

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

-----

TRAITEMENT PAR LE LASER DE BASSE ENERGIE  
DES MUCITES ORALES RADIO OU CHIMIO INDUITES :  
ANALYSE DE LA LITTERATURE.

Année : 2011

N°:

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

*présentée*

*et soutenue publiquement par*

**Lauranne GIROFLIER**

Née le 28 Mai 1985

*Le 11 Octobre 2011 devant le jury ci-dessous*

Président    Monsieur le Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseur    Monsieur le Professeur René-jean BENSADOUN

Assesseur    Monsieur le Docteur Christophe MARGOTTIN

Directrice de Thèse : Mademoiselle le Docteur Elisabeth ROY

Co-directrice : Mademoiselle Emmanuelle LEROUXEL

# Table des matières

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | INTRODUCTION .....                                  | 4  |
| II.  | GENERALITES .....                                   | 5  |
| A.   | LE CANCER .....                                     | 5  |
| B.   | PRINCIPES THERAPEUTIQUES .....                      | 7  |
| 1.   | Principe de la chimiothérapie.....                  | 7  |
| 2.   | Principe de la radiothérapie .....                  | 8  |
| 3.   | Radio-chimiothérapies concomitantes.....            | 11 |
| C.   | EFFETS DE LA CHIMIOETHERAPIE .....                  | 11 |
| D.   | EFFETS DE LA RADIOTHERAPIE .....                    | 13 |
| III. | LA MUCITE AIGUE.....                                | 14 |
| A.   | GENERALITES .....                                   | 14 |
| 1.   | Définition et classifications.....                  | 14 |
| 2.   | Épidémiologie.....                                  | 17 |
| 3.   | Étiologie et facteurs aggravants .....              | 18 |
| 4.   | Physiopathologie .....                              | 19 |
| 5.   | Signes cliniques et symptomatologie .....           | 20 |
| 6.   | Conséquences.....                                   | 21 |
| B.   | TRAITEMENT HABITUEL DES MUCITES.....                | 22 |
| C.   | UNE OPTION THERAPEUTIQUE À L'ESSAI : LE LASER ..... | 24 |
| IV.  | LES LASERS.....                                     | 25 |
| A.   | MECANISME PHYSIOLOGIQUE D'ACTION .....              | 25 |
| B.   | LES DISPOSITIFS D'EMISSION.....                     | 26 |
| V.   | ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE.....             | 31 |
| A.   | SOURCES.....  | 31 |
| B.   | ETUDES CLINIQUES.....                               | 31 |
| C.   | OBJECTIFS DES ETUDES.....                           | 35 |
| 1.   | Évaluer l'action thérapeutique .....                | 38 |
| 2.   | Évaluer la prévention d'apparition de mucite .....  | 39 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 3.   | Évaluer la diminution de douleur .....                | 39 |
| 4.   | Évaluer la gêne fonctionnelle .....                   | 40 |
| 5.   | Évaluer le laser ou le protocole efficace.....        | 40 |
| 6.   | Évaluer la faisabilité de l'application du laser..... | 40 |
| D.   | MATERIEL ET METHODE .....                             | 41 |
| 1.   | Critères d'inclusion et d'exclusion .....             | 41 |
| 2.   | Méthode des essais .....                              | 43 |
| E.   | RESULTATS.....  | 57 |
| 1.   | Les patients.....                                     | 57 |
| 2.   | Évaluation de l'action thérapeutique .....            | 59 |
| 3.   | Évaluation de l'action préventive .....               | 62 |
| 4.   | Évaluation de la diminution de douleur .....          | 65 |
| 5.   | Évaluation de la gêne fonctionnelle .....             | 69 |
| 6.   | Évaluation de protocoles lasers différents .....      | 70 |
| 7.   | Évaluation de la faisabilité.....                     | 70 |
| F.   | DISCUSSION .....                                      | 71 |
| 1.   | Qualité des études.....                               | 71 |
| 2.   | Biais de sélection .....                              | 71 |
| 3.   | Biais de mesure .....                                 | 72 |
| 4.   | Les utilisations du laser .....                       | 73 |
| 5.   | Discussion du résultat des études .....               | 76 |
| 6.   | Vers une meilleure compréhension.....                 | 87 |
| VI.  | ESSAI DU LASER AU CHRU POITIERS.....                  | 89 |
| A.   | ETUDE EN COURS.....                                   | 89 |
| B.   | MANIPULATION DU LASER .....                           | 90 |
| C.   | RESSENTI.....   | 96 |
| VII. | CONCLUSION .....                                      | 97 |
|      | REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....                     | 99 |

# I. INTRODUCTION

Les thérapies anti-cancéreuses ont de sévères effets secondaires dont la mucite orale fait partie.(16) Cette pathologie atteindra parfois la majeure partie des patients traités et aura des répercussions sur le bien-être des patients. La douleur, les plaies se formant au niveau buccal peuvent amener les thérapeutes à modifier le traitement anti-cancéreux initial, et à recourir aux analgésiques opioïdes qui sont un autre traitement médicamenteux lourd.(30)

Un traitement non pharmacologique de la mucite consiste actuellement à effectuer des bains de bouches spécifiques pluriquotidiens, mais cela n'empêche pas sa survenue et c'est plus souvent par médication que le problème se gère, avec plus ou moins d'efficacité.(44)

Une voie est ouverte depuis deux décennies sur le laser de basse énergie et sur son utilisation dans les processus de cicatrisation et anti-inflammatoires, apportant ainsi une réponse non-médicamenteuse au problème de la mucite. De plus en plus d'études cliniques paraissent sur ce sujet et l'objectif de ce travail a été de faire une étude de cette littérature pour d'évaluer les espoirs qui peuvent être placés dans cette technique et si elle peut-être un jour systématisée dans nos centres hospitaliers. Une dernière partie détaille l'expérience vécue au CHRU de Poitiers où une étude clinique a été mise en place.

## II. GENERALITES

### A. LE CANCER

Le cancer était autrefois décrit comme «une tumeur qui présente une masse centrale d'où rayonnent des veines gonflées ou des ramifications, comme des pattes». La similitude avec le crabe, l'animal, est qu'un fragment de chair arraché est reconstitué.(26) Cette vision du XVème siècle fait référence au cancer solide, mais il existe des formes variées de cancers, comme un groupe de maladies. Biologiquement, il survient par un dysfonctionnement: une mutation génétique. La cellule anormale n'est pas réparée et l'accumulation d'erreurs au cours des divisions est à l'origine du cancer. La cellule perd sa différenciation ou l'identité liée au tissu auquel elle appartenait et donc sa fonction première. Devenue cancéreuse, elle se met à se multiplier de façon anarchique, d'abord localement puis dans le tissu avoisinant, enfin à distance via les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques, où elle forme des métastases.

Il existe des gènes favorisant la prolifération cellulaire; ils deviennent «oncogènes» après mutation. De la même façon, il existe des gènes suppresseurs de tumeurs. De la cellule cancéreuse à la tumeur, l'angiogenèse crée les vaisseaux qui alimentent la néo-formation. Les métastases touchent d'abord les ganglions lymphatiques puis les autres organes.

Dans le cas des cancers hématopoïétiques, les cellules du sang, de la moelle osseuse ou les organes lymphoïdes sont affectés. Ce sont par exemple les lymphomes et les leucémies.

L'InVS (Institut de Veille Sanitaire) évalue à 320 000 nouveaux cas de cancers diagnostiqués en France en 2005 dont 180 000 chez les hommes et 140 000 chez les femmes.

Dans les pays développés, le cancer touche 1 à 2% des enfants: en France 2000 nouveaux cas sont détectés chaque année. Certains sont spécifiques à l'enfant, et la plupart des cancers de l'adulte n'existent pas chez l'enfant.(14)

L'étude du cancer de façon épidémiologique a permis de dénoncer l'action précoce de certains facteurs et l'action tardive d'autres facteurs. L'association de deux carcinogènes peut potentialiser le processus de cancérisation (association tabac-alcool pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures) ou au contraire, certaines associations sont reconnues pour retarder l'émergence du cancer (antioxydants pour les cancers des VADS). Des facteurs internes sont impliqués dans la survenue des cancers, parmi eux l'âge et l'hérédité.(24) Les causes des cancers ne sont pas déterminées de façon exhaustive mais on peut lister :

- le tabac (décès par cancer pour un fumeur sur deux)
- l'alcool
- cancers professionnels des industries de l'amiante, du benzène, des teintures, du bois
- les radiations ionisantes
- les médicaments (hormones, certains agents immunosuppresseurs)
- l'exposition solaire
- la pollution
- les virus et autres agents infectieux
- l'alimentation
- les facteurs génétiques

Pour 100 cancers guéris :

50,5% le sont par la chirurgie seule (forme localisée stade précoce)

27,5% par la radiothérapie seule

13,8% par chirurgie et radiothérapie

2,8% par la chimiothérapie (traitement systémique et général)

5,5% par la chimiothérapie et la chirurgie et/ou la radiothérapie (30)

La chimio et la radiothérapie sont dites néo-adjuvantes quand réalisées avant la chirurgie: elles diminuent notamment la taille de la tumeur afin d'en faciliter l'ablation. Les traitements adjuvants ou post-opératoires visent à éliminer les cellules cancéreuses qui seraient encore présentes.(24)

## **B. PRINCIPES THERAPEUTIQUES**

### **1. Principe de la chimiothérapie**

Par essence, l'agent antimétabolique utilisé en chimiothérapie est une molécule potentiellement toxique: c'est un agent étranger qui va grossièrement pénétrer la cellule, souvent sans agent de transport, et s'attaque aux éléments cellulaires de base (ADN, ARN, système enzymatique, production des acides nucléiques, cytosquelette). Son efficacité sur les cellules tumorales vient de leur hyperactivité comparée à des cellules saines (la division cellulaire souvent ciblée étant plus fréquente dans les cellules tumorales). Mais cela explique aussi la toxicité envers les cellules muqueuses ou hématopoïétiques dont les divisions sont rapides.

Les drogues anticancéreuses sont utilisées dans les stratégies thérapeutiques initiales: en traitement adjuvant, administrées en plus du traitement principal afin de diminuer le risque de récurrence métastatique ou en traitement néo-adjuvant : prétraitement, par exemple pour rendre opérables certaines tumeurs initialement avancées, conserver un organe ou limiter la mutilation chirurgicale.

Au stade métastatique la chimiothérapie contribue à la guérison de tumeurs germinales et des lymphomes. Elle améliore le pronostic de beaucoup d'autres tumeurs. Malgré la toxicité spécifique qu'elle engendre, elle améliore la qualité de vie du patient.

Les produits utilisés sont appelés cytostatiques et classés en plusieurs familles. Le groupe le plus important quantitativement est celui des agents alkylants dont la cible est l'ADN nucléaire. Une réaction irréversible lie cet agent aux brins de la double hélice et altère donc les données du code ce qui finira par être létal pour la cellule. Dans le cas des alkylants, la toxicité est, de façon prédominante, hématopoïétique. D'autres agents telles les oxazaphosphorines (cyclophosphamide, chlorambucil...) ont un spectre d'action très large. Des produits dits antimétabolites (5-fluoro-uracile, méthotrexate...), des agents intercalants, des inhibiteurs de la topo-isomérase et bien d'autres molécules sont utilisées, avec des efficacités plus ou moins ciblées et dans des indications précises, qu'il s'agisse de tumeurs solides ou liquides.

La monothérapie en chimiothérapie est rarement pratiquée (sauf situation palliative ou très spécifique). Le fait d'employer deux ou plusieurs produits va potentialiser l'effet escompté, mais les associations sont limitées par la toxicité et les interactions mal maîtrisées au-delà de quatre drogues.(16)

Le recours à la greffe de moelle hématopoïétique donne lieu à des protocoles de chimiothérapie intensifs appelés «conditionnement». Ils sont débutés sept jours avant la transplantation pour une durée de deux à cinq jours.

## **2. Principe de la radiothérapie**

On distingue la radiothérapie transcutanée qui agit par un appareil à 80 cm du patient et dont le rayonnement va traverser la peau, de la curiethérapie où un élément radioactif est inséré dans le volume tumoral ou à proximité de celui-ci.(9)



Séance de radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayonnements pour traiter en ciblant le volume tumoral, tout en essayant au maximum d'épargner les tissus sains et les organes à risque.(44) Dans l'idéal, le volume traité et le volume cible coïncident. Peuvent être irradiés la tumeur et ses prolongements macroscopiques et/ou un reliquat infraclinique résiduel. (9) Le début de traitement varie en fonction des localisations et des protocoles de traitement. Le fractionnement de la dose délivrée permet de limiter la toxicité envers les organes à risque. Une séance d'irradiation ne dure pas plus de quelques minutes.(44)

Les rayonnements les plus utilisés en radiothérapie externe sont les photons et les électrons produits par des accélérateurs linéaires de particules. Ils provoquent des ionisations notamment en arrachant des électrons aux atomes et aux molécules qu'ils traversent. Le principe veut que les cellules saines ont une aptitude à se réparer que n'ont pas les cellules cancéreuses. Les doses sont exprimées en grays :  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ joule absorbé dans une masse de } 1 \text{ kg}$ .

L'action directe est l'altération atomique et moléculaire de la cellule. L'action indirecte par réactions chimiques, aboutit à la création de radicaux libres qui vont interagir et léser d'autres molécules. La cible principale est l'ADN des chromosomes. Selon la nature des cellules, l'ADN altéré non répliquable engendrera plus ou moins précocement la mort différée de la cellule, ou déclenchera l'apoptose correspondant plus à une mort programmée. Le

protocole dépendra de la radio-sensibilité intrinsèque, du cycle cellulaire, de l'effet oxygène (hypoxie des cellules) et des facteurs temps.(29)

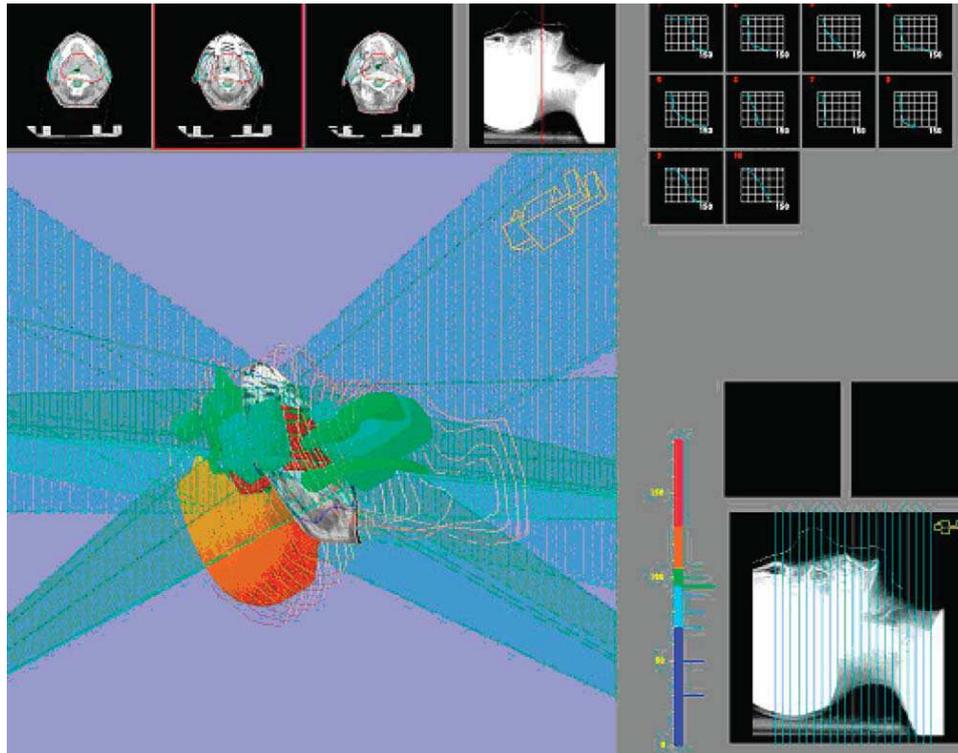
Le cas de la radiothérapie dite symptomatique ou palliative vise l'antalgie (métastases osseuses), la décompression (compression médullaire) ou l'hémostase (tumeurs ORL, digestives, gynécologiques).(44)

La curiethérapie utilise des sources radioactives implantées directement dans la zone à traiter. Les principales indications sont certains cancers ORL, gynécologiques, du sein et de la prostate. L'iridium ou le césium sous forme de billes ou de petits fils sont le plus souvent utilisés. Le patient est isolé durant le traitement.(28)

Les doses thérapeutiques de radiothérapie externe pour les épithéliomas de la tête et cou sont de 70 à 75 Gy. Les extensions infra-cliniques et les résidus de maladie après chirurgie sont traités dans un grand volume de 45 à 55 Gy. Les irradiations corporelles totales dans les leucémies essentiellement vont permettre une greffe hématopoïétique compatible. Les doses totales vont alors de 8 à 12 Gy.

