bensadoun en 1999¹⁰⁵ qui étudie l'effet du laser He/Ne sur trente patients bénéficiant de RTE dans le cadre de cancers TEC. L'incidence des mucites de grade 3 est de 7,6 % dans le groupe laser contre 35,2 % dans le groupe contrôle ($P < 0,01$).

Une revue systématique réalisée en 2019 par Peralta-Mamani¹⁹⁹ a pour but de déterminer le paramétrage le plus pertinent pour l'utilisation du laser de faible énergie dans la prévention de la MORI chez des patients atteints d'un cancer des VADS traités par RTE associée ou non à de la CTC. 7 études sont analysées, portant sur trois cent soixante-trois patients au total. La LLLT est efficace quels que soient les paramètres utilisés : longueurs d'ondes de 632,8 nm à 685 nm, densité d'énergie de 1,8 J/cm² à 3 J/cm², puissance de 10 mW à 60 MW et énergie totale de 0,8 J à 3J. Dans les études où il est possible de comparer 2 ou 3 paramètres de LLLT préventive, il y a de meilleurs résultats avec les paramètres de 660nm, 3.8J/cm², 15mW; 0,15 J comparé à 660nm, 1,3J / cm², 5mW; 0,05 J et 660 nm, 6,3 J / cm², 25 mw, 0,25 J. Le nombre de séances nécessaires par semaine n'est pas un facteur étudié dans cette revue de la littérature. Bjordal¹⁰² rapporte un effet préventif efficace de la LLLT à des doses comprises entre 1 et 6 J avec une durée d'application minimale de 17 secondes par point, et pour des longueurs d'onde de 633 à 685 nm et de 830 nm.

Figueiredo¹⁰³ retrouve aussi cette efficacité de la LLLT en prévention de la MO de grade 3 et 4.

De la même façon dans un cadre préventif, Anschau¹⁰⁴ retrouve une réduction de la MO de grade égal ou supérieur à 2 au septième jour de l'évaluation. Le délai de cicatrisation est réduit de 5.7 jours.

Enfin, la prise en charge de la MO de grade 2 par la LLLT de type helium-néon à la longueur d'onde de 658 nm et à la dose de 4 J n'est pas efficace contre placebo selon Legouté¹¹¹.

J. Antimicrobiens

1) PTA

Le comité MASCC³¹ recommande que les pastilles et la pâte de PTA ne doivent pas être utilisées en prévention de la MORI chez les patients atteints de cancers des VADS.

La réduction sélective des BGNA sur la flore orale par la pâte de PTA pris en prévention ne prévient pas l'apparition de la MO par rapport au placebo selon Wijers¹¹³. L'hypothèse selon laquelle ce type de bactéries joue un rôle dans la pathogénie de la MO semble compromise.

Les pastilles de PTA ne préviennent pas la MORI par rapport au placebo selon Stokman¹¹⁴. La présence de Candida et des bacilles Gram négatifs dont la colonisation diminue dans le groupe de traitement n'a donc pas d'influence sur la survenue de la MORI.

2) BCG

Le comité MASCC³¹ recommande que les pastilles de BCG ne doivent pas être utilisées en prévention de la MORI chez les patients atteints de cancers des VADS.

Selon El Sayed¹¹⁵, le délai d'apparition de la MORI n'est pas modifié par la prise prophylactique de comprimé de BCG par rapport au placebo dans sa forme ulcéreuse et/ou pseudomembraneuse.

3) Fluconazole

Même si le temps moyen de développement d'une candidose oropharyngée est augmenté dans le groupe traitement, le fluconazole pris en prévention de la MO n'est pas efficace contre placebo d'après Corvo¹²⁰.

Cependant, l'étude de Mukesh¹²¹ conclue a une MO moins grave dans le groupe traité par fluconazole préventif, avec une sévérité augmentée chez les patients porteurs de Candida.

4) PVP-I

Le comité MASCC²⁰⁰ en 2013 ne donne pas de ligne directrice concernant l'utilisation de PVP-I compte tenu des preuves scientifiques modérées des avantages de la PVP-I dans la gestion de la MO. De plus, dans seulement un seul des trois essais utilisés dans le rapport MASCC (celui de Rahn en 1997²⁰¹) les patients bénéficient de RTE avec CTC pour des cancers des VADS.

Selon Madan¹²⁴, la PVP-I à 1% permet une réduction de la gravité de la MO par rapport à la CHX dès la sixième semaine, au BS dès la quatrième semaine et au placebo dès la première semaine.

5) Isegran

Le comité MASCC²⁰⁰ recommande que le bdb à base d'isegran ne doit pas être utilisé en prévention de la MO chez des patients bénéficiant de RTE.

Dans ce sens, l'étude de Trotti¹²⁶ contrôlée par placebo ne retrouve pas de différence entre les groupes dans l'incidence de MO de grade supérieur ou égal à 2.

6) Triclosan

Actuellement aucune recommandation concernant l'usage du triclosan dans la prise en charge des MORI n'est possible par manque de preuve²⁰⁰.

A court terme, l'exposition à cette substance pourrait notamment favoriser l'inflammation de l'intestin et accélérer le développement d'un cancer du côlon. C'est ce que suggère une étude chez la souris publiée en 2018 par Yang²⁰². Au sein de l'UE, dans les cosmétiques, la Commission européenne a fixé la concentration maximale du triclosan dans le produit fini à 0,3%. Le triclosan est également autorisé dans les bdb, mais à une concentration maximale de seulement 0,2%.

Satheeshkumar¹²⁸ montre que le bdb à base de 0.3% de triclosan dans la prise en charge de la MO de grade 1 est efficace par rapport au bdb au BS notamment dans le temps nécessaire à la guérison de la MO de grade 3.

7) CHX

Les résultats suivants, en ce qui concerne l'usage de CHX en prévention de la MORI, sont conformes aux recommandations de 2014 du groupe de travail sur la MO MASCC/ISOO³¹ qui recommande de ne pas l'utiliser.

La méta-analyse de Cardona¹³² révèle que la CHX ne réduit pas l'incidence ni la sévérité de la MORI par rapport au placebo, et ce quelque soit l'analyse en sous groupe réalisée : RTE seule ou RTE avec CTC.

K. Sucralfate

Le comité MASCC²⁰⁰ recommande que les bdb à base de sucralfate ne doivent pas être utilisés en prévention de la MORI pour des cancers des VADS.

Le score de MO à la vingtième fraction de RTE est plus bas dans le groupe ayant bénéficié préventivement de sucralfate par rapport au placebo selon Etiz¹³⁶.

Emami¹³⁷ montre que le sucralfate utilisé de façon préventive réduit la sévérité de la MO sans modifier son délai d'apparition.

Kuk¹³⁸ ne remarque aucune différence significative en terme de score de sévérité de MO entre l'utilisation préventive d'un bdb à base de diphenhydramine, dexaméthasone, nystatine et sucralfate par rapport à la benzydamine à 0.15%.

Dodd³⁴ ne retrouve pas de différence dans le délai d'apparition de la MO ni sa sévérité lorsque le sucralfate est comparé au BS.

Le comité MASCC²⁰⁰ recommande de ne pas utiliser de bdb au sucralfate dans le traitement des MORI pour des cancers des VADS.

Dans ce sens, les bdb au GM-CSF semblent plus efficaces que le sucralfate dans la prise en charge de la douleur et pour réduire la sévérité de la MO selon Saarilahti¹³⁹.