En palliatif, la dose totale de 30Gy est employée.(9)

Les volumes tumoraux à traiter dans le cas des cancers solides de la tête et du cou sont définis à l'aide d'une ou plusieurs techniques d'imagerie: la tomодensitométrie reste la référence mais peut se compléter par la résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positons (TEP).(19)L'étalement et le fractionnement de la dose d'irradiation visent à cibler les différences de radiosensibilité entre la tumeur et les tissus sains.(20)



Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) d'un carcinome de l'oropharynx.  
Logiciel de dosimétrie inverse(12)

### 3. Radio-chimiothérapies concomitantes

Une radiothérapie locale ou loco-régionale sera parfois complémentaire d'une chirurgie et/ou parfois associée de façon continue ou non à un traitement systémique de type chimiothérapie, hormonothérapie ou encore de nouvelles thérapies ciblées.

Certaines molécules de chimiothérapie radiosensibilisent des tumeurs aux rayonnements.(29)

#### C. EFFETS DE LA CHIMIOThERAPIE

La description de la toxicité est multiple :

aigüe (concomitante),

chronique (dose cumulée-dépendante survenant à plus ou moins long terme)

générale (sur les muqueuses, nausées...)

spécifique (ciblée)

Des toxicités aigües, la toxicité hématologique centrale concerne pratiquement tous les cytotoxiques : la leuconéutropénie occasionne un risque infectieux vital. Des atteintes de la lignée lymphoïde ou de la lignée plaquettaire engendrent d'autres complications (risque hémorragique, anémique).

Les nausées et vomissements sont la toxicité la plus mal vécue par le patient (toxicité centrale et atteinte de la muqueuse digestive).

La stomatite est la localisation première et préférentielle de la toxicité muqueuse mais elle peut atteindre l'ensemble du tube digestif. Elle est souvent pérennisée par une infection fongique ou herpétique.

Une toxicité digestive est reconnue : motricité modifiée, diarrhées.

Sont également décrites des toxicités cardiaques, de type anaphylactique, vésicales, rénales, hépatiques... L'effet tératogène des drogues n'est pas compatible avec la grossesse, et une grossesse en cours doit être gérée avec les thérapeutes. La stérilité induite est généralement réversible. L'immunodéficience concomitante favorise les infections opportunistes.

La toxicité retardée telle l'alopecie est réversible. D'autres ne le sont pas : cardiaque, pulmonaire, neurologique, rénale dans certains cas et pour certains anticytotiques. Enfin certains alkylants augmentent le risque de second cancer.(16)

## **D. EFFETS DE LA RADIOTHERAPIE**

Dans les cas d'irradiation cervicofaciale la dose de tolérance ( $V_x < Y\%$  signifie que la dose  $x$  en gray ne doit pas être délivrée dans plus de  $Y\%$  du volume de l'organe à risque), peut être dépassée en fonction du rapport bénéfice-risque :

parotide controlatérale :  $V_{26} \leq 50\%$ , dose moyenne  $< 30$  Gy

articulation temporo-mandibulaire : dose maximale de 65 Gy

larynx : dose maximale de 20 Gy(27)

Des effets tardifs de la radiothérapie peuvent apparaître dans les 3 à 6 mois après la fin du traitement(44) voire jusqu'à 18 mois. Pour les effets immédiats, la conséquence muqueuse qu'est la mucite survient après 5 à 7 jours, pour une exposition entre 15 et 25 Gy.

Cependant dans les cas de curiethérapie des cancers ORL, une radiomucite tardive s'observe parfois.

De façon générale après radiothérapie, une fibrose des tissus mous s'installe progressivement de 6 mois à 5 ans et parfois de façon irréversible. La xérostomie peut être définitive à partir de 45 Gy. Des précautions doivent enfin être prises pour éviter l'ostéonécrose mandibulaire et plus rarement maxillaire,(44) ainsi que le délabrement dentaire (caries, dents d'ébène).(9) Ce type de conséquences délétères peut survenir à partir d'une irradiation cervico-faciale de 50 Gy.(22)

Chez l'enfant, les conséquences d'un traitement néoplasique sont à envisager avec la présence d'organes en formation (germes dentaires) ou en croissance (l'articulation temporomandibulaire notamment, les structures osseuses craniennes). En ce qui concerne l'irradiation corporelle totale, la dose totale est de 12 Gy ce qui n'occasionne pas de risque d'ostéoradionécrose, mais qui, combiné à la chimiothérapie aplasante, aboutira au développement de caries par xérosotomie et à la survenue de mucites.(22)

### **III. LA MUCITE AIGUE**

#### **A. GENERALITES**

##### **1. Définition et classifications**

La muqueuse buccale subit les effets des thérapies: on parle de chimiomucite ou de radiomucite pour décrire l'inflammation de la muqueuse occasionnée, se manifestant le plus souvent au niveau de la bouche et du tube digestif. Plusieurs termes sont donc employés, le terme général étant celui de stomatite érythémateuse dont la mucite est une des formes.

Il existe plusieurs classifications pour mesurer la sévérité de la mucite insistant sur le côté clinique (elles mettent en avant l'évolution de l'atteinte tissulaire) et/ou fonctionnel. Certaines sont plus utilisées que d'autres dans les essais internationaux. La compréhension de l'évolution des mucites a constitué une étape importante dans leur prise en charge.

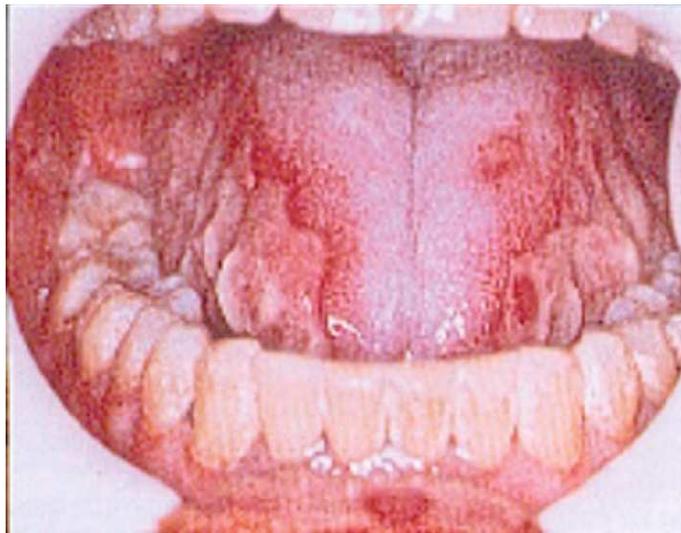
La classification du National Cancer Institute (NCI-Common Toxicity Criteria ou NCI-CTC) validée aussi par le RadioTherapy Oncology Group (RTOG) est une échelle de sévérité :

- Grade 0 : pas de mucite
- Grade 1 : érythème de la muqueuse
- Grade 2 : plaques pseudo-membraneuses < 1,5 cm et non confluentes
- Grade 3 : plaques pseudo-membraneuses confluentes > 1,5 cm
- Grade 4 : ulcération avec nécrose
- Grade 5 : décès en relation avec la toxicité

(12)

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé évalue, elle, plus la douleur liée à la mucite et la répercussion fonctionnelle pour le patient :

- Grade 0 : pas de mucite
- Grade 1 : érythème, sensation désagréable (douleur)
- Grade 2 : érythème, ulcères, alimentation solide possible
- Grade 3 : ulcères, alimentation liquide uniquement possible
- Grade 4 : alimentation per os impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire(12)



Mucite chimio-induite de grade 3 (OMS)(12).

L'OMI (Oral Mucositis Index) est subdivisée en deux échelles: OMI-A et OMI-B. Pour L'OMI-A, quand 75% d'un site buccal (comme le palais mou) est atteint d'érythème, d'œdème, d'ulcération ou d'atrophie, un grade correspondant est noté :

- 0 : aucun
- 1 : léger
- 2 : moyen
- 3 : sévère

La forme révisée OMI-B rend cette échelle plus précise :

0 : pas de changement

1 : tissu altéré <1cm<sup>2</sup>

2 : tissu altéré de 1 à 2cm<sup>2</sup>

3 : tissu altéré >2cm<sup>2</sup>.(10)

Une échelle exhaustive élaborée par Cowen et Tardieu donne un score de 0 à 3 concernant l'aspect de surface, la couleur et le degré de sécheresse des lèvres, de la gencive, de la muqueuse buccale et de la langue. Elle enregistre également la capacité de déglutition, la qualité de la salive, la normalité de la voix ainsi que la douleur toujours selon des scores allant de 0 à 3.(17)

L'OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale) tient compte des zones ulcérées ou pseudo-membraneuses :

0 : pas de lésion

1 : lésion <1cm<sup>2</sup>

2 : lésion entre 1 et 3cm<sup>2</sup>

3 : lésion >3cm<sup>2</sup>.

Elle est décrite comme simple et reproductible entre les évaluateurs.(45)

L'échelle du WCCNR (Western Consortium for Cancer Nursing Research) est graduée de 0 à 3:

| Grade      | 0    | 1            | 2        | 3           |
|------------|------|--------------|----------|-------------|
| Lésions    | sans | 1 à 4        | >4       | confluentes |
| Couleur    | rose | un peu rouge | rouge    | très rouge  |
| Saignement | sans | sans         | spontané | spontané    |

Enfin, l'échelle de Brown est un score définissant la sévérité de la mucite: de 13 à 18 la mucite est classée « modérée ». Elle peut être classée légère, modérée ou sévère suivant le cumul des scores relatant l'altération de 1 à 4 de :

-la langue

-les lèvres

-la muqueuse orale

-la déglutition

-les dents.(36)

L'échelle visuelle analogique est également utilisée et peut s'appliquer dans le cas des mucites car elle correspond à une notation subjective de la douleur par le patient. C'est une échelle graduée de 0 à 100mm côté soignant et un curseur positionnable côté patient allant de «pas de douleur» à «douleur maximale imaginable».

## **2. Épidémiologie**

Elle concerne 500 000 personnes annuellement dans le monde. En général, les enfants développeront plus cette affection, en raison du turn-over cellulaire plus rapide. De même, les pathologies hématologiques chez l'enfant et l'immunosuppression associée à leur traitement augmentera le risque d'apparition des mucites aiguës.(21)

De façon générale environ 40% des patients sous chimiothérapie développeront une mucite; 80% des patients recevant une greffe de moelle et 100% des patients traités par radiothérapie de la tête et du cou. (Berger et Kilroy 1997; Sonis et al. 1999)

### 3. Étiologie et facteurs aggravants

Dans le cas de la chimiothérapie, toxicité directe et indirecte via la neutropénie sont les déclencheurs. L'épithélium est aminci et la trame de soutien entre les cellules est détruite. Certains facteurs favorisent l'apparition des mucites comme la chimiothérapie associée à la greffe de moelle ou cordon. Les mucites apparaissent d'avantage dans le cas d'hémopathies malignes et chez l'enfant. Il existe également une susceptibilité individuelle du traitement pour chaque malade. (37)

La radiomucite est directement liée à la toxicité des rayonnements et indirectement à la xérostomie.(46) Les effets de la radiomucite aiguë s'estompent en 2 à 3 semaines après la fin de l'irradiation.(44)

Les facteurs directs de toxicité radio-induite sont :

- le volume irradié
- la dose par séance
- la dose cumulée ou dose totale

Et les facteurs indirects influençant la toxicité seront :

- la myélosuppression, l'immunodépression, les déficits en immunoglobuline A (12)

Des facteurs supplémentaires peuvent aggraver la mucite tels que :

- un mauvais état bucco-dentaire qui peut favoriser son apparition ou accélérer son développement
- la contamination par le virus de l'Herpès (HSV1), des bactéries ou des champignons
- la radio-chimiothérapie concomitantes (37)

- une radiothérapie accélérée plutôt qu'une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) qui augmente l'incidence et la sévérité des complications aiguës et tardives
- le tabagisme.(12)

#### **4. Physiopathologie**

Les mucites chimio et radio-induites ont la même physiopathologie.

Elle peut être décrite en quatre phases :

Inflammatoire: dilatation vasculaire, augmentation de la cellularité

Epithéliale: réduction du renouvellement épithélial

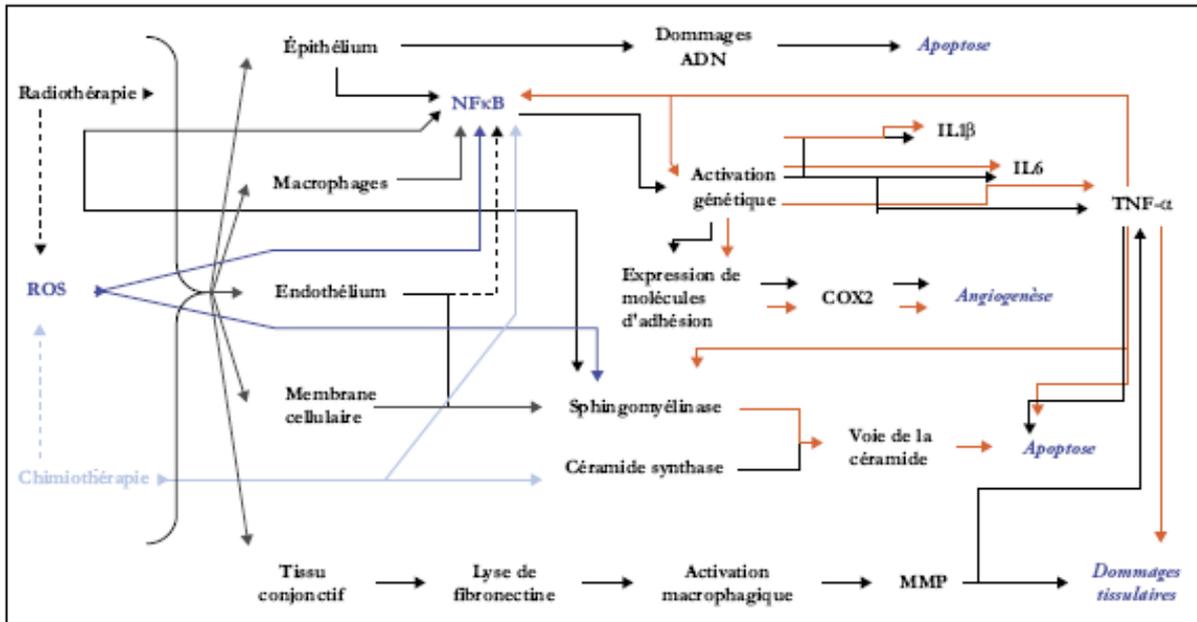
ulcérative/microbienne: amené par un trauma fonctionnel

de guérison: cicatrisation des lésions(46)

Pour chacune de ces phases, plusieurs éléments sont à relier :

- l'action des cytokines (réaction du système immunitaire)
- la cytotoxicité directe envers l'épithélium
- la flore bactérienne orale
- le statut de la moelle osseuse du patient

Les différentes couches cellulaires de la muqueuse sont concernées par l'action de la chimio et de la radiothérapie et en modifiant leur schéma de fonctionnement aboutissent à l'apoptose de tout un tissu. (46) Le renouvellement de la muqueuse buccale est cyclique et dure de 7 à 14 jours. Cependant, il augmente après des séances de radiothérapie.(12)



Physiopathologie de la mucite radio-induite. ROS = reactive oxygen species (radicaux libres). (46)

## 5. Signes cliniques et symptomatologie

Les mucites chimo et radio-induites ont une évolution anatomique différente dans le temps.(12) Typiquement, la mucite liée à la chimiothérapie est moins sévère et plus courte (3 à 12 jours) que celle associée à la radiothérapie (3 à 12 semaines). Elle guérira en quelques semaines à quelques mois, dépendant de l'état général du patient, et pourra laisser des séquelles (cicatrices par guérison de seconde intention, perte de la compliance muqueuse et dysphagie).(41)

Les signes cliniques des étapes précoces sont un œdème généralisé de la muqueuse buccale, associé à un érythème non douloureux. La langue garde l'empreinte des dents sur ses bords latéraux. Suivent des érosions inférieures à 2 mm concernant la face interne des lèvres, les joues, la langue, le palais et le fond de vestibule (muqueuses non kératinisées). Puis les lésions s'étendent et peuvent confluer, se recouvrir d'un enduit blanchâtre et de

plaques desquamatives.(46) Les processus de cicatrisation seront d'autant plus longs et difficiles qu'il existe une surinfection et que l'ulcère est large et profond.

On diagnostique cliniquement la mucite dès 5 à 7 jours après le début du traitement de radiothérapie (toxicité directe), une chimiothérapie potentialise l'intensité de la mucite radio-induite. Un inconfort pour le patient est déjà présent : sensation de brûlure, picotement, sécheresse buccale, dysphagie, altération du goût. (12)

## **6. Conséquences**

On peut parler des conséquences de la mucite d'abord en termes de qualité de vie pour le patient. Celle-ci se trouve en effet dégradée par l'aspect douloureux et la gêne fonctionnelle (masticatoire et phonatoire) occasionnée allant jusqu'au recours à la morphine. Les répercussions sur l'alimentation peuvent induire une perte de poids et un traitement plus difficile à supporter (fatigue, moral...). Dans les cas sévères elle peut aboutir à l'hospitalisation du patient.

Un coût supplémentaire est engendré par des prescriptions d'analgésiques locaux et systémiques, l'hospitalisation ou la pose de sondes de nutrition.

Enfin, les risques pour le patient ne sont pas négligeables. Les grades 3 et 4 (RTOG) sont associés à des fièvres (dans 60% des cas pour une chimiothérapie standard) et souvent une candidose buccale viendra surinfecter une mucite existante, ou la colonisation par un virus herpétique ce qui peut être le point de départ d'une septicémie. Une toxicité indirecte est liée à la surinfection de ces lésions.(46)

## **B. TRAITEMENT HABITUEL DES MUCITES**

Le traitement de la mucite est primordial car avec l'hyposialorrhée induite et l'altération du goût, les patients ont une alimentation encore plus perturbée jusqu'à l'impossibilité de nutrition per os ce qui diminue encore plus le débit salivaire. La dénutrition induite peut faire envisager une modification du traitement anticancéreux ce qui est une perte de chance pour le malade mais requiert au minimum la pose d'une sonde nasogastrique.(38)

Des progrès sont faits quant à la limitation d'apparition de mucite par notamment l'utilisation de caches focalisés lors de la radiothérapie qui limitent l'irradiation muqueuse des régions saines ou la radiothérapie conformationnelle.(12)

Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement standard pour la prévention ou le soin des mucites, les centres de soins organisent eux-mêmes leur propre protocole.

De façon préventive, des recommandations concernent l'hygiène bucco-dentaire qui doit être rigoureuse, une éradication des foyers infectieux avérés ou potentiels et une surveillance de la surinfection des lésions. Les soins de parodontologie seront notamment essentiels.

L'éducation du patient à la bonne réalisation de ses soins locaux est primordiale: bains de bouche, brossage des dents, remise en état de la cavité buccale, et prise en charge de la sécheresse buccale.

La prise en charge de la douleur par la lidocaïne visqueuse est employée, et en tant qu'anesthésique topique doit être ajustée aux besoins des patients. Une médication à la fois systémique et locale contre la douleur est nécessaire pour la plupart des patients.(41)

Les bains de bouche regroupent des agents thérapeutiques qui tendent à diminuer le risque d'infection locale. On préconise d'abord le lavage des dents et muqueuses avec de la chlorhexidine aqueuse 0,05%, ainsi que des bains de bouche au bicarbonate de sodium (4 à 6 fois/jour)(44) puis des mélanges alliant corticoïdes, antibiotiques et antifongiques au cas

par cas : hydrocortisone\_nystatine\_tétracycline\_diphenhydramine ; ou une autre formule : peroxyde d'hydrogène\_polyvinyle pyrrolidone iodé\_nystatine\_5% dexpanthénol solution.(12)

Une solution de bain de bouche à base d'hydrogénophosphate de sodium et de chlorure de calcium (caphosol©) a permis d'obtenir des résultats statistiquement significatifs en association avec des fluorides.(39)

Dans le cas de la radiothérapie de la tête et cou, certains patients à risque se voient poser une sonde naso-gastrique avant l'apparition de dysphagie liée à la mucite, même si cette mesure prophylactique est de préférence évitée. Des exercices de déglutition peuvent être conseillés et accompagnés par des personnels qualifiés au cours et après la radiothérapie, que les patients aient ou non une sonde.(41) Le recours à une alimentation parentérale peut aussi être choisi.(44)

Le fait de surélever la tête du lit de 30° sert à réduire l'œdème et conserver le passage de l'air. Un vaporisateur peut également aider à lubrifier et faciliter les mouvements musculaires au niveau buccal.

La benzydamine est un anti-inflammatoire non stéroïdien topique utilisé à la fois pour son action anti-inflammatoire, analgésique/anesthésique et antimicrobienne. Mais son utilité n'a été prouvée que pour des irradiations jusqu'à 50 grays et la sévérité de la mucite est alors mieux gérée (cas traités sans chimiothérapie).(41) D'autres molécules et facteurs de croissance sont à l'essai (Palifermin, KGF alpha demble avoir un intérêt réel (12)) mais l'efficacité en regard du coût n'a pas induit une modification des protocoles et l'association bain de bouche bicarbonaté/chlorexidine reste l'option thérapeutique de référence.

Pour l'enfant, le traitement vise à soulager par des bains de bouche à base d'anesthésiques, de corticoïdes, d'acide folique ou par badigeonnage des zones douloureuses à l'aide de xylocaïne visqueuse. (22)

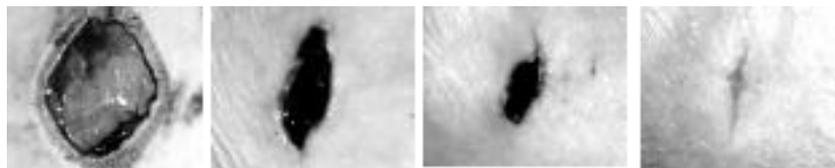
Pour que la mucite ne soit jamais une limitante dans les traitements anti-cancéreux, des essais sont en cours avec de multiples produits, matériels et méthodes, et parmi eux le laser, ouvrant une voie non médicamenteuse au potentiel de prévention et de guérison.(39)

### C. UNE OPTION THERAPEUTIQUE À L'ESSAI : LE LASER

L'utilisation de cette méthode a débuté au Centre Antoine-Lacassagne à Nice dans les années 80, et des essais cliniques se sont déroulés dans les années 90.(15)

Le laser à l'essai est un laser de basse énergie qui dirigé sur un tissu cellulaire exerce un effet régulateur du métabolisme et sur l'irrigation sanguine. Il s'agit d'une biomodulation.

Des essais cliniques in vitro et sur l'animal ont pu montrer l'efficacité et la dose requise pour espérer une guérison et une cicatrisation des plaies accélérées.(3)



J1 0.39cm<sup>2</sup>

J4

J8

J12

Cicatrisation d'une plaie ovale épaisse chez le rat lors d'un traitement par laser HeNe (632.8nm) (3)

Dose de 5 J/cm<sup>2</sup>, protocole de traitement : 3 fois/semaine

Le groupe traité par laser a vu sa plaie cicatrisée à 80% après 7.7 jours de traitement tandis que le groupe contrôle a attendu 10.7 jours pour le même taux de cicatrisation. La fermeture de la plaie était obtenue à 12 jours pour les premiers et 16 jours pour le groupe contrôle ( $p < 0.05$ ). (3)

Ces résultats encouragent la recherche clinique et la thérapie laser de basse intensité (Low Level Laser Therapy ou LLLT) appliquée à l'homme pour guérir ou diminuer l'incidence des lésions.

## **IV. LES LASERS**

### **A. MECANISME PHYSIOLOGIQUE D'ACTION**

Le mot laser est l'abréviation de Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation ou amplification de lumière par émission stimulée de radiation. Il existe deux types de laser :

- Laser basse énergie ou laser athermique dont la puissance est comprise entre 5 milliWatts et 500mW
- Laser haute énergie dont la puissance est comprise entre 500mW et 50W.

Alors que ce dernier est un laser chirurgical qui va lyser les cellules, le laser de basse énergie est un laser de biomodulation cellulaire qui ne produit aucune chaleur.(25) Une étude sur les protéines de choc thermique (HSP 70) montre l'innocuité du laser sur les cellules et l'absence de synthèse de ces protéines lors de l'irradiation.(1)

Les effets attendus sont multiples :

- effet antalgique
- effet anti-inflammatoire
- effet de régénération cellulaire (cicatrisation).(25)

L'effet de base est la conversion de l'énergie photonique dans le tissu par effet photoélectrique sur les protéines. L'énergie fournie est de 1,5 à 2 eV; elle est absorbée au niveau des protéines par leurs électrons, et va rééquilibrer énergétiquement en faisant passer les électrons perturbés à un état normal. Dans un tissu sain, il y a dispersion de l'énergie. Le mécanisme n'est jamais une ionisation. L'action antalgique survient par disparition du site douloureux et par un effet de blocage de la polarisation/dépolarisation des fibres nerveuses conductrices de l'influx nerveux dans les fibres sensibles.

Le mode d'action du laser n'a pas d'effets secondaires donc pas de risques de surdosage.

L'action sur l'inflammation est d'abord vasculaire: diminution de l'œdème donc des pressions des liquides cellulaires. Mais elle concerne également la multiplication par mobilisation des cellules mésenchymateuses et multiplication des cellules épithéloïdes et hystiocytaires. Le laser occasionne une diminution de la production des prostaglandines (PGE2 pro-inflammatoires).

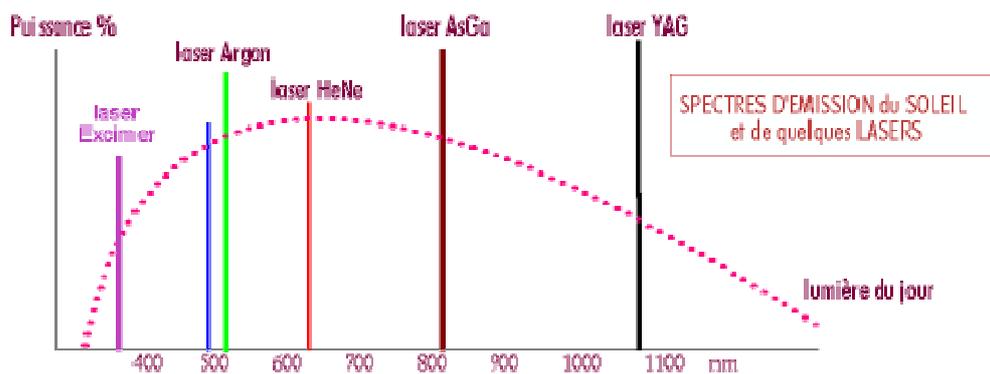
L'action sur la douleur veut une stimulation préférentielle due à la fréquence d'émission du laser sur les fibres sensibles A et B au détriment des fibres C (voies nociceptives notamment). Il y a au niveau médullaire diminution de la sécrétion de la substance P (messagère de la douleur) et blocage indirect des sites récepteurs à la substance P.(13) Cependant une étude récente a posé la question de l'effet anti-anesthésique du laser de par son action vasodilatatrice qui ferait diffuser les anesthésiques, mais peu d'évidence de cet effet a été démontré.(6)

L'action du laser sur la cicatrisation a lieu dans le fibroblaste: au niveau mitochondrial le rayonnement absorbé relance le métabolisme et induit l'élaboration de fibres collagènes. Une augmentation du pool cellulaire par mitoses physiologiques est également possible. Au niveau des vaisseaux la stimulation du système mitochondrial crée une néo-vascularisation indispensable au processus de guérison.(13)

## **B. LES DISPOSITIFS D'EMISSION**

La lumière laser est constituée de photons émis simultanément dans la même direction, en général d'une seule couleur ou longueur d'onde, ce qui lui confère des caractéristiques de :

- cohérence spatiale et temporelle
- grande densité de puissance
- directivité très grande (le faisceau est visible à grande distance).

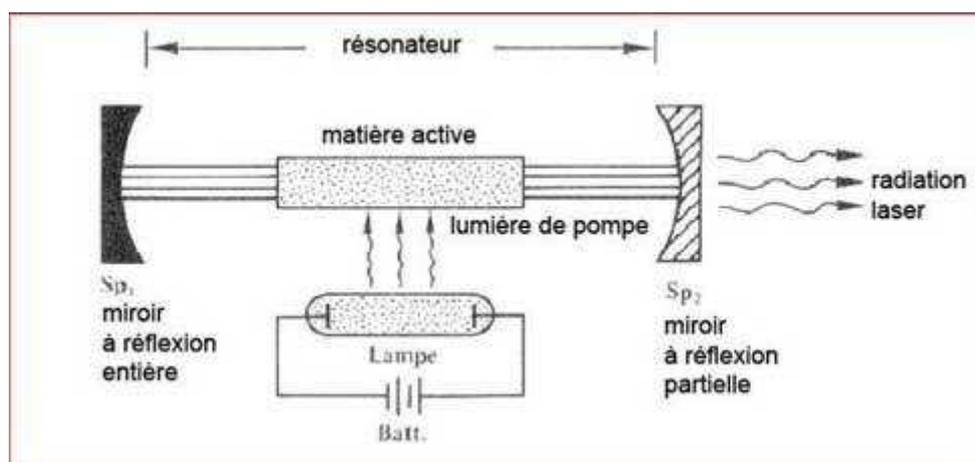


Il existe différentes sortes de lasers utilisés pour leurs longueurs d'onde propres. (13)

Les longueurs d'ondes utilisées par les lasers basse énergie vont de 630 à 900 nanomètres. Est décrite l'utilisation en curatif des lésions chroniques à 632.8nm et entre 780 et 900nm. L'effet analgésique et anti-inflammatoire est obtenu à des longueurs d'ondes comprises entre 630 et 650nm et entre 780 et 900nm.(32)

Le laser est constitué :

- d'un milieu actif qui fournit la couleur
- d'une source d'énergie externe
- d'une cavité optique résonnante constituée de deux miroirs parallèles.(13)



(25)

L'effet transcutané du laser obéit aux principes des rayons optiques: le faisceau laser aura une réflexion, une diffusion et une absorption avec une profondeur de pénétration donnée.(1)

L'énergie s'exprime en Joule ( $1 \text{ J} = 1 \text{ Watt} \times 1 \text{ seconde}$ ). Le traitement d'une surface s'exprime en  $\text{J}/\text{cm}^2$ . La dose active ou fluence en  $\text{J}/\text{cm}^2$  augmente avec la profondeur, l'ancienneté, la surface et l'état de dégradation de la lésion. Ainsi en action préventive des mucites, la dose de 2 à 3  $\text{J}/\text{cm}^2$  est préconisée. En action curative la dose est entre 3 et 4  $\text{J}/\text{cm}^2$ .

La manipulation du laser se fait avec des lunettes filtres adaptées pour l'opérateur (atténuent les irradiations mais permettent de garder le contrôle de la manipulation du laser) et pour le patient (les rayons ne filtrent quasiment plus). Le principe de précaution veut limiter l'exposition de certaines parties du corps :

- les yeux
- la zone du bas-ventre chez la femme enceinte
- les glandes génitales
- la région craniale chez l'enfant
- la glande thyroïde

L'irradiation laser d'une zone tumorale est proscrite.



Utilisation du laser de faible puissance (LLLT, longueur d'onde: 630-660 nm) dans la prise en charge de la mucite et de l'épithélite radio-induites.(12)

Le laser ne s'emploie pas directement sur la peau mais à une distance d'1 cm. Des embouts adaptateurs peuvent guider le faisceau mais occasionnent une réduction de puissance de 25 à 40% (selon l'embout). Le rayon étant partiellement reflété sur la peau ou la muqueuse, le fait de diriger perpendiculairement le faisceau à la zone traitée limitera la perte.(47)

En préventif, les zones à traiter varient selon les essais mais correspondent toujours grossièrement aux régions orales les plus touchées par la mucite. En curatif, l'application du laser peut se faire directement sur la zone touchée. L'irradiation s'effectue point par point ; plusieurs points par région sont concernés quand la zone est suffisamment grande.(35)

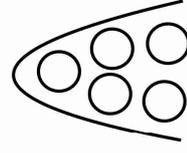
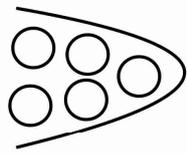
Buccal mucosa



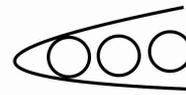
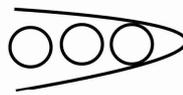
Right side



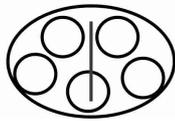
Left side



Tongue



Floor of mouth



Lower labial mucosa



Les zones irradiées et les 27 points d'irradiation, exemple.(35)

## **V. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE**

Le laser est déjà utilisé en odontologie en tant que laser chaud dans le cas de l'éviction du tartre notamment ou encore dans certaines chirurgies. Dans la sphère buccale, l'effet ici recherché est la guérison ou la prévention de lésions muqueuses par un laser froid.