L. Autres agents de revêtement

Le bdb de rebamipide utilisé en prévention paraît intéressant pour retarder l'apparition de la MO et sa gravité selon Chaitanya¹⁴¹.

La douleur liée à la MO est réduite d'après Allison¹⁴² par l'utilisation préventive d'un hydrogel muco-adhésif en bdb en comparaison au BS.

M. Pilocarpine

Le comité MASCC³¹ suggère que la pilocarpine administrée par voie orale, ne doit pas être utilisée pour prévenir la mucite orale chez les patients sous RTE pour cancer des VADS.

La gravité de la MO n'est pas modifiée par la prise préventive de pilocarpine par rapport au placebo selon Warde¹⁴³. Plus étonnant, la sévérité de la xérostomie à trois mois de la RTE n'est pas non plus réduite par rapport au placebo.

La différence significative dans le flux salivaire non stimulé soutient l'utilisation concomitante de pilocarpine orale pour réduire la xérostomie associée aux radiations d'après Scarantino¹⁴⁴. Cependant, l'absence de corrélation entre l'amélioration du flux salivaire et les scores de qualité de vie est peut être liée à l'absence d'effet sur la MO. En effet, il n'y a pas de différence en terme de sévérité de la MO entre le groupe pilocarpine et placebo.

N. Prostaglandine

Le comité MASCC³¹ suggère que le misoprostol en bdb ne doit pas être utilisé pour prévenir la MORI.

Dans ce sens, l'incidence de MO de grade 3 ne diffère pas entre le groupe réalisant préventivement un bdb au misoprostol et le groupe placebo selon Veness¹⁴⁶. De façon plus générale, la durée et la gravité de la MO dans le groupe misoprostol n'est pas modifiée par rapport au placebo.

O. Benzydamine

Le comité MASCC³¹ recommande que les bdb à la benzydamine peuvent être utilisés en prévention de la MORI chez des patients bénéficiant de doses modérées de RTE (jusqu'à 50 Gy) sans CTC. Cela fait suite à l'étude multicentrique de Epstein¹⁴⁸ en 2001.

En effet, Epstein réalise son étude chez des patients recevant 0 à 50 Gy et retrouve une réduction de la gravité de la MO dans le groupe bénéficiant de bdb préventifs à la benzydamine concentrée à 0.15% pendant deux minutes, quatre à huit fois par jour.

A des doses supérieures à 50 Gy, Kazemian¹⁴⁹ retrouve une MO moins sévère chez les patients bénéficiant de bdb à la benzydamine.

De la même façon, chez des patients recevant au moins 50 Gy, Sheibani¹⁵¹, avec le même protocole qu'Epstein, retrouve une MO moins grave à partir de la quatrième semaine de RTE.

Rastogi retrouve une incidence de MO de grade 3 plus faible dans le groupe traité par benzydamine préventif chez des patients bénéficiant de RTE à des doses supérieures à 50 Gy.

Pour rappel, Chitapanarux révèle une MO moins sévère lorsque les patients bénéficient de bdb à la benzydamine en comparaison à ceux traités par BS.

La prise en charge de la douleur chez des patients atteints de MO de grade égal ou supérieur à 2 par une barrière lipidique adhésive libérant de la benzydamine n'a pas révélé de différence par rapport à la mise en place d'une barrière lipidique adhésive seule dans l'étude d'Hadjieva¹⁵⁰.

P. Celecoxib

Selon Lalla¹⁵³, 200 mg de célécoxib par jour en prévention ne permet pas une diminution de la gravité de la MO à 50 Gy par rapport à un placebo.

Q. Extrait Placentaire

La prise en charge d'une MO de grade 2 par injection d'extraits placentaires, contrôlée par un bdb à base de bétaméthasone et d'acide acétylsalicylique, montre une diminution de la douleur et de la dysphagie, ainsi qu'une moindre progression vers la MO de grade 3 en faveur des extraits placentaires selon Kaushal¹⁵⁶.

Cette étude unique fournit des preuves insuffisantes à l'appui de toute recommandation relative à l'utilisation d'extraits placentaires dans le traitement de la MORI selon le comité MASCC²⁰³.

R. Diphenhydramine

En prévention de la MO, Majdaeen¹⁵⁹ retrouve moins de MO de grade 3 et 4 dans le groupe bénéficiant de diphenhydramine par rapport au placebo.

Comparée à la morphine en bdb, la diphenhydramine est moins efficace pour soulager la douleur des MO de grade égal ou supérieur à 2 dans l'étude de Cerchietti¹⁵⁸.

Selon Sio¹⁶⁰, en comparaison à la doxépine et à un placebo, la diphenhydramine ne semble pas plus efficace pour soulager la douleur des MO dont le score EVA est égal ou supérieur à 4.

Des preuves insuffisantes, l'utilisation concomitante d'agents de confusion et des résultats incohérents entre les études ne permettent aucune directive pour ou contre l'utilisation de la diphenhydramine dans le traitement de la MO chez les patients recevant une RTE pour des cancers des VADS.

S. Analgésiques

1) Morphine

Par voie systémique, selon Ehrnrooth¹⁶², la morphine à la dose de 5 mg toutes les quatre heures est plus efficace que la nortriptyline pour soulager la douleur liée à la MO.

Le comité MASCC²⁰⁰ suggère qu'un bdb à la morphine à 2% pourrait être efficace pour traiter la douleur due à la MO chez les patients recevant une RTE avec CTC pour un cancer des VADS.

Pour rappel, un meilleur soulagement de la douleur est obtenu par le bdb de morphine que par le bdb à base de benzydamine dans l'étude de Cerchietti¹⁵⁸.

Vayne-Bossert¹⁶³ révèle que le bdb à la morphine à 2% est plus efficace que le placebo dans la prise en charge de la douleur liée à la MO de grade égal ou supérieur à 2 dans l'heure suivant la prise.

2) Gabapentine

On ne dispose pas à l'heure actuelle d'étude de niveau de preuve suffisant pour étayer une recommandation sur l'utilisation de gabapentine en prévention de la douleur liée à la MO.

L'étude de Kataoka¹⁶⁸ ne retrouve pas d'amélioration de la douleur liée à la MO de grade 3 ou 4 lorsque la gabapentine est associée à un traitement par opioïdes par rapport à un traitement par opioïdes seuls.

3) Nortriptyline

La nortriptyline à la dose de 50 mg par jour, augmentée si besoin de 25 mg par jour jusqu'à 150 mg, est moins efficace que la morphine par voie systémique selon Ehrnrooth¹⁶² pour soulager la douleur liée à la MO. Cependant, certains patients peuvent avoir un contrôle de la douleur suffisant avec la nortriptyline uniquement. Cela peut donc être utile chez les patients présentant des contre-indications relatives au traitement par opioïdes.

4) Doxépine

Le comité MASCC³¹ suggère que les bdb à base de doxépine à 0.5% peuvent être efficaces pour traiter la douleur de la MORI.

Dans l'étude de Leenstra¹⁷¹, à une concentration de 0.5%, une dose unique de 25 mg de doxépine réduit la douleur liée à la MO jusqu'à quatre heures après réalisation du bdb par rapport au placebo.

Selon Sio¹⁶⁰, à une concentration de 0.5%, en comparaison à la diphenhydramine et à un placebo, la doxépine ne semble pas plus efficace pour soulager la douleur des MO dont le score EVA est égal ou supérieur à 4.

T. Amifostine

L'amifostine, recommandée dans les mucites gastro-intestinales, n'est actuellement pas recommandée chez les patients sous RTE pour un cancer des VADS²⁰⁴.