Aujourd'hui, la laserthérapie et la laserprophylaxie ne sont pas systématiquement mises en œuvre lors des thérapeutiques anti-cancéreuses, il s'agit encore de pratiques isolées. Pourtant, l'efficacité du laser de basse énergie est évaluée et démontrée à un niveau cellulaire et chez l'animal. Mais il n'existe pas de consensus international quant à la méthode d'application la plus efficace. Peut-on, en analysant les articles publiés sur le sujet, déterminer si l'efficacité du laser dans le contexte de la mucite chez l'homme est sujette à caution ou non? Est-il possible de dégager un protocole d'application commun ou spécifique selon les patients et leurs pathologies?

### **A. SOURCES**

Les articles ont été sélectionnés dans pubmed avec les mots-clés : low level laser therapy/LLLT/cancer treatment/oncology/chemotherapy/radiotherapy/mucositis. Plusieurs recherches ont été nécessaires en utilisant sélectivement ces mots-clés. Les articles en langue française et anglaise ont été retenus et aucune limite de date n'a été imposée. Par la suite une recherche manuelle ascendante a permis d'obtenir d'autres articles.

### **B. ETUDES CLINIQUES**

Le résultat de cette recherche bibliographique a permis de sélectionner dix-sept articles. Le premier date de 1995. Tous ont été publiés en anglais. Il s'agit d'études prospectives.

Les lieux des études étaient :

- au Brésil pour les études n°4, 5, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 17,
- aux Etats-Unis pour les études n°1 et 9,
- en France pour les études 2 et 3,
- en Inde pour les études 6 et 11,
- en Belgique pour l'étude n°13.

| article | Réf. Biblio. | Année de publication | 1er auteur | titre  |
|---------|--------------|----------------------|------------|--|
| n°1     | 10           | 1995                 | Barasch    | Helium-Neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients   |
| n°2     | 17           | 1997                 | Cowen      | Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial |
| n°3     | 11           | 1999                 | Bensadoun  | 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    |
| n°4     | 36           | 2005                 | Nes        | Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers   |
| n°5     | 34           | 2005                 | Kühn       | Low intensity laser therapy in the treatment of mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy   |
| n°6     | 8            | 2006                 | Maiya      | Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients          |
| n°7     | 18           | 2007                 | Cruz       | Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy   |
| n°8     | 4            | 2007                 | Antunes    | Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial                                    |

| <b>article</b> | <b>Réf. Biblio.</b> | <b>Année de publication</b> | <b>1er auteur</b> | <b>titre</b>  |
|----------------|---------------------|-----------------------------|-------------------|---|
| n°9            | 42                  | 2007                        | Schubert          | A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation |
| n°10           | 33                  | 2007                        | Kuhn              | Low-level infrared laser therapy for chemo- or radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized, placebo-controlled study  |
| n°11           | 7                   | 2008                        | Arora             | Efficacy of He-Ne laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients  |
| n°12           | 5                   | 2008                        | Antunes           | The impact of low power laser in the treatment of conditioning-induced oral mucositis: a report of 11 clinical cases and their review   |
| n°13           | 23                  | 2008                        | Genot-Klastersky  | 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   |
| n°14           | 2                   | 2008                        | Abramoff          | Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients  |
| n°15           | 32                  | 2009                        | Kuhn              | Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children  |
| n°16           | 43                  | 2009                        | Simoès            | Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers  |
| n°17           | 31                  | 2009                        | Khouri            | Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis   |

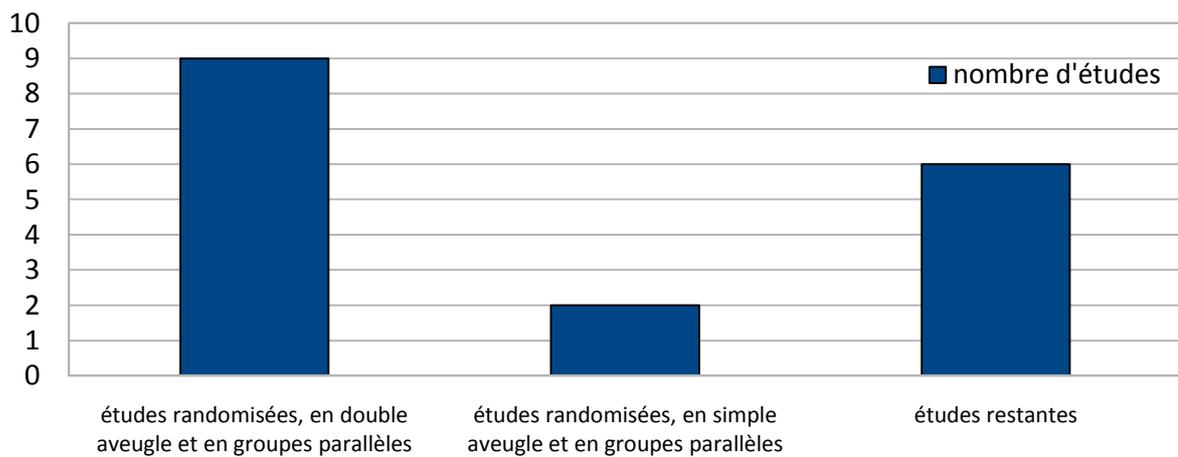
Types d'études :

| article | Étude comparative | Étude randomisée | Étude en double aveugle | Étude en simple aveugle | Groupes parallèles | Facteur d'impact |
|---------|-------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|------------------|
| 1       | X                 |                  | X                       |                         |                    | 2.8              |
| 2       | X                 | X                | X                       |                         | X                  | 4.6              |
| 3       | X                 | X                | X                       |                         | X                  | 2.1              |
| 4       |                   |                  |                         |                         |                    | 0.7              |
| 5       | X                 |                  |                         | X                       | X                  | ?                |
| 6       | X                 | X                |                         | X                       | X                  | 1.5              |
| 7       | X                 | X                | X                       |                         | X                  | 2.1              |
| 8       | X                 | X                | X                       |                         | X                  | 10.6             |
| 9       | X                 | X                | X                       |                         | X                  | 2.1              |
| 10      | X                 | X                | X                       |                         | X                  | ?                |
| 11      | X                 |                  |                         | X                       | X                  | 1.5              |
| 12      |                   |                  |                         |                         |                    | ?                |
| 13      | X                 | X                | X                       |                         | X                  | 2.1              |
| 14      | X                 | X                | X                       |                         | X                  | 1.8              |
| 15      | X                 | X                | X                       |                         | X                  | 1                |
| 16      | X                 | X                |                         | X                       | X                  | 2.6              |
| 17      | X                 | X                |                         |                         | X                  | ?                |

Étude comparative = comparant les effets du laser avec les effets placebo ou comparant les effets de différents protocoles de laser

Groupes parallèles = des groupes de personnes distincts sont utilisés pour effectuer les comparaisons

Le facteur d'impact correspond à une série de critères permettant d'évaluer l'importance et la performance de la revue dans laquelle est paru l'article. Il va de 0 à 89,2. Ici, les articles sélectionnés ne sont pas issus de revues à haut facteur d'impact.



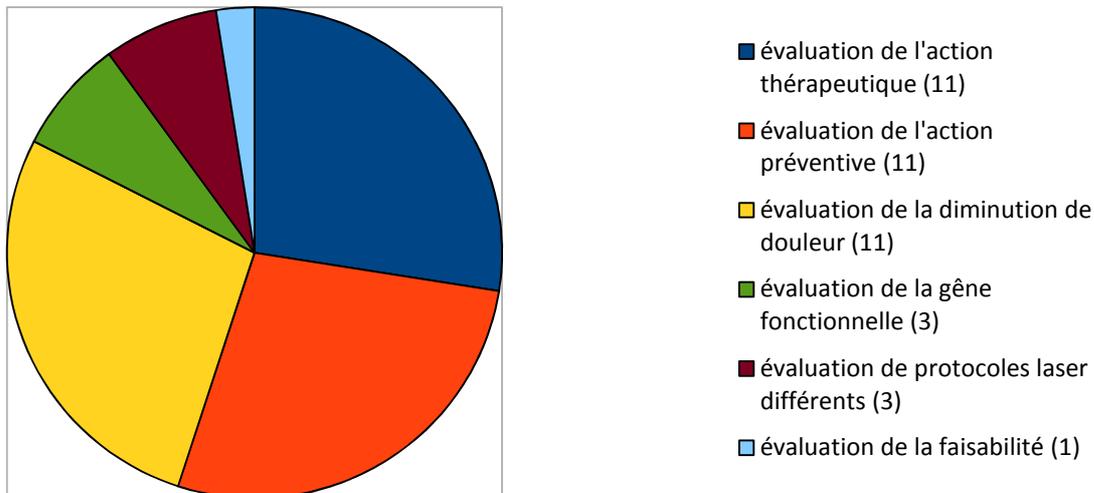
### C. OBJECTIFS DES ETUDES

| Article | objectifs   |
|---------|---|
| 1       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluer l'action préventive du laser sur la sévérité de la mucite de patients soumis à une greffe de moelle hématopoïétique               <ul style="list-style-type: none"> <li>évaluer la douleur avec et sans recours au laser</li> </ul> </li> </ul>                                       |
| 2       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Évaluer l'action préventive du laser sur la sévérité de la mucite de patients soumis à une greffe de moelle hématopoïétique               <ul style="list-style-type: none"> <li>évaluer la gêne ressentie (douleur, salive, déglutition) avec et sans recours au laser</li> </ul> </li> </ul> |

| Article | objectifs  |
|---------|--|
| 3       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'action préventive du laser dans le cas des mucites radio-induites de patients avec cancer tête et cou               <ul style="list-style-type: none"> <li>• évaluer la douleur avec et sans recours au laser</li> </ul> </li> </ul>                  |
| 4       | Évaluer l'effet curatif du laser sur la douleur pour des patients ayant développé une mucite chimio-induite  |
| 5       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparer l'action thérapeutique de deux lasers et d'un placebo dans le cas des mucites chimio ou radio/chimio-induites</li> <li>• comparer l'action sur la douleur de deux lasers et d'un placebo</li> </ul>  |
| 6       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'action préventive et thérapeutique du laser dans le cas des mucites radio-induites de patients avec cancer tête et cou               <ul style="list-style-type: none"> <li>• évaluer la douleur avec et sans recours au laser</li> </ul> </li> </ul> |
| 7       | Évaluer l'action préventive du laser chez l'enfant bénéficiant d'une chimiothérapie  |
| 8       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'action préventive et thérapeutique du laser dans le cas de patients soumis à une greffe de moelle hématopoïétique               <ul style="list-style-type: none"> <li>• évaluer la douleur avec et sans recours au laser</li> </ul> </li> </ul>      |
| 9       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparer l'action préventive de deux lasers et d'un placebo sur la sévérité de la mucite de patients soumis à une greffe de moelle hématopoïétique</li> <li>• comparer l'action sur la douleur de deux lasers et d'un placebo</li> </ul>                        |
| 10      | Évaluer l'action thérapeutique du laser sur la durée et la sévérité de mucites radio ou chimio-induites  |

| Article | objectifs  |
|---------|--|
| 11      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'action préventive et thérapeutique du laser dans le cas des mucites radio-induites</li> <li>• comparer la gêne fonctionnelle liée à la radiothérapie entre le groupe laser et le groupe placebo</li> <li>• comparer la date de 1ère prise d'analgésique systémique et la durée de prise entre ces groupes</li> <li>• comparer l'intensité de douleur ressentie entre ces groupes</li> </ul> |
| 12      | Rapport de patients soumis à une greffe de moelle hématopoïétique avec thérapie laser évaluant la durée et la sévérité de la mucite  |
| 13      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Action préventive du laser chez des patients ayant déjà développé une mucite chimio-induite sévère, lors d'une 2ème chimiothérapie</li> <li>• évaluer l'action thérapeutique du laser sur la sévérité de mucite chimio-induite (2ème groupe de patients)</li> </ul>   |
| 14      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'action préventive et thérapeutique du laser chez des jeunes patients ainsi que sa faisabilité (3 groupes)</li> <li>• comparer l'intensité de douleur ressentie entre ces groupes</li> </ul>   |
| 15      | Évaluer l'action thérapeutique du laser sur la durée de mucite chimio-induite chez l'enfant  |
| 16      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluer l'action thérapeutique de 3 protocoles de lasers sur les mucites radio-induites de patients avec cancer tête et cou</li> <li>• comparer l'intensité de douleur ressentie entre ces groupes</li> </ul>   |
| 17      | Évaluer l'action préventive et thérapeutique du laser chez des patients soumis à une greffe de moelle hématopoïétique par rapport à un traitement conventionnel  |

Diagramme des objectifs des études:



## 1. Évaluer l'action thérapeutique

L'étude n°5 teste deux lasers et un placebo chez des patients sous chimio et/ou radiochimiothérapie ayant développé une mucite.

Les études n°6, 11 et 16 testent un ou des lasers chez des patients traités par radiothérapie pour des carcinomes de la cavité orale.

Les études n°8, 12, 13 et 17 testent le laser chez des patients sous traitement pour greffe de moelle.

L'étude n°10 teste le laser chez des patients sous chimio et/ou radiochimiothérapie.

L'étude n°14 teste le laser thérapeutique chez des jeunes patients ayant déjà développé une mucite au cours d'une cure de chimiothérapie préalable.

L'étude n°15 teste le laser chez des enfants et adolescents dès l'apparition de la mucite chimio induite.

## **2. Évaluer la prévention d'apparition de mucite**

Les études n°1, 2, 7, 8, 9 et 17 ont des patients sous traitement pour greffe de moelle. Dans l'étude n°1 le laser est testé sur la moitié de la cavité buccale. Les études n°2 et 8 ont un groupe placebo. L'étude n°7 concerne des enfants. Pour les études n°9 et 17 deux lasers sont testés contre placebo.

Les études n°3, 6 et 11 testent le laser chez des patients traités par radiothérapie pour des carcinomes de la cavité orale.

L'étude n°13 teste le laser en prévention secondaire chez des patients ayant une tumeur solide traitée préalablement par chimiothérapie et ayant développé une mucite sévère.

L'étude n°14 teste le laser chez de jeunes patients sous chimiothérapie contre groupe placebo.

## **3. Évaluer la diminution de douleur**

Les études n°1, 3, 5, 8, 9 et 14 évaluent la douleur avec laser et placebo grâce à l'E.V.A.

L'étude n°2 évalue la douleur grâce à un score cumulatif quotidien de 0 (absence de douleur) à 3 (besoin de morphine).

L'étude n°4 a pour seul objectif l'étude de la douleur avant et après l'application du laser chez des patients présentant une mucite chimio induite et a également recours à l'E.V.A.

L'étude n°6 évalue la douleur par l'E.V.A. pour un groupe laser et un groupe où le laser est remplacé par un protocole de bain de bouche et d'analgésiques locaux.

L'étude n°11 compare la date de 1ère prise d'analgésique par voie systémique et la durée de prise entre les groupes laser et placebo ainsi que la différence d'intensité de douleur ressentie entre ces groupes.

L'étude n°16 utilise l'E.V.A. pour comparer la douleur dans les 3 groupes de lasers formés.

#### **4. Évaluer la gêne fonctionnelle**

L'étude n°2 évalue la gêne ressentie (douleur, salive, déglutition) avec et sans recours au laser par un examen oral guidé et des scores cumulatifs de couleur, texture et hydratation des tissus buccaux.

L'étude n°3 dénombre les semaines où les patients ont présenté des difficultés de déglutition dans le groupe laser et le groupe placebo.

L'étude n°11 compare la gêne fonctionnelle liée à la radiothérapie entre le groupe laser et le groupe placebo par une échelle de sévérité de dysphagie (1=alimentation solide; 4=alimentation orale impossible).

#### **5. Évaluer le laser ou le protocole efficace**

L'étude n°5 utilise un laser GaAlAs (830nm, 70mW) et un laser InGaAlP (685nm, 35mW).

L'étude n°9 teste deux longueurs d'onde: 650 et 780nm d'un laser GaAlAs.

L'étude n°16 présente 3 groupes en fonction du laser utilisé ainsi que sa fréquence (une ou trois fois par semaine). Les lasers sont le InGaAlP (660nm, 40mW) et le GaAlAs 808nm, 1W)

#### **6. Évaluer la faisabilité de l'application du laser**

L'étude n°14 concerne des patients de 7 à 23 ans et un objectif initial était la possible réalisation ou non d'un protocole laser.

## **D. MATERIEL ET METHODE**

### **1. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Dû parfois au faible nombre de patients dans les services d'oncologie, certaines études n'ont pas défini de paramètres d'inclusion ou d'exclusion, le fait de développer une mucite chimio induite était par exemple à lui seul suffisant dans l'étude n°4 pour intégrer l'essai. Certains critères sont spécifiquement énumérés même si ils sont évidents dans le cadre de l'étude, comme l'exclusion pour trismus (n°11).