En prévention de la MO, l'amifostine par voie intraveineuse semble réduire le risque de développer une MO de grade 3 ou 4 chez des patients sous RTE seule selon la méta-analyse de Gu¹⁷².

U. Vitamine E

Contre placebo, les bdb de vitamine E avant chaque séance de RTE puis 8 à 12 heures plus tard réduisent le risque de MO symptomatique chez des patients atteints de cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx selon Ferreira¹⁷³.

V. Mélatonine

D'après Onse¹⁷⁵, la mélatonine prise avant chaque séance de RTE et tous les soirs permet de retarder l'apparition de la MO de grade 3 mais n'a pas d'effet sur le pourcentage de MO de grade 3 par rapport au placebo.

La sévérité de la MO à trois et six semaines après le début de la RTE n'est pas différente entre le groupe mélatonine et le groupe de contrôle dans l'étude d'Elsabagh¹⁷⁶ qui étudie la prise prophylactique de mélatonine avant le coucher.

W. Glutamine

Actuellement, aucune recommandation n'existe pour cadrer l'utilisation de la glutamine en prévention de la MORI chez des patients traités par RTE pour des cancers des VADS. La seule recommandation est qu'elle ne doit pas être utilisée par voie intraveineuse en prévention de la MO chez les patients traités par chimiothérapie, avec ou sans irradiation corporelle totale, dans le cadre de greffes de cellules souches hématopoïétiques.

La méta-analyse de Leung¹⁷⁹ montre que la glutamine par voie orale à des doses comprises entre 10 et 30 g par jour permet une réduction de la gravité de la MO.

Par rapport au placebo, les résultats avancés par Pattanayak montrent que la MO semble retardée et moins sévère dans le groupe bénéficiant de 30 g de glutamine en bdb avalé par jour.

Dans l'essai de Lopez-Vaquero¹⁸¹, 30 g de glutamine par voie orale n'est pas plus efficace que le placebo pour prévenir ni réduire la sévérité de la MO.

20 g de glutamine par jour de RTE, soit 10 g une heure avant et huit heures après la séance, semblent selon Diwan¹⁸³, augmenter le délai d'apparition de la MO et réduire l'incidence de MO de grade 3 par rapport au placebo.

Dans l'étude de Huang¹⁸⁴, 30 g de glutamine par jour n'a pas d'effet sur la gravité de la MO par rapport au placebo.

X. Sang déprotéinisé

En France, l'utilisation d'Actovegin® est interdite depuis 1992.

En prévention, 30 ml de sang déprotéinisé chaque jour de RTE par voie intraveineuse est plus efficace que le placebo pour réduire l'incidence des MO de grade 3 dans l'essai de Wu¹⁸⁶. En prise en charge, il n'est pas efficace par rapport au placebo lorsqu'il est débuté chez des patients présentant une MO de grade 2.

Y. Facteurs de croissance

1) GM-CSF

Actuellement, aucune recommandation n'existe pour cadrer l'utilisation des facteurs de croissance de monocytes et de granulocytes en prévention ou dans la prise en charge de la MORI chez des patients traités par RTE pour des cancers des VADS.

Dans le cadre prophylactique, Makkonen¹⁸⁸ ne retrouve pas de différence sur la sévérité de la MO entre le groupe contrôle et le groupe bénéficiant de 150 à 300 µg de GM-CSF par voie sous-cutanée.

En prévention de la MO, l'injection sous-cutanée de 250 µg/m² de GM-CSF trois fois par semaine ne réduit pas le score moyen ni l'incidence de MO de grade 3 par rapport au placebo selon Ryu¹⁹¹.

Dans l'étude de Sprinzl¹⁸⁹, 400 µg de GM-CSF administré une fois par jour en bdb avalé n'est pas plus efficace que le groupe contrôle dans la prise en charge d'une MO de grade 1 en termes de réduction du degré de MO ou de soulagement de la douleur.

Pour rappel, les quatres bdb par jour avec 37.5 µg de GM-CSF semblent plus efficaces que le sucralfate dans la prise en charge de la douleur et pour réduire la sévérité de la MO selon Saarilahti¹³⁹.

D'après Masucci¹⁹⁰, à la dose de 4 µg/kg par voie sous-cutanée par jour, le GM-CSG ne se montre pas plus efficace que le groupe contrôle pour réduire le score après deux semaines de prise en charge d'une MO de score égal ou supérieur à 1.5. Par contre, le GM-CSF semble prometteur en terme de réduction du score de MO à la fin de la RTE.

2) KGF

La palifermine a été retirée du marché européen en 2016 compte tenu de ses nombreux effets secondaires. Elle est recommandée pour réduire l'incidence, la sévérité et la durée de la MO chez des patients atteints d'une hémopathie maligne et traités par une chimiothérapie et/ou une RTE avant une autogreffe de cellules souches. Cependant, aucune recommandation n'est disponible concernant les patients traités par RTE, avec ou sans CTC, pour des cancers des VADS.

Dans l'étude de Henke¹⁹², chez des patients traités par RTE et CTC, la palifermine à la dose de 120 µg/kg par semaine en prévention permet de réduire l'incidence de la MO sévère.

Encore chez des patients traités par RTE et CTC, la palifermine à la dose de 180 µg/kg par semaine en prévention permet de réduire l'incidence de la MO sévère par rapport au placebo selon Le¹⁹³.

4. Conclusion

La mucite orale radio-induite est un effet secondaire fréquent et parfois grave de la radiothérapie de la sphère ORL.

Il n'existe pas de consensus sur sa prise en charge.

Les bains de bouche à base de bicarbonate de sodium sont largement répandus en pratique courante dans la prévention et le traitement de la MORI. Ils sont souvent utilisés comme contrôle dans les études, bien que n'ayant pas fait l'objet d'essais randomisés contre placebo.

Plusieurs pistes sont explorées afin d'améliorer sa prise en charge.

Cette revue de la littérature rapporte les résultats de l'ensemble des essais publiés entre 2000 et 2020, ayant évalué les moyens de prévention et de traitement de la MORI. Ces essais, bien que nombreux, souffrent pour la plupart d'une méthodologie critiquable : absence de définition claire d'un critère de jugement principal, ou encore absence de précision sur le type d'essai (non infériorité, supériorité).

Ce travail a été réalisé dans l'objectif de synthétiser par niveau de preuve les moyens de prévention et de traitement de la MORI et de les appliquer à la pratique clinique. Cette synthèse est résumée dans le tableau 18.