#### ***a) Critères d'inclusion***

- liés au patient :
  - l'âge: >18 (article n°8) ; >12 (articles n°9 et n°17) ; compris entre 3 et 18 ans (n°7 et n°15)
  - muqueuse orale intacte le jour de conditionnement (n°8)
  - absence de plaque visible à l'examen (n°8)
  - capacité de coopérer et signer la fiche de consentement (tous les articles)
  - arrêt alcool-tabac (n°3)
  - homme ou femme (n°17)

- liés aux traitements :
  - patient ambulatoire (n°11)
  - radiothérapie supérieure ou égale à 65 Gy (n°3 et n°6)
  - tout traitement anticancéreux causant une mucite (n°5, 7, 9 et 10)
  - technique des champs d'irradiation latéraux parallèles opposés (n°11)
  - patient ayant développé une mucite chimio-induite (n°4, 14 et 15)
  
- liés à la pathologie :
  - pathologie hématologique, greffe de moelle (n°1, 2, 8, 12, 13 et 17)
  - tumeur solide traitée par chimio sans radiothérapie (n°13)
  - carcinome de l'oro/hypopharynx ou de la cavité orale (n°3, 6, 11 et 16)

### ***b) Critères d'exclusion***

- liés au patient :
  - patient non évalué au préalable par l'auteur (n°8)
  - patient n'ayant pas complété sa fiche de prise alimentaire (n°7)
  - patient non compliant pour l'hygiène orale (n°7)
  
- liés aux traitements :
  - greffe non myélosuppressive (n°8 et 17)

- prise de médicaments contre ou en prévention de la mucite (n°8 et 9)
- greffe allogène (n°2)
- greffe autologue (n°17)
- prise de traitement photosensibilisant (n°9)
- interruption du traitement (n°11)
- trismus (n°11)
- saignement oral incontrôlable (n°9)
- absence de mucite pour laserthérapie (n°13)
- mucite trop sévère avant laser préventif (n°13)
- infection orale active (n°9 et 14)
  
- liés à la pathologie :
  - complications systémiques associées (n°6, 11, 14 et 17)
  - cancer tête et cou (n°14)
  - cancer s'étendant à l'oropharynx (n°11)
  - métastases (n°11)

## **2. Méthode des essais**

Pour assurer la position en aveugle des patients et par mesure de sécurité, ils étaient munis de lunettes spécifiques opaques et la manipulation du laser était identique (durée, bruits reproduits).

- article 1 : Barasch

22 patients traités par greffe de moelle (21 autogènes et 1 allogène) sous trois régimes de chimiothérapie de conditionnement différents ont été examinés et ont reçu un protocole de soins de bouche avant l'essai. Le traitement laser préventif a été appliqué sur la moitié de la bouche, l'autre moitié servant de contrôle (étude en double aveugle).

Laser : He-Ne, 632.8 nm, 25 mW, 0.8 cm<sup>2</sup> d'ouverture, 1 J/cm<sup>2</sup> (40 s/cm<sup>2</sup>)

Début : le lendemain du dernier jour de conditionnement soit 1 à 2 jour avant la greffe

Durée : 5 jours

Fréquence : une fois par jour

L'examen oral s'est déroulé avant et après l'application du laser à J0 (transplantation), puis tous les 3 jours jusqu'à 21 jours. 3 praticiens ont été formés et calibrés pour évaluer la mucite selon l'OMI-A et B (oral mucositis index scale) et l'échelle de toxicité orale ECOG (eastern cooperative oncology group). L'E.V.A. a été utilisée séparément pour le côté droit ou gauche de la cavité buccale.

L'analyse des données par le t test a comparé pour chaque échelle le côté traité et non traité; les différents régimes ont également été comparés.

- Article 2 : Cowen

30 patients adultes traités par greffe de moelle (non allogène) sous deux régimes de chimiothérapie de conditionnement différents et irradiation corporelle totale ont reçu un protocole de soins de bouche avant l'essai. Le traitement laser préventif a été appliqué par le même opérateur (double-aveugle).

Laser : He-Ne, 632.8 nm, 60 mW, 1.5 J/cm<sup>2</sup> (10 s/cm<sup>2</sup>)

Début : un jour avant la greffe

Durée : 5 jours

Fréquence : une fois par jour

L'examen oral s'est déroulé chaque jour de J0 à J20 par 2 infirmières formées et calibrées pour évaluer la mucite selon un examen oral guidé par une échelle à 16 items dont 4 évalués par le patient lui-même. La douleur, la capacité à déglutir et la sécheresse buccale ont été mesurées chaque jour. Un score de mucite quotidien (DMI) ainsi qu'un score cumulatif de mucite orale (COMS). Le recours aux narcotiques et à la nutrition parentérale a été enregistré.

Le test U Mann Whitney a servi à comparer les groupes traité et placebo.

- Article 3 : Bensadoun

30 patients adultes traités par radiothérapie pour carcinome de la sphère oro-faciale dans 3 centres hospitaliers ont reçu un examen et des soins buccaux ainsi que des conseils d'hygiène orale. Aucun autre traitement contre la mucite n'a été accepté; les analgésiques étaient stoppés deux jours avant l'évaluation hebdomadaire. Le traitement laser préventif a été appliqué avant les séances de radiothérapie (double-aveugle).

Laser : He-Ne, 632.8 nm, 60 mW et 25 mW (1 patient), 2 J/cm<sup>2</sup> (33 s/cm<sup>2</sup> et 80s/cm<sup>2</sup> pour un cas)

Début : le premier jour de radiothérapie

Durée : 7 semaines

Fréquence : 5 fois par semaine

L'examen oral s'est déroulé chaque semaine durant les 7 semaines par un spécialiste selon l'échelle de mucite de l'OMS et une EVA modifiée pour la douleur.

Le test Student t et le chi<sup>2</sup> ont servi à comparer les groupes, traité et placebo.

- Article 4 : Nes

13 patients adultes soumis à des chimiothérapies et développant une mucite modérée ont été admis dans l'étude et ont reçu des instructions d'hygiène orale ainsi que des protocoles de soins de bouche. Une infirmière spécialisée évaluait la mucite selon la méthode de Brown et dès le stade mucite modérée atteint, la thérapie laser était débutée avec une évaluation de la douleur par l'EVA. Il n'y a pas de groupe contrôle.

Laser : AsGaAl, 830 nm, 250 mW, 35 J/cm<sup>2</sup>, diamètre du spot 0.6 mm

Début : le jour où la mucite est classée modérée

Durée : 5 jours

Fréquence : 1 fois par jour

L'évaluation de la douleur avait lieu avant et après chaque application du laser.

Le test Wilcoxon a servi à comparer la douleur avant et après laser ; le test Friedman a analysé la diminution de douleur sur les 5 jours.

- Article 5 : Kühn

50 patients traités par radiochimiothérapie ont été inclus dans l'étude en recevant des instructions d'hygiène orale ainsi que des soins avant la chimiothérapie. Durant les thérapies, 15 patients ont développé une mucite et ont été divisés en 3 groupes pour l'application du laser jusqu'à disparition des lésions : deux groupes laser et un groupe placebo.

Groupe A laser : AsGaAl, 830 nm, 70 mW, 5 J/cm<sup>2</sup>

Groupe B laser : InGaAlP, 685 nm, 35 mW, 5 J/cm<sup>2</sup>

Début : le jour où la mucite est manifeste

Durée : 15 jours

Fréquence : 3fois par semaine

L'examen oral s'est déroulé le 1er, le 7ème et le 15ème jour (simple aveugle) selon l'échelle de mucite de l'OMS et une EVA modifiée pour la douleur. La durée, le grade de mucite et les scores de douleur ont été enregistrés.

Le test Kruskal-Wallis a servi à comparer les différences parmi les groupes.

- Article 6 : Maiya

50 patients traités par radiothérapie (66 Gy sur 6 semaines) pour des carcinomes de la cavité buccale (stades II à IV) ont été inclus dans l'étude. Les patients avec complications systémiques associées exclus. Le groupe laser a pu avoir recours aux analgésiques oraux seuls, le groupe contrôle a eu en plus des anesthésiques locaux et un protocole de bain de bouche.

Laser : He-Ne, 632.8 nm, 10 mW, 1.8 J/cm<sup>2</sup>

Début : le premier jour de radiothérapie

Durée : 6 semaines (fin de radiothérapie)

Fréquence : 5 jours par semaine

L'examen oral s'est déroulé une fois par semaine durant les 7 semaines par un spécialiste (en aveugle) selon l'échelle de mucite de l'OMS et l'EVA pour la douleur.

L'analyse statistique de la douleur entre les groupes a utilisé le test Mann-Whitney ; le grade de mucite a été décrit par tableaux croisés (cross tabulation).

- Article 7 : Cruz

60 patients âgés de 3 à 18 ans ont été inclus dans l'étude selon leur chimiothérapie (pré-greffe ; patients réfractaires ou récidivants ; patients ayant déjà eu une mucite avec leur

régime de chimiothérapie). Puis ils ont été randomisés en un groupe laser et un groupe contrôle. Un bilan bucco-dentaire a été réalisé par un dentiste ; des mesures et instructions pour les soins et l'hygiène bucco-dentaire ont été donnés verbalement et par écrit. Un questionnaire quotidien devait être rempli quant à la durée de brossage et des bains de bouche. Le statut nutritionnel a également été suivi grâce à l'IMC (indice de masse corporelle) et un questionnaire quotidien quant à la prise de nourriture. Le dentiste qui a appliqué le laser n'a pas participé à l'évaluation de la mucite.

Laser : 780 nm, 60 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>

Début : le premier jour de chimiothérapie

Durée : 5 jours

Fréquence : 1 fois par jour

Un oncologue a évalué en aveugle le score de mucite selon le NCI-CTC à J1, J8 et J15. Les données sur la prise de médicaments et de nourriture ont été collectées.

L'analyse statistique a comparé toutes les données récoltées utilisant notamment le test de student, de Mann-Whitney, de Fisher, de Spearman et le Chi<sup>2</sup>.

- Article 8 : Antunes

38 patients adultes en traitement par greffe de cellules souches allogène ou autologue devant avoir la muqueuse orale saine le jour du conditionnement (soit J-8 avant greffe) et sans plaque dentaire visible à l'examen ont été inclus dans cette étude. Des soins dentaires assurés par un dentiste avant l'admission ont consisté en conseils et protocoles d'hygiène, soins thérapeutiques et de précaution. Trois régimes de chimiothérapie différents coexistaient entre les patients. Ils ont ensuite été randomisés en un groupe laser et un groupe placebo (double-aveugle).

Laser : InGaAlP, 660 nm, 50 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>, diamètre du spot 0.196 cm<sup>2</sup>, 16.7 secondes par point

Début : le 1er jour du conditionnement

Durée : jusqu'à la récupération d'un taux de neutrophiles normal

Fréquence : 1 fois par jour

Dans le cas où certains patients contrôles avaient une mucite grade III ou IV (OMS), un laser thérapeutique de 8 J/cm<sup>2</sup> leur était appliqué.

L'examen oral s'est déroulé quotidiennement sur la durée d'application du laser par un dentiste et trois infirmières formés et calibrés selon l'échelle de mucite de l'OMS, l'OMAS (oral mucositis assessment scale) et l'EVA pour la douleur.

L'analyse statistique a comparé toutes les données récoltées utilisant notamment le test de student, de Mann-Whitney, le Bonferroni, l'analyse de variance, la méthode Kaplan-Meier et le Chi<sup>2</sup>.

- Article 9 : Schubert

70 patients d'âge au moins égal à 12 ans et traités par chimiothérapie pré-greffe ont eu des soins bucco-dentaires et des protocoles d'hygiène et de soins buccaux à effectuer. Le laser préventif a été appliqué par un praticien sur les deux groupes laser et le groupe placebo (double aveugle).

Groupe 1 laser : GaAlAs, 650 nm, 40 mW, 2 J/cm<sup>2</sup>

Groupe 2 laser : GaAlAs, 780 nm, 60 mW, 2 J/cm<sup>2</sup>

Début : le 1er jour du conditionnement

Durée : jusqu'à J3 après greffe (soit entre 7 et 13 jours de traitement selon le régime de chimiothérapie)

Fréquence : 1 fois par jour

Les évaluations ont été effectuées par un personnel médical formé et calibré selon l'OMI (oral mucositis index) à J0, J4, J7, J11, J14, J18 et J21 et ont également eu recours à l'EVA.

L'analyse statistique a comparé toutes les données en utilisant les tests student,  $\chi^2$ , log-rank, Wald et les modèles de régression linéaire.

- Article 10 : Kuhn

34 patients traités par chimio et/ou radiothérapie pour des tumeurs solides, des leucémies ou des lymphomes ont développé une mucite orale et ont été inclus dans l'étude. Ils ont reçu des soins dentaires et ont été à plusieurs reprises conseillés quant à leurs soins de bouche et l'hygiène orale. Le laser thérapeutique était appliqué par un dentiste spécialisé (étude en double aveugle).

Laser : GaAlAs, 830 nm, 100 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>

Début : le 1er jour du diagnostic de mucite

Durée : 5 jours

Fréquence : 1 fois par jour

Un dentiste a évalué la mucite selon le NCI-CTC chaque jour du diagnostic de mucite à sa guérison complète.

L'analyse des données a utilisé les tests:  $\chi^2$ , Mann-Whitney, student ainsi que la régression linéaire multiple.

- Article 11 : Arora

24 patients traités par radiothérapie pour des cancers oraux ont été distribués (simple aveugle) en groupe laser ou placebo en ayant au préalable été soumis à des soins de bouche puis ayant reçu la même sorte de soins buccaux à appliquer durant la thérapie.

Laser : HeNe, 632.8 nm, 10 mW, (traitement en 3 points par laser scanner les 8 premiers jours)

puis dispositif laser fibre optique : HeNe, 632.8 nm, 10 mW, 1.8 J/cm<sup>2</sup> les jours suivants

Début : le 1er jour de radiothérapie

Durée : 25 jours

Fréquence : 1 fois par jour

L'évaluation de la douleur a nécessité le recours à l'EVA, les prises d'antalgique ont été enregistrées selon le palier de l'OMS et la sévérité de la dysphagie a utilisé l'échelle FIS (functional impairment scale). La mucite était évaluée par l'échelle RTOG-EORTC.

Les analyses statistiques se sont servi des tests t et chi<sup>2</sup>.

- Article 12 : Antunes (dérivé de l'article 8)

11 patients adultes traités par greffe de moelle sous 3 régimes de conditionnement différents et ayant développé une mucite de grade III ou IV (OMS) ont été traités par laser (procédure de routine dans cet hôpital). Le cas d'un patient est détaillé. Les soins dentaires et les conseils d'hygiène orale ont été donnés.

Laser : InGaAlP, 660 nm, 50 mW, 8 J/cm<sup>2</sup>, diamètre du spot 0.196 cm<sup>2</sup>, 33.4 secondes par point

Début : au grade IV (OMS) ou un ulcère de 12 cm atteint

Durée : jusqu'à la guérison des lésions

Fréquence : 1 fois par jour

Les lésions étaient contrôlées quotidiennement par scores OMAS et OMS.

Un tableau résume les caractéristiques des patients ainsi que le temps de guérison.

- Article 13 : Genot-Klastersky

Deux essais ont été menés dans cette étude : un préventif pour des patients sous chimiothérapie intensive ayant eu une mucite lors d'une précédente cure, et un thérapeutique contrôlé par placebo pour des patients sous chimio ou radio-chimiothérapie développant une mucite grade 1 ou 2 (EORTC). Ces études représentaient 26 et 36 patients.

Groupe préventif :

Lasers : visible (<780 nm), 100 mW ou IR (>780 nm), 50, 250 et 500 mW, 2 J/cm<sup>2</sup>, diamètre du spot 1.2 mm, 33 secondes par point

Début : en moyenne 6.5 jours après guérison des lésions (de 1 à 28 jours)

Durée : en moyenne 21 jours (de 10 à 90 jours)

Fréquence : 3 fois par semaine

Groupe thérapeutique :

Lasers : identiques ou non connus spécifiquement

Début : le jour suivant le diagnostic de mucite débutante

Durée : inconnue

Fréquence : 1 jour ouvré sur 2

L'évaluation de la mucite était faite par l'infirmière appliquant le laser avant celle-ci, et une fois par semaine par un soignant indépendant (en aveugle).

La méthodologie statistique a comparé les objectifs aux résultats en utilisant les tests  $\chi^2$  et Fisher. D'autres données ont été comparées avec notamment les tests de Kaplan-Meier et logrank.