Tableau 18: Conclusion

Niveau de preuve	Catégorie	1	2
Prévention	Autres	-Laser basse énergie hélium-néon ou diode, avec des longueurs d'ondes de 633 à 685 nm ou 830 nm, 1 à 6 J, au moins 17 secondes d'application par point	
	Médicament topique ou systémique	-Topique de miel en bdb avalé de 20 ml trois fois par jour -Amifostine IV de 200 mg/m ² à 500 mg, 15 à 30 minutes avant chaque séance de RTE	-Zinc PO 25 mg trois fois par jour -Fluconazole PO 50 à 100 mg une fois par jour -Povidone iodée 1% en bdb deux fois par jour -Vitamine E 400 mg en bdb deux fois par jour -Benzylamine 0.15% en bdb (y compris à des doses supérieures à 50 Gy)
	Homéopathie et compléments nutritifs	-Glutamine PO 10 à 30 mg par jour	-Propolis 3% en bdb avalé trois fois par jour -Silymarine PO 140 mg trois fois par jour -Calendula O. 2% en bdb deux fois par jour -Curcumin PO 80 mg une fois par jour -Zataria Multiflora 2.72% en bdb trois fois par jour -Mélasse de mûres en bdb avalé trois fois par jour
	Médecine chinoise		-Shuanghuabaihe PO à raison de quatre comprimés trois fois par jour
Prise en charge	Médicament topique ou systémique	-Topique de miel (de thym ou naturel) en bdb avalé de 20 ml trois fois par jour	-Topique de morphine 2% quatre fois par jour (non avalé) -Morphine par voie systémique -Triclosan 0.3% en bdb trois fois par jour -Nortriptyline PO 25 mg trois à quatre fois par jour -Doxépine 0.5% en bdb

En vert : traitement disponible en France

En bleu : nécessite un équipement particulier

En violet : traitement disponible en France sous ATU pour d'autres indications (douleurs neuropathiques/dépression sévère)

Il apparait donc que certains médicaments susceptibles de modifier le microbiote (antibactériens, antifongiques, etc...) ont un effet préventif et thérapeutique. L'étude du polymorphisme du microbiote oral et de ses variations inter-individuelles constitue ainsi une voie de recherche intéressante pour aider à mieux comprendre la physiopathologie complexe de la MORI et le mécanisme d'action des thérapeutiques.

5. Annexes

A. Annexe 2 : Facteurs de risque en irradiation post-opératoire du site primitif

*Les facteurs de risque à considérer pour l'irradiation post opératoire du site primitif sont : les stades T avancés (T3-T4), une marge de résection positive (R+), la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration péri-nerveuse.

B. Annexe 3 : Facteurs de risque en irradiation post-opératoire des aires ganglionnaires

**Les facteurs de risque à considérer pour l'irradiation post opératoire des aires ganglionnaires sont : toute atteinte ganglionnaire, en particulier en cas de rupture capsulaire, d'adénopathies multiples ou d'une unique supérieure à 3cm¹.

6. Bibliographie

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30. doi:10.3322/caac.21387
2. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2016;7(2):418-419. doi:10.3945/an.116.012211
3. U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published online May 28, 2009.
4. Institut national du cancer, Département des recommandations. Indications de la radiothérapie, Cancer des VADS. Published online May 2009. www.e-cancer.fr
5. Cortot A-B, Mornex F. Radiothérapie de conformation : technique, résultats, limites et perspectives. *J Radiol*. 2004;85(9):1445. doi:10.1016/S0221-0363(04)77454-5
6. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol*. 2006;66(4):966-974. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.040
7. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer/Radiothérapie*. 2016;20:S36-S60. doi:10.1016/j.canrad.2016.07.032
8. AZRIA D.; DUBOIS J-B. Radiothérapie: notions radiobiologiques; principaux effets secondaires. Published online 2007 2006.
9. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):175-183. doi:10.1016/S1470-2045(06)70580-0
10. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61-77, viii. doi:10.1016/j.cden.2007.10.002
11. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1998;12(12):1063-1073.
12. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):277-284. doi:10.1038/nrc1318
13. Hou J, Zheng H, Li P, Liu H, Zhou H, Yang X. Distinct shifts in the oral microbiota are associated with the progression and aggravation of mucositis during radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018;129(1):44-51. doi:10.1016/j.radonc.2018.04.023
14. Zhu X-X, Yang X-J, Chao Y-L, et al. The Potential Effect of Oral Microbiota in the Prediction of Mucositis During Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *EBioMedicine*. 2017;18:23-31. doi:10.1016/j.ebiom.2017.02.002
15. Vesty A, Gear K, Biswas K, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Oral microbial influences on oral mucositis during radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. Published online October 25, 2019. doi:10.1007/s00520-019-05084-6
16. Mlak R, Powrózek T, Brzozowska A, et al. The relationship between TNF- α gene promoter polymorphism (-1211 T > C), the plasma concentration of TNF- α , and risk of oral mucositis and shortening of overall survival in patients subjected to intensity-modulated radiation therapy due to head and neck cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020;28(2):531-540. doi:10.1007/s00520-019-04838-6
17. Brzozowska A, Powrózek T, Homa-Mlak I, et al. Polymorphism of Promoter Region of TNFRSF1A Gene (-610 T > G) as a Novel Predictive Factor for Radiotherapy Induced Oral Mucositis in HNC Patients. *Pathol Oncol Res POR*. 2018;24(1):135-143.

doi:10.1007/s12253-017-0227-1

18. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2003;66(3):253-262.
19. Bensadoun R-J, Durand J-P, Di Palma M, Scotté F, Mayeur D. Prise en charge préventive et curative des mucites du tractus digestif (mucites buccopharyngées, œsogastro-intestinales et anorectales). *Oncologie*. 2011;13(12):825-832. doi:10.1007/s10269-011-2095-8
20. Van Der Schueren E, Van Den Bogaert W, Vanuytsel L, Van Limbergen E. Radiotherapy by multiple fractions per day (mfd) in head and neck cancer: Acute reactions of skin and mucosa. *Int J Radiat Oncol*. 1990;19(2):301-311. doi:10.1016/0360-3016(90)90538-U
21. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(2):154-161.
22. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer*. 1999;85(10):2103-2113.
23. Dibble SL, Shiba G, MacPhail L, Dodd MJ. MacDibbs Mouth Assessment. A new tool to evaluate mucositis in the radiation therapy patient. *Cancer Pract*. 1996;4(3):135-140.
24. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(4):393-401. doi:10.1038/sj.bmt.1705250
25. Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, et al. Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient-reported outcomes questionnaire. *Cancer*. 2007;109(9):1914-1922. doi:10.1002/cncr.22620
26. Epstein JB, Wilkie DJ, Fischer DJ, Kim Y-O, Villines D. Neuropathic and nociceptive pain in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol*. 2009;1:26. doi:10.1186/1758-3284-1-26
27. Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, Quigley C. Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale. *J R Soc Med*. 2003;96(8):379-383.
28. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113(10):2704-2713. doi:10.1002/cncr.23898
29. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):1110-1120. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.01.053
30. Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol*. 2007;5(9 Suppl 4):13-21.
31. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy: MASCC/ISOO Mucositis Guidelines. *Cancer*. 2014;120(10):1453-1461. doi:10.1002/cncr.28592
32. AFSOS. Mucites et candidoses. *Oncologie*. 2011;13(7):429-436.
33. Zahn KL, Wong G, Bedrick EJ, Poston DG, Schroeder TM, Bauman JE. Relationship of protein and calorie intake to the severity of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiation therapy. *Head Neck*. 2012;34(5):655-662. doi:10.1002/hed.21795
34. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, et al. Radiation-Induced Mucositis: A