- Article 14 : Abramoff

13 patients de 7 à 23 ans ont été sélectionnés pour l'étude. Leurs pathologies (ostéosarcomes ou leucémie) étaient traitées par chimiothérapie. 3 groupes ont été formés au début de la chimiothérapie: un groupe laser et un groupe placebo (patients sans mucite) et un groupe thérapeutique (mucite présente). A chaque cycle de chimiothérapie (sur 22) les patients étaient randomisés entre ces groupes. Des soins de bouche et protocoles d'hygiène ont été dispensés.

Groupe préventif :

Laser : AsGaAl, 685 nm, 35 mW, 2 J/cm<sup>2</sup>, diamètre de l'ouverture 600  $\mu$ m, 54 secondes par point

Début : dans les 24 heures après le début de chimiothérapie

Durée : 3 applications

Fréquence : tous les deux jours

Groupe thérapeutique :

Laser identique

Début : dès le diagnostic de mucite

Durée : 3 applications et si mucite persistante, jusqu'à sa disparition

Fréquence : tous les deux jours

Les évaluations ont porté sur la sévérité de la mucite et œsophagite (NCI-CTC), la douleur (EVA), le taux de granulocytes (dont le comportement ressemble à celui des cellules épithéliales sous agents cytotoxiques) et la prise de filgrastim qui modifie ce taux. Les évaluations (double-aveugle) ont eu lieu avant chaque irradiation laser.

L'analyse statistique a utilisé le test de comparaison pour deux proportions.

- Article 15 : Kuhn

21 patients (entre 3 et 13 ans) ont développé une mucite de grade 2 (NCI-CTC) lors de leur chimiothérapie ou leur régime de conditionnement. Ils avaient au préalable reçu les soins dentaires et les recommandations d'hygiène orale. Ils ont été randomisés dans le groupe laser ou placebo (double aveugle).

Laser : GaAlAs, 830 nm, 100 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>, appliqué sur les lésions

Début : le jour du diagnostic du grade 2

Durée : au moins 7 jours et pas tant que la mucite reste supérieure au grade 2

Fréquence : tous les jours

L'évaluation par un dentiste a eu lieu chaque jour jusqu'à guérison des lésions.

La comparaison des deux groupes a employé les tests chi<sup>2</sup>, Student et Mann-Whitney. Le modèle de régression linéaire multiple est également intervenu.

- Article 16 : Simoes

39 patients traités par radiothérapie pour des cancers solides (tête et cou) ont été subdivisés en trois groupes, chacun ayant un protocole laser propre (le groupe combinant les lasers haute et basse énergie intégrait les patients présentant des ulcères buccaux à la première visite). Les soins bucco-dentaires ainsi que les conseils d'hygiène orale ont été donnés.

Groupe 1 :

Laser : InGaAlP, 660 nm, 40 mW, 6 J/cm<sup>2</sup>, surface du spot 0.036cm<sup>2</sup>, 6 secondes par point

Début : dans les 21 jours suivant le début de radiothérapie

Durée : jusqu'à la guérison des lésions

Fréquence : 3 fois par semaine

Groupe 2 :

Lasers : GaAlAs, 808 nm, 1 W, 10 J/cm<sup>2</sup>, 10 secondes (mode scannant sur les ulcérations) puis InGaAlP, 660 nm, 50 mW, 8 J/cm<sup>2</sup>

Début : dans les 21 jours suivant le début de radiothérapie

Durée : jusqu'à la guérison des lésions

Fréquence : 3 fois par semaine

Groupe 3 :

Laser : InGaAlP, 660 nm, 40 mW, 6 J/cm<sup>2</sup>, surface du spot 0.036cm<sup>2</sup>, 6 secondes par point

Début : dans les 21 jours suivant le début de radiothérapie

Durée : jusqu'à la guérison des lésions

Fréquence : 1 fois par semaine

L'évaluation par deux dentistes formés avait lieu avant chaque application du laser selon la NCI-CTC. L'EVA était également utilisée à ce moment.

Plusieurs tests statistiques ont été utilisés : Kruskal-Wallis, Dunn, Wilcoxon, et le coefficient de Spearman.

- Article 17 : Khouri

22 patients traités par chimiothérapie ou radio et chimiothérapie et allant recevoir une greffe de moelle ont été admis dans l'étude et randomisés en deux groupes : un groupe traité en prévention et en thérapie par laser et un groupe traité de façon conventionnelle. Des soins locaux et bains de bouche préventifs ont été suivis par les deux groupes, puis, après les premiers signes de mucite, d'autres soins et le bain de bouche «mucositis formula» a été requis.

Laser : InGaAlP, 660 nm, 25 mW, 6.3 J/cm<sup>2</sup>, 10 secondes par point pour la réparation tissulaire et GaAlAs, 780 nm, 25 mW, 6.3 J/cm<sup>2</sup>, 10 secondes par point pour l'analgésie

Début : le premier jour de conditionnement

Durée : jusqu'à J+15 après greffe

Fréquence : 1 fois par jour en alternant les lasers

L'évaluation n'était pas réalisée en aveugle et les échelles étaient celle de l'OMS et l'OMAS.

Le test statistique utilisé est le Wilcoxon.

## E. RESULTATS

Toutes les études portent le niveau de preuve p suffisant à 0.05 et souvent ne relatent les données que si elles sont statistiquement significatives.

### 1. Les patients

| Article | Patients initial | Patients soustraits    | Homme / femme | Moyenne d'âge | Tranche d'âge | Radiothérapie (en Gray) | Chimiothérapie ou HSCT | Pathologie principale           |
|---------|------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 1       | 22               | 2 (non fini)           | 7/15          | 40.7          | 21-55         | 2.2 (1p)                | HSCT                   | Cancer du sein/lymphome         |
| 2       | 30               |                        | 15/15         | 38.4          | 18-58         | 12                      | HSCT                   | leucémies                       |
| 3       | 30               |                        | 26/4          | 60.4          | 36-78         | 65                      | non                    | Tumeur VADS                     |
| 4       | 13               |                        | 3/10          |               | 38-76         | non                     | chimio                 |                                 |
| 5       | 50               | 35 (mucite)            |               |               |               | Dose inconnue           | chimio                 |                                 |
| 6       | 50               |                        | 33/17         | 53.5          |               | 66                      | non                    | Carcinome oral                  |
| 7       | 62               | 2 (non fini)           | 39/21         | 8.7           | 3-18          | non                     | Chimio et HSCT         | Tumeur solide/leucémie/lymphome |
| 8       | 38               |                        | 23/15         | 36.6          | >18           | 22 (8p)                 | HSCT                   | leucémie/lymphome               |
| 9       | 70               | 2 (décédés remplacés)  | 34/36         | 46.6          | 18-69         | 12 (22p)                | HSCT                   | leucémies                       |
| 10      | 34               |                        | 21/13         | 41            | >18           | 45-74.4                 | chimio                 | Tumeur solide/leucémie/lymphome |
| 11      | 28               | 4 (décédés et trismus) | Environ 1/1   |               | 55-59         | 66                      | non                    | Cancer oral                     |
| 12      | 11               |                        | 7/4           | 34.4          | 21-56         | 22 (2p)                 | HSCT                   | leucémie/lymphome               |
| 13(P)   | 29               | 3 (mucite)             | 6/20          | 51            | 32-73         | non                     | chimio                 | Tumeur solide                   |
| 13(T)   | 37               | 1 (pas de mucite)      | 22/14         | 50            | 21-73         | Oui (TBI 10p)           | HSCT                   | leucémie/lymphome/myélome       |
| 14      | 13               |                        | 5/8           | 14.6          | 7-23          |                         | HSCT et chimio         | leucémie/ostéosarcome           |
| 15      | 21               |                        | 17/4          | 8.2           | 3-18          |                         | HSCT et chimio         | Tumeur solide/leucémie/lymphome |
| 16      | 39               |                        | 24/15         | 54.4          | 15-79         | 50-70.4                 | 18/39                  | Cancer tête et cou              |
| 17      | 22               |                        | 17/5          | 30.1          | >12           | 9.9 (5p)                | HSCT                   | leucémie/lymphome               |

HSCT : hematopoietic stem-cell transplantation ou transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

(P) : groupe préventif

(T) : groupe thérapeutique

p : patient(s)

TBI : total body irradiation ou irradiation corporelle totale.

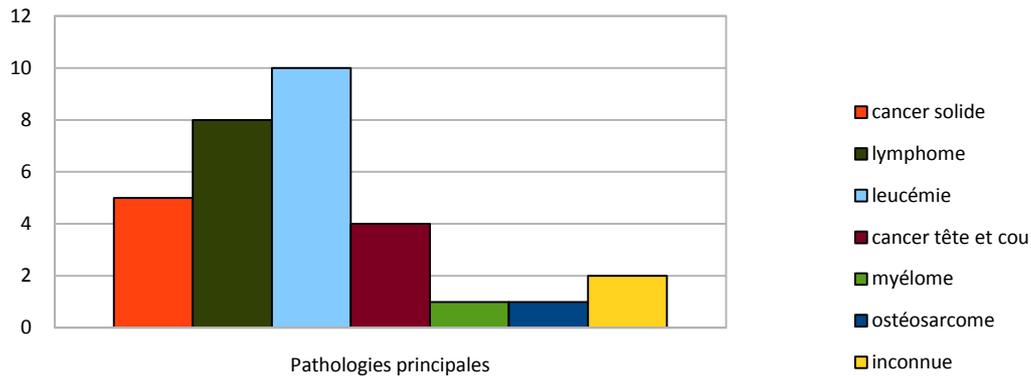
VADS : voies aéro-digestives supérieures.

Les études ont donc en moyenne un nombre de patients terminant l'étude assez faible (32 patients) même si certaines ont un nombre supérieur ou égal à 50 (n°6, 7 et 9). La plupart des études voient leur rapport homme/femme pencher vers une majorité d'hommes (nettement pour dix articles).

La moyenne d'âge des patients est inférieure à 61 ans mais pour 12 articles qui la renseignent et concernent les adultes, plus proche de 45 ans. Pour les autres articles: le n°5 ne renseigne pas de tranche d'âge et le n°11 est dans une fourchette étroite de 55 à 59 ans ; les articles n°7, 14 et 15 concernent l'enfant et le jeune adulte. Cependant les tranches d'âges des articles n°16 et 17 commencent à 15 et 12 ans.

L'irradiation corporelle totale est décrite pour 7 articles mais est certainement supérieure car le nombre d'articles faisant référence à la greffe de moelle est lui de 10. La radiothérapie supérieure à 45 Gy est renseignée pour 5 articles et parmi ceux-là 3 articles mentionnent l'absence de chimiothérapie (n°3, 6 et 11).

Les pathologies principales rencontrées dans ces études étaient majoritairement des formes de leucémies et de lymphomes (dans 10 et 8 articles).



## 2. Évaluation de l'action thérapeutique

### Étude n°5 : Kühn

15 patients développant une mucite sont divisés en 3 groupes : A = laser 830 nm, 70 mW ; B = laser 685 nm, 35 mW ; et C = placebo. Le groupe A et le C diffèrent de façon significative en termes de durée de mucite et diminution des lésions (à 15 jours plus de mucite en moyenne dans le groupe A et mucite de grade III dans le groupe C)( $p < 0.01$ ). Le groupe B montre des résultats intermédiaires.

Selon les auteurs la thérapie laser 830 nm est indiquée contre la mucite orale chimio-induite due à ses meilleurs résultats contre laser 685 nm et placebo.

### Étude n°6 : Maiya

25 patients traités par radiothérapie pour cancers oraux sont randomisés en groupe laser (632.8 nm, 10 mW) et contrôle. Le grade de mucite est significativement plus faible à la fin des 6 semaines de radiothérapie ( $p < 0.001$ ) dans le groupe laser que contrôle.

Groupe laser : 18 patients grade 1 de mucite et 7 patients grade 2.

Groupe contrôle : 14 patients grade 3 et 11 patients grade 4.

### **Étude n°8 : Antunes**

38 patients en chimiothérapie pour greffe ont été randomisés en groupe laser (660 nm, 50 mW) et placebo. Les ulcérations entre 9.1 et 18 cm<sup>2</sup> concernaient 5.3% des patients laser contre 73.6% placebo (p=0.003). L'efficacité de la thérapie laser est démontrée.

### **Étude n°10 : Kuhn**

34 patients en chimio ou radio-chimiothérapie ont développé une mucite et ont été randomisés : 18 dans le groupe laser (830nm, 100mW) et 16 dans le groupe placebo.

L'efficacité du laser est montrée en termes de sévérité et durée de mucite : à J7 seulement 32% des patients laser présentaient encore une mucite contre 94% dans le groupe placebo (p=0.001). De même, la durée de mucite chez les patients laser a été de 6.8 jours en moyenne contre 11.5 groupe placebo.

### **Étude n°11 : Arora**

24 patients traités par radiothérapie pour cancer oral ont été divisés en groupe laser (11 patients, 632.8 nm, 10 mW) et contrôle (13 patients). Sur les 7 semaines d'évaluation, le grade de mucite moyen était inférieur dans le groupe laser (p minimum=0.004 2ème semaine, p maximum = 0.045 7ème semaine). Aucun patient n'a été évalué en mucite grade IV dans le groupe laser tandis que certains patients placebo ont atteint ce stade dès la 4ème semaine.

### **Étude n°12 : Antunes**

Dans ce rapport de cas, 11 patients en chimiothérapie pour greffe ayant développé une mucite de grade III/IV sont soumis à une thérapie laser (660 nm, 50 mW, 8 J/cm<sup>2</sup>). Leur

temps de guérison moyen était alors de 6 jours en moyenne (de 3 à 12). Il est décrit que la durée de guérison de mucite dans ce contexte sans laser peut prendre jusqu'à 16 jours.

#### **Étude n°13 : Glenot-Klastersky**

36 patients atteints de cancers hématologiques randomisés en groupe laser (18 patients) et placebo (18 patients) et ayant développé une mucite chimio-induite sont comparés. Le nombre de patients ayant développé une mucite de grade III est significativement inférieur pour le groupe laser ( $p < 0.0001$ ) à J7 (17% contre 83% placebo). La réussite de la thérapie laser était estimée comme objectif initial à une augmentation de 10 à 60%.

#### **Étude n°14 : Abramoff**

Un groupe de 6 enfants traités par chimiothérapie et étant atteints de mucite sont traités par laser (685 nm, 35 mW). Entre la 1ère et la 3ème évaluation 4 patients ne sont plus atteints ( $p = 0.025$ ) soit à environ 6 jours de traitement laser ce qui semble être une guérison plus rapide que la situation normale.

#### **Étude n°15 : Kuhn**

21 enfants sous chimiothérapie ayant développé une mucite sont soumis à un laser thérapeutique (830 nm, 100 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>, 9 patients) ou à un placebo (12 patients). La durée de mucite a été évaluée pour les deux groupes : à J7 1/9 patient laser a encore des lésions contre 9/12 dans le groupe placebo ( $p = 0.029$ ) et en moyenne 5.8 jours contre 8.9 jours ( $p = 0.004$ ). La conclusion est que la thérapie laser associée à des soins de bouche diminue la durée de mucite chimio-induite.

### **Étude n°16 : Simoes**

39 patients traités par radiothérapie pour des cancers tête et cou ont été divisés en 3 groupes, le 2ème groupe regroupant les patients présentant un ulcère à leur 1ère visite.

Groupe 1 : 16 patients, 660 nm, 6 J/cm<sup>2</sup>, 3 fois par semaine

Groupe 2 : 9 patients, laser basse puissance et laser 808 nm, 1 W/cm<sup>2</sup>, 3 fois par semaine

Groupe 3 : 14 patients, laser basse puissance, 1 fois par semaine

Pour tous les groupes le grade de mucite est équivalent entre la 1ère séance de laser et la dernière séance de radiothérapie. Cependant la durée de guérison est supérieure dans le groupe 2 ( $p=0.04$ ) et égale entre les autres groupes. Il est rappelé que la durée de guérison est néanmoins plus longue dans les cas rapportés de la littérature et que la diminution de douleur pour le groupe 2 vaut bien une semaine supplémentaire de thérapie.

### **Étude n°17 : Khouri**

22 patients sous chimiothérapie pour greffe sont divisés entre un groupe laser (660 et 780 nm, 25 mW, 6.3 J/cm<sup>2</sup>) et un groupe «traitement conventionnel». Le laser a prouvé son efficacité quant au grade des lésions : grade moyen de 1.75 contre 2.45 ( $p<0.01$ ).

## **3. Évaluation de l'action préventive**

### **Étude n°1 : Barasch**

20 patients sous chimiothérapie pour greffe ont été traités par laser (632.8 nm, 25 mW) sur la moitié de la cavité buccale et par laser désactivé (placebo) sur l'autre moitié. Les scores de l'OMI ont été statistiquement significatifs en faveur du traitement laser ( $p<0.005$ ) mais pas

pour l'ECOG  $p=0.171$ . Le retour à l'absence de mucite a été de 18 jours côté traité contre 21 jours côté placebo.

### **Étude n°2 : Cowen**

30 patients sous chimiothérapie pour greffe ont été divisés en groupe laser (632.8 nm, 60 mW) ou placebo. Les scores cumulés de mucite ainsi que l'évaluation quotidienne de mucite ont été en faveur du traitement laser ( $p=0.04$  et  $p<0.05$ ). L'apparition et la durée d'une mucite de grade III a été plus faible pour les patients traités ( $p=0.01$ ).

### **Étude n°3 : Bensadoun**

30 patients traités par radiothérapie pour cancers tête et cou ont été randomisés en groupe laser (632.8 nm, 25 et 60 mW) et placebo. Les scores moyens de mucite sur les 7 semaines de radiothérapie ont été de 1.7 pour le groupe laser et 2.1 pour le placebo ( $p=0.01$ ). Le nombre de semaines où la mucite a atteint le grade III a été de 35% pour le placebo contre 7% pour le laser ( $p=0.001$ ) prouvant ainsi son efficacité préventive.

### **Étude n°6 : Maiya**

Le laser a été appliqué sur toute la durée du traitement de radiothérapie et les résultats mêlent les aspects préventifs et thérapeutiques du laser (cf IV 5.2).

### **Étude n°7 : Cruz**

60 patients de 3 à 18 ans sous chimiothérapie ont été randomisés en groupe laser (780 nm, 60 mW) et groupe contrôle. À J8 et J15 il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant le grade de mucite des groupes laser ou contrôle ( $p=0.234$  et  $p=0.208$ ) ne prouvant donc pas d'utilité au laser quand un traitement dentaire et des soins d'hygiène optimaux sont donnés.

### **Étude n°8 : Antunes**

Le laser a été appliqué du début de conditionnement jusqu'à la récupération d'un taux de granulocytes  $>500/\text{mm}^3$ . Les résultats des aspects préventifs et thérapeutiques du laser s'entremêlent (cf IV 5.2).

### **Étude n°9 : Schubert**

70 patients divisés en 3 groupes ont reçu une chimiothérapie pré-greffe. Les résultats ont été donnés ajustés ou non à l'irradiation corporelle totale qui ajoutait 5 points à l'échelle OMI, pour comparer avec le groupe placebo.

Groupe laser 650 nm, 40 mW,  $p=0.12$  non ajusté et  $p=0.03$  ajusté, significatif

Groupe laser 780 nm, 60 mW, non significatif

Groupe placebo

Les auteurs indiquent la diminution de sévérité de la mucite comme résultat de l'action du laser 650 nm.

### **Étude n°11 : Arora**

Dans cette étude l'action préventive du laser a été recherchée en utilisant un laser scannant les 8 premiers jours puis une sonde sur le reste de l'étude dans le but de diminuer la progression des lésions. Les résultats ne sont pas donnés spécifiquement pour analyser l'effet préventif ou thérapeutique du laser (cf IV 5.2).

### **Étude n°13 : Genot-Klastersky**

26 patients traités par chimiothérapie pour tumeurs solides ayant développé une mucite sévère lors d'un précédent cycle de chimiothérapie, sont sélectionnés pour évaluer l'action

de prévention du laser. Le taux de succès calculé devait être de 60% ( $p=0.05$ ), il a été de 81%.  
4 patients n'ont pas présenté de mucite et 17 ont eu un grade I.

#### **Étude n°14 : Abramoff**

14 jeunes patients répartis également en groupes laser et placebo ont été évalués trois fois à chacun de leurs cycles de chimiothérapie. Le laser appliqué préventivement a abouti au résultat suivant : 73% des patients traités contre 27% des placebos n'avaient pas de mucite lors de la troisième évaluation ( $p=0.03$ ).

#### **Étude n°17 : Khouri**

La phase de prévention débutait le 1er jour de conditionnement et était suivie de la phase thérapeutique dès l'apparition des 1ers signes de mucite. Les résultats comparent l'ensemble du traitement laser (préventif puis thérapeutique) contre placebo (cf IV 5.2).

### **4. Évaluation de la diminution de douleur**

#### **Étude n°1 : Barasch**

Les côtés de la cavité buccale traités et non-traités ont été évalués séparément grâce à l'EVA. La douleur était moins importante côté traité les jours d'application du laser ( $p=0.027$ ). Les résultats significatifs lors des évaluations suivantes ne l'ont été que pour le 9ème jour ( $p=0.05$ ).

### **Étude n°2 : Cowen**

La douleur a été évaluée chaque jour par l'EVA et le recours à la morphine a été enregistré. L'EVA moyenne des patients laser a été de 12.7 tandis que le groupe placebo a enregistré en moyenne un score de 20.3 ( $p=0.05$ ). La durée et la quantité de morphine administrées ont été réduites chez les patients laser ( $p=0.05$  dans les deux cas).

### **Étude n°3 : Bensadoun**

Une EVA modifiée (graduant jusqu'à 4: douleur maximale imaginable) a été utilisée lors des évaluations hebdomadaires durant 7 semaines. Sur l'ensemble de la période le groupe laser a été évalué au score de 1.8 contre 2.04 ( $p=0.025$ ). L'incidence du grade 3 a été notée avec une différence de 25 semaines (patients cumulés) pour le groupe placebo contre 2 semaines pour le groupe laser ( $p=0.001$ ).

### **Étude n°4 : Nes**

La douleur a été évaluée par l'EVA mais dans cette étude il n'y a pas de groupe placebo ou contrôle, la mucite est modérée au début de l'étude. Les résultats sont statistiquement significatifs en faveur d'une diminution de la douleur après traitement laser comparé à juste avant ( $p=0.007$ ), soit une réduction moyenne de 67%. Durant les 5 jours consécutifs de traitement la douleur a diminué de façon significative ( $p=0.000$ ).

### **Étude n°5 : Kühn**

Évaluation par l'EVA modifiée par Langley de la douleur pour les 3 groupes atteints de mucite modérée. À 7 et 15 jours, les scores de douleur étaient réduits pour le groupe A (830 nm) par rapport au groupe C (placebo) ( $p=0.0072$  et  $0.0009$  respectivement). Les différences avec le

groupe B (685 nm) n'étaient pas statistiquement significatives mais tout de même intermédiaires entre les deux autres groupes.

#### **Étude n°6 : Maiya**

Des groupes laser et contrôle ont été évalués chaque semaine pendant 6 semaines par l'EVA. Les scores ont été statistiquement diminués pour le groupe laser: 13 en moyenne contre 38 pour le groupe contrôle ( $p < 0.001$ ).

#### **Étude n°8 : Antunes**

L'EVA a permis de comparer les groupes laser et placebo dans cette étude. Cependant aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence: 73.7% des patients laser et 84.2% des patients placebo ont exprimé une douleur respectivement 7 et 8 (soit  $p = 0.13$ ).

#### **Étude n°9 : Schubert**

Seuls 17 patients sur les 70 inclus dans l'étude ont été évalués par l'EVA pour la mucite et 6 d'entre eux n'ont pas suivi les 5 séances d'évaluation. Seul le groupe 650nm est statistiquement différent en termes de moyenne des scores de douleur comparé au groupe placebo : 47.2 contre 15.6 ( $p = 0.01$ ). Le groupe 780nm n'a pas une différence probante ( $p = 0.3$ ).

#### **Étude n°11 : Arora**

La NRS (numeric rating scale équivalent à l'EVA en cm) a servi de référence pour l'évaluation de la douleur chez ces patients dans le groupe placebo et laser. Le nombre de jours de

recours aux analgésiques ainsi que leurs paliers OMS et la date de prise a été enregistré. La 1ère prise et la durée des analgésiques de palier I et II n'a pas été statistiquement significative. Cependant, la douleur a augmenté graduellement sur les 7 semaines et la différence a été probante en faveur du traitement laser ( $p=0.033$ ) : en semaine 7 la NRS était de 3.3 groupe laser contre 5.3 groupe placebo.

#### **Étude n°14 : Abramoff**

L'évaluation par l'EVA a été utilisée pour les 3 groupes: le groupe prophylactique où à la 2ème évaluation 2 patients ont rapporté une douleur (5 puis 3 pour un patient et 9 pharyngée -0 buccale- pour l'autre); le groupe placebo prophylactique où 3 patients ont noté une douleur à la 3ème évaluation; et le groupe thérapeutique où plusieurs cas de patients douloureux sont apparus. Pour ce groupe à la 1ère évaluation 2 patients ont eu un grade 3 et 5 un grade 5. Après une séance de laser 5 ont décrit un grade 3 et 2 un grade 5. À la 3ème séance seuls 3 cas de grade 3 ont été enregistrés et 1 cas de grade 5 qui a diminué à 3 la séance suivante. Le niveau de preuve n'est pas calculé pour ces données.

#### **Étude n°16 : Simoes**

Les 3 protocoles laser de cette étude ont eu une évaluation de la douleur par l'EVA. Les degrés de douleur ont été maintenus à un même niveau du début du traitement laser jusqu'à la fin de radiothérapie pour les groupes 1 et 2 (laser faible intensité 3/semaine et laser combiné haute et faible intensité). Le groupe 3 (laser faible intensité 1/semaine) a lui vu sa moyenne augmenter de façon significative ( $p=0.011$ ). Le grade de mucite a été étudié et fortement corrélé au score de douleur pour tous les patients ( $p<0.0001$ ).

## 5. Évaluation de la gêne fonctionnelle

### Étude n°2 : Cowen

Dans cette étude la xérostomie et la capacité de déglutition ont été mesurées. Le groupe bénéficiant du laser a été moins touché que le groupe placebo ( $p=0.005$  et  $0.01$ ). Le recours à la nutrition parentérale n'est pas statistiquement significatif (8.5 jours groupe laser contre 9 jours groupe placebo).

### Étude n°3 : Bensadoun

Le nombre de semaines où les patients ont eu des difficultés de déglutition est ici enregistré. On note un effet bénéfique du laser avec 4.9 semaines dans le groupe traité contre 6 semaines dans le groupe placebo ( $p=0.01$ ).

### Étude n°11 : Arora

La FIS (functional impairment scale) évalue la possibilité des patients quant à leur prise alimentaire : de 1 (nourriture solide) à 4 (alimentation orale impossible). La différence entre les groupes laser et placebo est statistiquement significative à la 3ème semaine en faveur du laser ( $p=0.019$ ). Le recours à la nutrition parentérale a été nécessaire dès la 3ème semaine pour un patient dans le groupe contrôle et ne l'a jamais été dans le groupe laser.

## **6. Évaluation de protocoles lasers différents**

### **Étude n°5 : Kühn**

Seul le groupe 780 nm a obtenu des résultats statistiquement significatifs. Le groupe 630 nm montre des résultats intermédiaires entre le groupe 780 nm et le groupe placebo et pas significativement meilleurs.

### **Étude n°9 : Schubert**

Le laser 780 nm n'a pas obtenu de résultats significatifs comparé au groupe placebo et au groupe 650 nm.

### **Étude n°16 : Simoes**

Le protocole utilisant les lasers 808 et 660 nm a eu pour résultat un temps de guérison plus long comparé aux deux autres groupes qui employaient uniquement le laser à 660 nm. Pour tous les groupes le grade de mucite du début de thérapie laser et celui de fin de radiothérapie n'a pas évolué.

## **7. Évaluation de la faisabilité**

La faisabilité tant en termes de personnel nécessaire pour appliquer le laser qu'en termes de compliance du patient au protocole n'a été clairement inscrite dans les objectifs que pour un seul article. Cependant les autres études ont parfois exclus des patients non coopératifs ou diminué le nombre de cas par faute d'une impossibilité à respecter le calendrier des séances de laser.

## **Étude n°14 : Abramoff**

Dans cette étude avec de jeunes patients, la faisabilité de la thérapie laser est d'autant plus recherchée qu'un élément médical supplémentaire est introduit dans une thérapie déjà lourde. Le résultat de l'étude montre une efficacité du laser par rapport à des données de littérature en termes de prévention et traitement de la mucite, mais aussi une très bonne coopération des patients donc la faisabilité de l'emploi systématique du laser.

## **F. DISCUSSION**

### **1. Qualité des études**

10 études sélectionnées sont des études comparatives (9 sont randomisées) en double aveugle et apportent donc un fort niveau de preuve. 4 études sont réalisées en simple aveugle et 1 étude avec un groupe contrôle seul. Pour ces articles le niveau de preuve est moins élevé, entre la présomption scientifique et faible. Enfin 2 études sont des rapports de cas-témoins classées en niveau de preuve faible, et leurs résultats sont comparés aux données de la littérature.

### **2. Biais de sélection**

Ils sont liés aux critères d'inclusion des patients dans l'étude. Dans le cas des rapports cas-témoins le biais devrait être important mais pour les deux études concernées la sélection des patients semble moins préjudiciable car il s'agit pour les deux de patients ayant développé une mucite chimio-induite et traités directement par laser.

En revanche, les études n'ont pas un nombre de patients suffisant pour se permettre une sélection en fonction d'une pathologie ou d'un traitement particulier : deux articles ne

mentionnent pas la pathologie initiale (4 et 5), quant aux autres il n'est pas possible de distinguer une pathologie mais plusieurs. En effet, les pathologies hématologiques sont parfois associées à des tumeurs solides (1, 7, 10, 14, 15). Les études qui semblent les plus sélectives sont celles concernant les cancers tête et cou : 4 études (3, 6, 11, 16) dont 3 précisent même que seul un traitement radiothérapeutique est donné.

Les traitements par chimiothérapie sont souvent décrits mais toujours en détaillant 2 à 3 protocoles, incluant ou non l'irradiation corporelle totale.

Les patients sont généralement sélectionnés par âge : adulte ou jeune/enfant sauf pour une étude où l'âge est ouvert à partir de 12 ans (17) ce qui n'implique pas les mêmes capacités de guérison ou de progression de la mucite. Le rapport homme/femme n'est pas toujours bien équilibré et est plus souvent augmenté pour les hommes.

### **3. Biais de mesure**

Il n'y a pas de consensus quant à l'évaluation de la mucite même si des échelles sont plus utilisées que d'autres (cf II 1.2 et II 1.3). Les échelles issues du NCI-CTC, RTOG et EORTC sont validées par ces mêmes groupes et sont une des méthodes d'évaluation pour 7 articles. 6 études utilisent entre autres l'échelle OMS. Enfin pour les 4 études restantes, 2 utilisent l'OMI et une n'a pas pour objectif d'évaluer la mucite mais seulement la douleur associée. Il est donc plus difficile d'établir des parallèles de comparaison entre ces articles.

Certains articles insistent sur la bonne formation du personnel évaluant avec entraînement spécifique et calibrage, et un personnel non interchangeable mais 5 articles ne mentionnent pas un encadrement spécifique pour l'évaluation et peuvent donc comporter un biais de mesure (6, 11, 12, 14, 17).

Enfin, concernant les soins apportés en plus de la thérapie laser, il n'existe pas de consensus entre les articles, comme il a été vu dans la littérature en général (cf II 2). Les soins entrepris et l'hygiène quotidienne apportée peuvent être fortement modulateurs de la sévérité et de

l'incidence des mucites, d'où l'intérêt à y porter. Un seul article compare le laser à un bain de bouche spécifique (n°17). Même si plusieurs études mentionnent le fait que les conseils d'hygiène ont été répétés au cours du traitement, un seul article (7) a vraiment établi un questionnaire à remplir par les patients quant à leur hygiène quotidienne (avec temps de brossage, bain de bouche...).

#### **4. Les utilisations du laser**

Les protocoles d'utilisation du laser ne sont pas identiques et il reste nécessaire d'établir l'importance des différents paramètres induisant une efficacité maximale. Les données concernant les lasers utilisés sont plus ou moins détaillées en fonction des articles: par exemple le calibrage de la puissance au bout de la fibre optique chaque jour de traitement n'est mentionné que dans 7 articles (2, 3, 8, 9, 12, 13, 16) et peut donc rendre imprécis les résultats obtenus dans les autres.