- Randomized Clinical Trial of Micronized Sucralfate Versus Salt & Soda Mouthwashes: ORIGINAL ARTICLE. *Cancer Invest.* 2003;21(1):21-33. doi:10.1081/CNV-120016400
35. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J, et al. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2018;26(3):879-886. doi:10.1007/s00520-017-3904-4
 36. De Sanctis V, Belgioia L, Cante D, et al. *Lactobacillus brevis* CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Tumors: A Multicentric Randomized Study. *Anticancer Res.* 2019;39(4):1935-1942. doi:10.21873/anticancer.13303
 37. Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. *Adv Skin Wound Care.* 2012;25(1):23-28. doi:10.1097/01.ASW.0000410687.14363.a3
 38. Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol.* 2009;123(2):223-228. doi:10.1017/S0022215108002478
 39. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *The Laryngoscope.* 2015;125(9):2085-2092. doi:10.1002/lary.25233
 40. Xu J-L, Xia R, Sun Z-H, et al. Effects of honey use on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(12):1618-1625. doi:10.1016/j.ijom.2016.04.023
 41. Co JL, Mejia MBA, Que JC, Dizon JMR. Effectiveness of honey on radiation-induced oral mucositis, time to mucositis, weight loss, and treatment interruptions among patients with head and neck malignancies: A meta-analysis and systematic review of literature. *Head Neck.* 2016;38(7):1119-1128. doi:10.1002/hed.24431
 42. Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis. A Preliminary study. *Support Care Cancer.* 2003;11(4):242-248. doi:10.1007/s00520-003-0443-y
 43. Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(12):1181-1185. doi:10.1016/j.ijom.2010.05.014
 44. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(3):221-226. doi:10.1016/j.bjoms.2011.03.005
 45. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2014;22(3):751-761. doi:10.1007/s00520-013-2031-0
 46. Balaji N, Jayachandran S. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. *Indian J Palliat Care.* 2012;18(3):190. doi:10.4103/0973-1075.105689
 47. Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Cavanagh HM, Shillington D. Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: A randomized, placebo controlled feasibility study. *Eur J Oncol Nurs.* 2009;13(2):87-93. doi:10.1016/j.ejon.2009.01.002
 48. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(3):40-47.
 49. Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. *J Indian Med Assoc.* 2012;110(7):453-456.

50. Yang C, Gong G, Jin E, et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2019;89:80-87. doi:10.1016/j.ijnurstu.2018.08.007
51. Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, et al. The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;34:89-97. doi:10.1016/j.ejon.2018.04.003
52. Bogdanov S. Propolis: composition, health, medicine: a review. Bee product science Publishing Bee-hexagonWeb. Published online 2017. [http:// www.bee-hexagon.net/files/file/fileE/Health/PropolisBookReview.pdf](http://www.bee-hexagon.net/files/file/fileE/Health/PropolisBookReview.pdf)
53. Izzi V, Masuelli L, Tresoldi I, et al. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks. *Front Biosci Landmark Ed*. 2012;17:2396-2418.
54. Kuo C-C, Wang R-H, Wang H-H, Li C-H. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2018;26(12):4001-4009. doi:10.1007/s00520-018-4344-5
55. Javadzadeh Bolouri A, Pakfetrat A, Tonkaboni A, et al. Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Iran J Cancer Prev*. 2015;8(5). doi:10.17795/ijcp-4019
56. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci*. 2011;14(4):308-317.
57. Elyasi S, Hosseini S, Niazi Moghadam MR, Aledavood SA, Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res PTR*. 2016;30(11):1879-1885. doi:10.1002/ptr.5704
58. K. Chandran P, Kuttan R. Effect of Calendula officinalis Flower Extract on Acute Phase Proteins, Antioxidant Defense Mechanism and Granuloma Formation During Thermal Burns. *J Clin Biochem Nutr*. 2008;43(2):58-64. doi:10.3164/jcbn.2008043
59. Babae N, Moslemi D, Khalilpour M, et al. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *Daru J Fac Pharm Tehran Univ Med Sci*. 2013;21(1):18. doi:10.1186/2008-2231-21-18
60. Hamman J. Composition and Applications of Aloe vera Leaf Gel. *Molecules*. 2008;13(8):1599-1616. doi:10.3390/molecules13081599
61. Puataweepong, Mantana Dhanachaia, Somjai Dangpraserta, Chomporn sithatania, Thiti Sawangsilpa, Laddawan Narkwonga, Parmorn Puttikarana, Tanin Intragumtornchaib, aDepartment of Radiology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400; bDepartment of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand. The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomed*. 2009;3(4):375-382.
62. Sahebjamee. Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzylamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2014;13(4):309-315. doi:10.3290/j.ohpd.a33091
63. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sci*. 2006;78(18):2081-2087. doi:10.1016/j.lfs.2005.12.007
64. Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A, et al. Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent*.

2019;39(2):166-172. doi:10.1111/scd.12358

65. Ebrahimzadeh H, Yamini Y, Sefidkon F, Chaloosi M, Pourmortazavi SM. Chemical composition of the essential oil and supercritical CO₂ extracts of *Zataria multiflora* Boiss. *Food Chem.* 2003;83(3):357-361. doi:10.1016/S0308-8146(03)00096-7
66. Hosseinimehr SJ, Mahmoudzadeh A, Ahmadi A, Ashrafi SA, Shafaghati N, Hedayati N. The Radioprotective Effect of *Zataria multiflora* Against Genotoxicity Induced by γ Irradiation in Human Blood Lymphocytes. *Cancer Biother Radiopharm.* 2011;26(3):325-329. doi:10.1089/cbr.2010.0896
67. Aghamohammadi A, Moslemi D, Akbari J, et al. The effectiveness of *Zataria* extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(6):2263-2272. doi:10.1007/s00784-017-2324-7
68. Demir Doğan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. *J Altern Complement Med.* 2017;23(12):971-979. doi:10.1089/acm.2016.0425
69. Li Z, Geng Y-N, Jiang J-D, Kong W-J. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Berberine in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:1-12. doi:10.1155/2014/289264
70. Jiang X-W, Zhang Y, Zhu Y-L, et al. Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(2):212-217. doi:10.1016/j.oooo.2012.09.009
71. Zheng B, Zhu X, Liu M, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Shuanghua Baihe Tablets to Prevent Oral Mucositis in Patients With Nasopharyngeal Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(2):418-426. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.10.013
72. Liu J-S, Wei X-D, Lu Z-B, et al. Liang-Ge-San, a classic traditional Chinese medicine formula, protects against lipopolysaccharide-induced inflammation through cholinergic anti-inflammatory pathway. *Oncotarget.* 2016;7(16):21222-21234. doi:10.18632/oncotarget.8452
73. Wang C, Wang P, Ouyang H, et al. Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Treatment and Prophylaxis of Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Receiving Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(2):444-450. doi:10.1177/1534735417725578
74. Ertekin MV, Koç M, Karslıoğlu I, Sezen O, Taysi S, Bakan N. The effects of oral zinc sulphate during radiotherapy on anti-oxidant enzyme activities in patients with head and neck cancer: a prospective, randomised, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract.* 2004;58(7):662-668.
75. Lin L-C, Que J, Lin L-K, Lin F-C. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: A double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol.* 2006;65(3):745-750. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.01.015
76. Lin Y-S, Lin L-C, Lin S-W, Chang C-P. Discrepancy of the Effects of Zinc Supplementation on the Prevention of Radiotherapy-Induced Mucositis Between Patients With Nasopharyngeal Carcinoma and Those With Oral Cancers: Subgroup Analysis of a Double-Blind, Randomized Study. *Nutr Cancer.* 2010;62(5):682-691. doi:10.1080/01635581003605532
77. Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2010;127(8):1984-1990. doi:10.1002/ijc.25200
78. Dajani EZ, Klamut MJ. Novel therapeutic approaches to gastric and duodenal ulcers:

an update. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9(7):1537-1544.

doi:10.1517/13543784.9.7.1537

79. Klebanov GI, Teselkin YuO null, Babenkova IV, et al. Effect of carnosine and its components on free-radical reactions. *Membr Cell Biol*. 1998;12(1):89-99.
80. Shuai T, Tian X, Shi B, et al. Prophylaxis With Oral Zinc Sulfate Against Radiation Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Front Oncol*. 2019;9:165. doi:10.3389/fonc.2019.00165
81. Ertekin MV, Koç M, Karslıoğlu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol*. 2004;58(1):167-174. doi:10.1016/S0360-3016(03)01562-1
82. Gorgu SZ. The effect of zinc sulphate in the prevention of radiation induced oral mucositis in patents with head and neck cancer. *Int J Radiat Res*. 2013;11:111-116.
83. Mosalaei A NH Ahmadloo N, et al. Effect of oral zinc sulphate in prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis during and after radiotherapy in patients with head and neck cancers. *Middle East J Cancer*. 2010;(1):69-76.
84. Moslemi D. Oral zinc sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Res*. 2014;12:235-242.
85. Lambrecht M, Mercier C, Geussens Y, Nuyts S. The effect of a supersaturated calcium phosphate mouth rinse on the development of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation: A single-center, randomized, prospective study of a calcium phosphate mouth rinse + standard of care versus standard of care. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2663-2670. doi:10.1007/s00520-013-1829-0
86. Kiprian D, Jarzabski A, Kawecki A. Evaluation of efficacy of Caphosol in prevention and alleviation of acute side effects in patients treated with radiotherapy for head and neck cancers. *Współczesna Onkol*. 2016;5:389-393. doi:10.5114/wo.2016.64600
87. Wong KH, Kuciejewska A, Sharabiani MTA, et al. A randomised controlled trial of Caphosol mouthwash in management of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2017;122(2):207-211. doi:10.1016/j.radonc.2016.06.015
88. Riccia DD, Bizzini F, Perilli M, et al. Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis*. 2007;13(4):376-385. doi:10.1111/j.1601-0825.2006.01291.x
89. Sharma A, Rath GK, Chaudhary SP, Thakar A, Mohanti BK, Bahadur S. *Lactobacillus brevis* CD2 lozenges reduce radiation- and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer*. 2012;48(6):875-881. doi:10.1016/j.ejca.2011.06.010
90. Desser L, Holomanova D, Zavadova E, Pavelka K, Mohr T, Herbacek I. Oral therapy with proteolytic enzymes decreases excessive TGF- β levels in human blood. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;47(0):S10-S15. doi:10.1007/s002800170003
91. Koberg W. [Prophylaxis and treatment of postoperative and posttraumatic edema in the jaw and face region]. *Zentralbl Chir*. 1968;93(10):381-387.
92. McCue FC, Webster TM, Gieck J. Clinical effects of proteolytic enzymes after reconstructive hand surgery. A double-blind evaluation of oral trypsin-chymotrypsin. *Int Surg*. 1972;57(6):479-482.
93. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R, et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;47 Suppl:S23-28. doi:10.1007/s002800170005
94. Dörr W, Herrmann T, on Behalf of the Study Group. Efficacy of Wobe-Mugos® E for

- Reduction of Oral Mucositis after Radiotherapy: Results of a Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Triple-Blind Phase III Multicenter Study. *Strahlenther Onkol.* 2007;183(3):121-127. doi:10.1007/s00066-007-1634-0
95. Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RAB. Low-Level Laser Therapy in Acute Pain: A Systematic Review of Possible Mechanisms of Action and Clinical Effects in Randomized Placebo-Controlled Trials. *Photomed Laser Surg.* 2006;24(2):158-168. doi:10.1089/pho.2006.24.158
96. Silveira PCL, Streck EL, Pinho RA. Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in wound healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2007;86(3):279-282. doi:10.1016/j.jphotobiol.2006.10.002
97. Medrado ARAP, Pugliese LS, Reis SRA, Andrade ZA. Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2003;32(3):239-244. doi:10.1002/lsm.10126
98. Mafra de Lima F, Costa MS, Albertini R, Silva JA, Aimbire F. Low level laser therapy (LLLT): Attenuation of cholinergic hyperreactivity, β_2 -adrenergic hyporesponsiveness and TNF- α mRNA expression in rat bronchi segments in *E. coli* lipopolysaccharide-induced airway inflammation by a NF- κ B dependent mechanism. *Lasers Surg Med.* 2009;41(1):68-74. doi:10.1002/lsm.20735
99. Correa F, Martins RABL, Correa JC, Iversen VV, Joenson J, Bjordal JM. Low-Level Laser Therapy (GaAs $\lambda = 904$ nm) Reduces Inflammatory Cell Migration in Mice with Lipopolysaccharide-Induced Peritonitis. *Photomed Laser Surg.* 2007;25(4):245-249. doi:10.1089/pho.2007.2079
100. LimW L. The anti-inflammatory mechanism of 635 nm light-emitting- diode irradiation compared with existing COX inhibitors. *Lasers Surg Med.* 2007;39:614-621.
101. Mizutani K, Musya Y, Wakae K, et al. A Clinical Study on Serum Prostaglandin E₂ with Low-Level Laser Therapy. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(6):537-539. doi:10.1089/pho.2004.22.537
102. Bjordal JM, Bensadoun R-J, Tunèr J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2011;19(8):1069-1077. doi:10.1007/s00520-011-1202-0
103. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Médica Bras.* 2013;59(5):467-474. doi:10.1016/j.ramb.2013.08.003
104. Anschau F, Webster J, Capra MEZ, de Azeredo da Silva ALF, Stein AT. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2019;34(6):1053-1062. doi:10.1007/s10103-019-02722-7
105. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 1999;7(4):244-252.
106. Maiya GA, Sagar M, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res.* 2006;124(4):399.
107. Kuhn A, Vacaro G, Almeida D, et al. Low-level Infrared Laser Therapy for Chemo-or Radiotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized, Placebo-controlled Study. *J Oral Laser Appl.* 2007;7(3).
108. Kuhn A, Heinzmann G, da Silva CA, et al. Low-level Infrared Laser Therapy to Prevent Radiotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized Placebo-controlled Study. *J Oral Laser Appl.* 2008;8(4).

109. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer*. 2008;16(12):1381-1387. doi:10.1007/s00520-008-0439-8
110. Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G, et al. Oral Mucositis Prevention By Low-Level Laser Therapy in Head-and-Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: A Phase III Randomized Study. *Int J Radiat Oncol*. 2012;82(1):270-275. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.10.012
111. Legouté F, Bensadoun R-J, Seegers V, et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):83. doi:10.1186/s13014-019-1292-2
112. Berger AM, Eilers J. Factors influencing oral cavity status during high-dose antineoplastic therapy: a secondary data analysis. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25(9):1623-1626.
113. Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(2):343-352.
114. Stokman MA, Spijkervet FKL, Burlage FR, et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2003;88(7):1012-1016. doi:10.1038/sj.bjc.6600824
115. El-Sayed S, Nabid A, Shelley W, et al. Prophylaxis of Radiation-Associated Mucositis in Conventionally Treated Patients With Head and Neck Cancer: A Double-Blind, Phase III, Randomized, Controlled Trial Evaluating the Clinical Efficacy of an Antimicrobial Lozenge Using a Validated Mucositis Scoring System. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):3956-3963. doi:10.1200/JCO.2002.05.046
116. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, et al. Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol*. 1999;37(12):3896-3900.
117. Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol*. 1980;25(1):1-10.
118. Samaranayake LP MT. Oral candidosis. *Wright Lond*. Published online 1990:7.
119. Nicolatou-Galitis O, Velegriaki A, Sotiropoulou-Lontou A, et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2006;14(1):44-51. doi:10.1007/s00520-005-0835-2
120. Corvò R, Amichetti M, Ascarelli A, et al. Effects of fluconazole in the prophylaxis of oropharyngeal candidiasis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumour: results from a double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17(3):270-277. doi:10.1111/j.1365-2354.2007.00855.x
121. Mukesh. Scientific Programme – Proffered Papers. *Eur J Cancer*. 2013;49:S759-S892. doi:10.1016/S0959-8049(13)70065-0
122. Kanagalingam J, Chopra A, Hong MH, Ibrahim W, Villalon A, Lin J-C. Povidone-iodine for the management of oral mucositis during cancer therapy. *Oncol Rev*. 2017;11(2). doi:10.4081/oncol.2017.341
123. König B, Reimer K, Fleischer W, König W. Effects of Betaisodona® on Parameters of Host Defense. *Dermatology*. 1997;195(2):42-48. doi:10.1159/000246029
124. Madan. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: A randomized control trial. *J Cancer Res Ther*. 4(1).
125. Bellm L, Giles FJ, Redman R, Yazji S. Iseganan HCl: a novel antimicrobial agent.

- Expert Opin Investig Drugs*. 2002;11(8):1161-1170. doi:10.1517/13543784.11.8.1161
126. Trotti A, Garden A, Warde P, et al. A multinational, randomized phase iii trial of iseganan hcl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. *Int J Radiat Oncol*. 2004;58(3):674-681. doi:10.1016/S0360-3016(03)01627-4
127. Anushree B, Fawaz MA, Narahari R, Shahela T, Syed A. Comparison of Antimicrobial Efficacy of Triclosan- Containing, Herbal and Homeopathy Toothpastes- An Invitro Study. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015;9(10):DC05-08. doi:10.7860/JCDR/2015/11984.6626
128. Satheeshkumar P, Chamba M, Balan A, Sreelatha K, Bhatathiri V, Bose T. Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(4):466. doi:10.4103/0973-1482.77109
129. McGaw WT, Belch A. Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60(3):275-280.
130. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):147-179.
131. Jenkins TC, Knepper BC, McCollister BD, et al. Failure of outpatient antibiotics among patients hospitalized for acute bacterial skin infections: What is the clinical relevance? *Am J Emerg Med*. 2016;34(6):957-962. doi:10.1016/j.ajem.2016.02.013
132. Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2017;46(9):680-688. doi:10.1111/jop.12549
133. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(2):154-161.
134. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy-and radiotherapy-induced stomatitis: A randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69(3):331-338. doi:10.1016/0030-4220(90)90295-4
135. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2630-2633. doi:10.1200/JCO.1994.12.12.2630
136. Etiz D, Erkal HS, Serin M, et al. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncol*. 2000;36(1):116-120.
137. Emami. The role of sucralfate oral suspension in prevention of radiation induced mucositis. *J Res Med Sci*. Published online November 2008.
138. Kuk JS, Parpia S, Sagar SM, et al. A randomized phase III trial of magic mouthwash and sucralfate versus benzydamine hydrochloride for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):5521-5521. doi:10.1200/jco.2011.29.15_suppl.5521
139. Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol*. 2002;54(2):479-485. doi:10.1016/S0360-3016(02)02935-8
140. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9 Suppl):5S-13S.
141. Chaitanya B, Pai KM, Yathiraj PH, Fernandes D, Chhapparwal Y. Rebamipide gargle in preventive management of chemo-radiotherapy induced oral mucositis. *Oral Oncol*.

2017;72:179-182. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.07.024

142. Allison RR, Ambrad AA, Arshoun Y, et al. Multi-institutional, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of a mucoadhesive hydrogel (MuGard) in mitigating oral mucositis symptoms in patients being treated with chemoradiation therapy for cancers of the head and neck. *Cancer*. 2014;120(9):1433-1440. doi:10.1002/cncr.28553

143. Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, et al. A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(1):9-13.

144. Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol*. 2006;4(5):252-258.

145. Hanson WR, Zhen W, Geng L, Hunter N, Milas L. The Prostaglandin E 1 Analog, Misoprostol, a Normal Tissue Protector, Does Not Protect Four Murine Tumors In Vivo from Radiation Injury. *Radiat Res*. 1995;142(3):281. doi:10.2307/3579137

146. Veness M, Foroudi F, Gebiski V, et al. Use of topical misoprostol to reduce radiation-induced mucositis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Australas Radiol*. 2006;50(5):468-474. doi:10.1111/j.1440-1673.2006.01628.x

147. Benzydamine. <https://www.vidal.fr/substances/15543/benzydamine/>

148. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001;92(4):875-885.

149. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009;18(2):174-178. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x

150. Hadjieva T, Cavallin-Ståhl E, Linden M, Tiberg F. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2014;22(6):1557-1562. doi:10.1007/s00520-014-2117-3

151. Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddam S, Taslimi F, Amiran A, Ameri A. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial: Benzydamine in management of oral mucositis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2015;11(1):22-27. doi:10.1111/ajco.12288

152. Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, et al. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1439-1443. doi:10.1007/s00520-016-3548-9

153. Lalla RV, Choquette LE, Curley KF, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of celecoxib for oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2014;50(11):1098-1103. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.001

154. Valencia J, Velilla C, Urpegui A, et al. The Efficacy of Orgotein in the Treatment of Acute Toxicity Due to Radiotherapy on Head and Neck Tumors. *Tumori J*. 2002;88(5):385-389. doi:10.1177/030089160208800507

155. Datta P, Bhattacharyy D. Aqueous Extract of Human Placenta. In: Zheng J, ed. *Recent Advances in Research on the Human Placenta*. InTech; 2012. doi:10.5772/31669

156. Kaushal V, Verma K, Manocha S, Hooda HS, Das BP. Clinical evaluation of human placental extract (placentrex) in radiation-induced oral mucositis. *Int J Tissue React*. 2001;23(3):105-110.

157. Kondaveeti SS, C V D, John C, M M, S R. Therapeutic Benefit of Placentrex in the

- Management of Acute Chemo Radiation Induced Mucositis in Oral Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2018;19(11):3099-3103. doi:10.31557/APJCP.2018.19.11.3099
158. Cerchiatti LCA, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma: Topical Morphine for Mucositis-Associated Pain. *Cancer*. 2002;95(10):2230-2236. doi:10.1002/cncr.10938
159. Majdaeen M, Babaei M, Rahimi A. Sodium Bicarbonate Containing Mouthwash for Preventing Radiotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Rep Radiother Oncol*. 2015;2(2). doi:10.17795/rro-3721
160. Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL, et al. Effect of Doxepin Mouthwash or Diphenhydramine-Lidocaine-Antacid Mouthwash vs Placebo on Radiotherapy-Related Oral Mucositis Pain: The Alliance A221304 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1481. doi:10.1001/jama.2019.3504
161. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026-2046. doi:10.1002/cncr.20163
162. Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, Andersen J. Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2001;40(6):745-750.
163. Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault CG, et al. Effect of Topical Morphine (Mouthwash) on Oral Pain Due to Chemotherapy- and/or Radiotherapy-Induced Mucositis: A Randomized Double-Blinded Study. *J Palliat Med*. 2010;13(2):125-128. doi:10.1089/jpm.2009.0195
164. He Z-Y, Zhou J, Wu S-G, et al. Transdermal fentanyl for pain due to chemoradiotherapy-induced oral mucositis in nasopharyngeal cancer patients: evaluating efficacy, safety, and improvement in quality of life. *Drug Des Devel Ther*. Published online May 2014:497. doi:10.2147/DDDT.S60187
165. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, Chalian A, Both S, Quon H. Gabapentin for the treatment of pain related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Head Neck*. Published online 2009:NA-NA. doi:10.1002/hed.21165
166. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer*. 2010;116(17):4206-4213. doi:10.1002/cncr.25274
167. Raval R, Richardson M, Kumar R, Mills N, Katulis L, Quon H. Gabapentin Therapy for Prevention and Management of the Pain Syndrome in Oropharyngeal Carcinoma Patients Treated With Radiation: A Retrospective Study. *Int J Radiat Oncol*. 2012;84(3):S651. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.1739
168. Kataoka T, Kiyota N, Shimada T, et al. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(6):677-684. doi:10.1016/j.anl.2016.02.012
169. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain*. 2003;103(1-2):49-55.
170. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, Epstein MS. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol*. 2001;37(8):632-637.
171. Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin Rinse Versus Placebo in the Treatment of Acute Oral Mucositis Pain in Patients Receiving Head and Neck Radiotherapy With or Without Chemotherapy: A Phase III, Randomized, Double-Blind Trial (NCCTG-N09C6

- [Alliance]). *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1571-1577. doi:10.1200/JCO.2013.53.2630
172. Gu J, Zhu S, Li X, Wu H, Li Y, Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(5):e95968. doi:10.1371/journal.pone.0095968
173. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: A double-blind randomized trial. *Head Neck*. 2004;26(4):313-321. doi:10.1002/hed.10382
174. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine*. 2005;27(2):119-130. doi:10.1385/endo:27:2:119
175. Onsen K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, et al. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. 2017;23(12):957-963. doi:10.1089/acm.2017.0081
176. Elsabagh H, Moussa E, Am S, Elsaka RO, Abdelrahman H. Efficacy of Melatonin in prevention of radiation induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. Published online December 23, 2019:odi.13265. doi:10.1111/odi.13265
177. Neu J, DeMarco V, Li N. Glutamine: clinical applications and mechanisms of action: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002;5(1):69-75. doi:10.1097/00075197-200201000-00013
178. Wischmeyer PE. Clinical Applications of Glutamine: Past, Present, and Future. *Nutr Clin Pract*. 2003;18(5):377-385. doi:10.1177/0115426503018005377
179. Leung HWC, Chan ALF. Glutamine in Alleviation of Radiation-Induced Severe Oral Mucositis: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2016;68(5):734-742. doi:10.1080/01635581.2016.1159700
180. Pattanayak L, Panda N, Dash MK, Mohanty S, Samantaray S. Management of Chemoradiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancers With Oral Glutamine. *J Glob Oncol*. 2016;2(4):200-206. doi:10.1200/JGO.2015.000786
181. Lopez-Vaquero D, Gutierrez-Bayard L, Rodriguez-Ruiz J-A, Saldaña-Valderas M, Infante-Cossio P. Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(6):931-936. doi:10.3892/mco.2017.1238
182. Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. *Nutr Hosp*. 2018;35(2):428-433. doi:10.20960/nh.1467
183. Diwan. Assessing Role of Oral Glutamine Supplementation in Radiation Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancers. *Ann Int Med Dent Res*. 2018;4(2).
184. Huang C-J, Huang M-Y, Fang P-T, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(3):606-614. doi:10.1093/ajcn/nqy329
185. Barth G, Graebner HF, Lotz H. The treatment of lethal radiation damage with Actihaemyl in animal experiments. *Strahlenther Arch Klin Exp Radiol*. 1969;138:714-723.
186. Wu S-X, Cui T-T, Zhao C, et al. A prospective, randomized, multi-center trial to investigate Actovegin in prevention and treatment of acute oral mucositis caused by chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. 2010;97(1):113-118. doi:10.1016/j.radonc.2010.08.003
187. Masucci G. New clinical applications of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 1996;13(3):149-154.
188. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-

- induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):525-534. doi:10.1016/s0360-3016(99)00452-6
189. Sprinzl GM, Galvan O, de Vries A, et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer*. 2001;37(16):2003-2009. doi:10.1016/S0959-8049(01)00170-8
190. Masucci G, Broman P, Kelly C, et al. Therapeutic Efficacy by Recombinant Human Granulocyte/ Monocyte-Colony Stimulating Factor on Mucositis Occurring in Patients with Oral and Oropharynx Tumors Treated with Curative Radiotherapy: <I>A Multicenter Open Randomized Phase III Study. *Med Oncol*. 2005;22(3):247-256. doi:10.1385/MO:22:3:247
191. Ryu JK, Swann S, LeVeque F, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: A double-blind placebo-controlled prospective Phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. *Int J Radiat Oncol*. 2007;67(3):643-650. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.09.043
192. Henke M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(20):2815-2820. doi:10.1200/JCO.2010.32.4103
193. Le Q-T, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(20):2808-2814. doi:10.1200/JCO.2010.32.4095
194. Verrone JR, Alves F de A, Prado JD, et al. Impact of intraoral stent on the side effects of radiotherapy for oral cancer. *Head Neck*. 2013;35(7):E213-E217. doi:10.1002/hed.23028
195. Verrone JR, Alves FA, Prado JD, et al. Benefits of an intraoral stent in decreasing the irradiation dose to oral healthy tissue: dosimetric and clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;118(5):573-578. doi:10.1016/j.oooo.2014.08.008
196. Feng Z, Wang P, Gong L, et al. Construction and clinical evaluation of a new customized bite block used in radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer/Radiothérapie*. 2019;23(2):125-131. doi:10.1016/j.canrad.2018.05.005
197. Daouphars M. Prise en charge des mucites. *Onko+*. 2011;3(22):94-112.
198. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Oral Health Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online April 13, 2011. doi:10.1002/14651858.CD000978.pub5
199. Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;138:14-23. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.03.009
200. For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), Saunders DP, Epstein JB, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3191-3207. doi:10.1007/s00520-013-1871-y
201. Rahn R, Adamietz IA, Boettcher H-D, Schaefer V, Reimer K, Fleischer W. Povidone-Iodine to Prevent Mucositis in Patients during Antineoplastic Radiochemotherapy. *Dermatology*. 1997;195(2):57-61. doi:10.1159/000246032
202. Yang H, Wang W, Romano KA, et al. A common antimicrobial additive increases colonic inflammation and colitis-associated colon tumorigenesis in mice. *Sci Transl Med*. 2018;10(443):eaan4116. doi:10.1126/scitranslmed.aan4116

203. For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), Nicolatou-Galitis O, Sarri T, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3179-3189. doi:10.1007/s00520-013-1847-y
204. For The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), Nicolatou-Galitis O, Sarri T, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):357-364. doi:10.1007/s00520-012-1613-6

Vu, le Président du Jury,



Monsieur le Professeur Pierre Corre

Vu, le Directeur de Thèse,



Madame le Docteur Mélanie DORE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : GUILLEMIN

PRENOM : Maxime

Titre de Thèse : Prévention et prise en charge des mucites orales radio-induites : revue systématique de littérature

RESUME

La radiothérapie externe est l'une des principales options thérapeutiques dans la prise en charge des cancers des voies aériennes et digestives supérieures.

Malgré l'amélioration des techniques en radiothérapie, et notamment l'utilisation de la modulation d'intensité, celle-ci est pourvoyeuse d'effets secondaires tels que la mucite orale. De multiples pistes sont explorées afin d'améliorer la prévention et la prise en charge des mucites orales induites par la radiothérapie externe.

A travers une revue systématique de littérature des années 2000 à 2020, et en se basant sur les recommandations du comité MASCC/ISOO, nous avons proposé certains ajustements et émis de nouvelles hypothèses.

MOTS-CLES

MUCITE ORALE – ORAL MUCOSITIS
RADIOTHERAPIE – RADIO THERAPY