Le calcul du temps d'utilisation du laser en fonction de la surface est donné par la formule :  $t(s) = \text{énergie}(J/cm^2) * \text{surface}(cm^2) / \text{puissance}(W)$ . Quand ils sont indiqués, les temps d'application du laser par séance varient de 3 minutes (6) à 30 minutes (4), mais le nombre de points traités et la durée sur ces aires implique un temps généralement conséquent ce qui pose la question de la faisabilité d'un tel traitement. En effet même s'il n'est pas très coûteux à l'investissement, le laser va requérir du personnel en fréquence, en durée et en temps d'application. Les temps calculés peuvent aller jusqu'à plus de 37 minutes. La durée de l'utilisation du laser est plus souvent inférieure à 7 jours ce qui facilite son emploi mais il y a également une grande variation sur ce sujet: la durée la plus longue est par exemple de 7 semaines dans l'étude n°3. La fréquence est beaucoup moins sujette à variation car les exemples n'excèdent pas une interséance de plus de 3 jours sauf pour l'article n°16 où la fréquence de une application de laser par semaine a été testée et s'est avérée inefficace (non statistiquement significatif).

| Article | Longueur d'onde (nm) | Puissance (mW) | Fluence (J/cm <sup>2</sup> ) | Temps par point (s) | Temps total (mn) | Sites buccaux | Durée   | Fréquence |
|---------|----------------------|----------------|------------------------------|---------------------|------------------|---------------|---------|-----------|
| 1       | 632.8                | 25             | 1                            | 40                  | >3.5*            | 5             | 5j      | 1/j       |
| 2       | 632.8                | 60             | 1.5                          | 10                  | >12.5*           | 5(x15)        | 5j      | 1/j       |
| 3       | 632.8                | 60             | 2                            | 33                  | 5                | 9             | 7s      | 5/sem     |
| 3       | 632.8                | 25             | 2                            | 80                  | 12               | 9             | 7s      | 5/sem     |
| 4       | 830                  | 250            | 35                           |                     | 30               |               | 5j      | 1/j       |
| 5       | 830                  | 70             | 5                            |                     |                  |               | 15j     | 2/sem     |
| 5       | 685                  | 35             | 5                            |                     |                  |               | 15j     | 2/sem     |
| 6       | 632.8                | 10             | 1.8                          |                     | 3                | 4             | 6s      | 5/sem     |
| 7       | 780                  | 60             | 4                            |                     | >5.5*            | 5             | 5j      | 1/j       |
| 8       | 660                  | 50             | 4                            | 16.7                | >37.5*           | 9(15)         | ?       | 1/j       |
| 9       | 650                  | 40             | 2                            |                     | >5*              | 6             | 7 à 13j | 1/j       |
| 9       | 780                  | 60             | 2                            |                     | >3.3*            | 6             | 7 à 13j | 1/j       |
| 10      | 830                  | 100            | 4                            |                     |                  |               | 5j      | 1/j       |
| 11      | 632.8                | 10             | ?                            |                     | 5                | 6             | 25j     | 1/j       |
| 11      | 632.8                | 60             | 1.8                          |                     | >30*             | 6             | 25j     | 1/j       |
| 12      | 660                  | 50             | 8                            | 33.4                |                  |               | ?       | 1/j       |
| 13      | ?                    | ?              | 2                            | 33                  | 6                | 7             | 21j     | 3/sem     |
| 14      | 685                  | 35             | 2                            | 54                  | >12.5*           | 7(x2ou+)      | 6j      | 3/6j      |
| 15      | 830                  | 100            | 4                            |                     |                  | lésions       | >7j     | 1/j       |
| 16      | 660                  | 40             | 6                            | 6                   | >1.4*            | 7(x2ou+)      | ?       | 1et3/sem  |
| 16      | 808                  | 1000           | 10                           | 10                  |                  | lésions       | ?       | 1et3/sem  |
| 17      | 660                  | 25             | 6.3                          | 10                  |                  |               | <25j    | 1/j       |
| 17      | 780                  | 25             | 6.3                          | 10                  |                  |               | <25j    | 1/j       |

\*= temps calculés

Sur les 17 articles sélectionnés, les doses délivrées varient mais les résultats sont en faveur du laser sauf un (7). Certains centres affirment utiliser le laser de façon routinière pour traiter la mucite. Le contact direct avec la muqueuse est parfois préconisé (8, 12, 16, 17) et parfois les articles indiquent expressément une absence de contact (1, 11 et 16 pour l'application du laser sur une zone de mucite).

En fonction des thérapies suivies par les patients, il est possible de comparer l'efficacité du laser sur les mucites radio-induites, chimio-induites et radiochimio-induites :

- Pour les mucites radio-induites, 3 articles précisent l'effet positif du laser. Dans l'étude n°3, le grade 3 de mucite est statistiquement moins fréquent pour les patients recevant le laser, de la 4ème à la 7ème semaine ( $p < 0.01$ ). Dans l'article n°6, à la fin des 6 semaines de radiothérapie, le groupe sous laser avait un grade de mucite significativement plus faible ( $p < 0.001$ ) et n'a jamais eu recours à l'alimentation par intubation. Pour l'étude n°11, la 3ème semaine de thérapie est statistiquement significative ( $p = 0.019$ ) en faveur du traitement laser. Il est difficile de proposer une méthodologie probante, mais certaines données peuvent être recoupées :
  - laser 632.8 nm, 10 à 60 mW, 1.8 à 2 J/cm<sup>2</sup>, utilisé entre 3 et 30 minutes sur une durée longue (25 à 50 jours) à raison de 5 à 7 fois par semaine
- Pour les mucites radiochimio-induites les données sont plus variables en termes de pathologies initiales et l'irradiation corporelle totale parfois associée n'est pas forcément aggravante pour la sévérité de la mucite. Il est difficile de comparer les articles qui référencent dans leurs patients des traitements d'irradiation haute dose et d'autres à doses plus faibles mais avec un protocole de chimiothérapie plus invasif (chimiothérapie de conditionnement).
- Pour les mucites uniquement chimio-induites, 3 articles mentionnent précisément la seule chimiothérapie dans le pool de patients sélectionné. L'article n°4 n'évalue que l'aspect analgésique du laser. L'article n°7 est le seul à émettre des résultats statistiquement non

significatifs. Enfin l'article 13 est positif quant à l'efficacité du laser ( $p < 0.001$ ) mais ne peut être comparé avec le n°7 en terme d'âge des patients.

## 5. Discussion du résultat des études

### *L'âge des patients*

Un aspect de ces études à analyser est bien entendu l'âge des patients et pour cela comparer les 3 articles qui traitent exclusivement des sujets jeunes (sont exclus les articles où les patients sont sélectionnés dès 12 ou 15 ans mais dont la moyenne n'est pas révélatrice d'une population jeune). Il s'agit des articles 7, 14 et 15 pour des enfants recevant un traitement par chimiothérapie ou par radiochimiothérapie pour greffe. Les articles 7/14 (groupe préventif) et 14 (groupe thérapeutique)/15 seront comparés séparément car le groupe thérapeutique est testé sur une mucite déjà diagnostiquée.

- En préventif les deux articles n'arrivent pas à une conclusion commune en termes d'efficacité du laser:
  - n°7 : laser 780 nm, 60 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>, >5.5 minutes par séance pour 5 séances à raison de une par jour ; résultats non significatifs. Il est à noter que le groupe de patients n'est pas homogène avec chimiothérapies intensives et conventionnelles et la discussion porte aussi sur le fait que les enfants ont un taux de prolifération des cellules basales trois fois supérieur à celui des adultes, expliquant, avec une hygiène orale stricte et contrôlée la faible incidence de mucite dans les deux groupes.
  - N°14 : laser 685 nm, 35 mW, 2 J/point, >12.5 minutes par séance pour 3 séances à raison de une séance tous les deux jours ; résultats significatifs pour le laser ( $p = 0.03$ ) où un plus grand nombre de patients n'ont pas été atteints par la mucite. Dans cet article, les patients étant randomisés à nouveau à chaque cycle de chimiothérapie, il a été possible d'évaluer par exemple pour un même patient avec les mêmes traitements réitérés l'action du

laser sur les deux 1ers cycles (mucite grade 0 ou I) et le placebo au 3ème cycle (score III de mucite atteint alors).

Dans ces articles, la différence de temps d'application du laser est corrélée à la puissance de l'instrument utilisé. La durée totale est d'environ 6 jours de traitement. Il est possible d'imputer à la puissance du laser dans l'étude n°7 l'absence d'efficacité, mais un plus grand nombre d'études ou avec un plus grand niveau de preuve est nécessaire pour déterminer le protocole efficace dans le cas du traitement de la mucite chimio-induite de l'enfant.

- En thérapeutique les résultats sont significatifs pour le laser, il s'agit donc de comparer les protocoles d'utilisation :

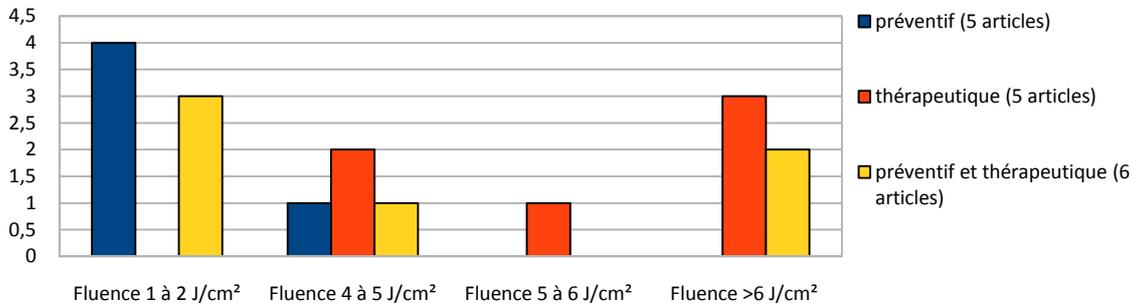
- n°14 : laser 685 nm, 35 mW, 2 J/point, >12.5 minutes par séance, tous les deux jours jusqu'à guérison. Il n'y a pas de groupe contrôle ou placebo. À 6 jours (3ème séance de laser) 80% des patients n'ont pas développé une mucite sévère (donc soit grade 0 ou I NCI-CTC).

- n°15 : laser 830 nm, 100 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>, temps inconnu, une fois par jour jusqu'à guérison des lésions. Dans cet article les données peuvent être comparées avec un groupe placebo. La durée de mucite est diminuée par rapport au groupe sans laser ( $p=0.004$ ). À 7 jours 8/9 patients traités avec le laser ont un grade 0 ou I NCI-CTC soit 88%, ce qui vient corroborer les résultats et statistiques de l'article 14. La même équipe avait mené l'étude aux résultats négatifs (7) quant à l'action prophylactique du laser chez l'enfant sous chimiothérapie.

Les résultats sont assez semblables dans l'un ou l'autre protocole malgré les différences existant entre ceux-ci. Il ne semble pas possible de tirer une conclusion quant à la dose efficace pour la thérapie de la mucite chez l'enfant même si l'utilisation du laser reste bénéfique.

## ***L'efficacité du laser thérapeutique***

La fluence est une donnée essentielle pour comparer les différentes études en termes de prévention ou de thérapie.



Les articles analysant l'effet préventif du laser sont donc plutôt dans une fluence faible et ceux testant l'action thérapeutique ont une énergie plus élevée. Cependant il existe de grosses variations pour deux articles dont les données mentionnent l'utilisation du laser à 35 J/cm<sup>2</sup> (article 4 n'étudiant que l'effet analgésique) et même 72 J/cm<sup>2</sup> (14). Les résultats de ces articles ne sont pas moins démonstratifs que ceux des autres études (affirment l'efficacité du laser) et donc laissent en suspend la question de l'énergie optimale appliquée. Il convient tout de même de se concentrer sur les protocoles des autres études qui sont majoritaires, à niveau de preuve équivalent.

Utilisé en thérapie chez l'adulte, les protocoles lasers peuvent être comparés dans les articles 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 16 et 17. Les articles dont les patients ont été traités par radiothérapie seule ayant été déjà comparés, il reste les n°5, 8, 10, 12, 13, 16 et 17.

n°5 : laser 830 nm, 70 mW, 5 J/cm<sup>2</sup>, 3 fois par semaine pendant 15 jours. Contre placebo la différence est significative : p=0.0037 quant à la durée totale de mucite. À 7 jours 3/5 patients ont un grade 0 ou I OMS (absence de mucite ou érythème) soit 60%.

n°8 : laser 660 nm, 50 mW, 8 J/cm<sup>2</sup>, guérison en 6 jours après le début d'application du laser. L'étude précise que le taux de polynucléaires neutrophiles n'est pas responsable de cette guérison plus rapide car il était infranormal. Il est également précisé que les greffes

allogènes amenant à des lésions de mucite plus sévères comparé aux greffes autologues, les patients de cette étude (majoritairement traités par greffe allogène) constituaient donc un échantillon plus vulnérable et les résultats plus remarquables. La question reste entière quand à l'efficacité de la thérapie laser : liée à l'augmentation d'énergie, la durée d'application ou bien les deux choses à la fois.

N°10 : laser 830 nm, 100 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>, à 7 jours 78% des patients laser n'ont plus de mucite (contre 6% groupe placebo, p=0.001). Résultat intermédiaire entre les études 5 et 8. Il est précisé que dans l'étude 15 réalisée par la même équipe chez l'enfant, les résultats étaient légèrement moins probants. Une comparaison faite dans ce pool de patients entre les mucites chimio-induites et celles radiochimio-induites montre un bénéfice plus grand de la thérapie laser pour les patients sous radiochimiothérapie.

N°12 : laser 660 nm, 50 mW, 8 J/cm<sup>2</sup>, étude de 11 cas où à 6 jours 9/11 patients n'avaient plus de mucite soit 81%. Ce résultat avec celui de l'étude n°8 semble parler pour une densité énergétique plus importante pour guérir les lésions de mucite.

N°13 : laser 2 J/cm<sup>2</sup> appliqué un jour sur deux et non pas chaque jour comme pour les précédentes études. À J7 83% des patients laser n'ont pas développé de mucite (contre 17% placebo, p<0.0001). Cependant dans cette étude la longueur d'onde ainsi que la puissance du laser n'est pas précisément mentionnée.

N°16 : laser 660 nm 6 J/cm<sup>2</sup> et 808 nm 10 J/cm<sup>2</sup>, trois fois par semaine. En thérapeutique les données concernant le taux de guérison à 7 jours ne sont pas connues, on sait qu'il a fallu près de deux semaines pour obtenir le retour à la normale. Cet article a néanmoins un pool de patients traités par hautes doses de radiothérapie (>60 Gy) ce qui diffère des précédents, même si la mucite est radiochimio-induite, et les temps de guérisons en sont certainement modifiés.

N°17 : lasers 660 et 780 nm, 25 mW, 6.3 J/cm<sup>2</sup>, appliqué une fois par jour. Il n'est pas mentionné ici de durée de rémission complète, les scores et la fréquence de mucite sont inférieurs pour le groupe laser (p<0.02).

S'il est un point sur lequel les études s'accordent, c'est la nécessité de déterminer un protocole d'application du laser ; en effet chaque étude obéit à ses propres règles mais l'essentiel pourrait être résumé par: un laser de haute fluence, entre 4 et 8 J/cm<sup>2</sup>, appliqué au moins un jour sur deux et ce jusqu'à guérison des lésions.

### ***L'efficacité du laser en traitement préventif***

Il s'agit de comparer les résultats des articles traitant des patients adultes (hormis ceux déjà comparés 3, 6, 11).

N°1 : laser 632.8 nm, 25 mW, 1 J/cm<sup>2</sup>, session de plus de 3.5 minutes, tous les jours sur 5 jours. Dans cette étude les résultats montrent une action du laser sur la sévérité de la mucite mais pas sur son incidence. La densité énergétique est ici inférieure aux autres études ce qui peut avoir un lien avec les résultats moins positifs, cette étude étant la plus ancienne des articles sélectionnés.

N°2 : laser 632.8 nm, 60 mW, 1.5 J/cm<sup>2</sup>, >12.5 minutes par séance, tous les jours pendant 5 jours. Il est admis dans cette étude la diminution de sévérité, de durée et le délai retardé d'apparition de la mucite pour les patients traités. À J7 après transplantation, le score (DMI) est statistiquement significatif en faveur du laser (p<0.05), cependant les données de durée d'application optimale, le nombre de jours de traitement et l'énergie délivrée à la muqueuse ne sont pas établies et il reste à déterminer si d'autres utilisations pourraient avoir d'encore meilleurs résultats. Une note est mentionnée concernant la langue dont le rapport zone traitée/surface est le plus faible et qui a été le site le moins amélioré par le laser, s'expliquant soit par une différence de perméabilité de cette muqueuse ou par un sous-traitement de cette zone.

N°8 : laser 660 nm, 50 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>, plus de 37 minutes par session, tous les jours jusqu'au recouvrement d'un taux de neutrophiles normal. Les patients du groupe placebo développant une mucite de grade IV (OMS) étaient soumis au laser thérapeutique 8 J/cm<sup>2</sup> mais pas ceux du groupe laser qui continuaient à recevoir le même protocole. L'aspect

préventif est donc examiné dans ce cas mais le croisement de patients modifie les données de la durée totale de mucite. Concernant l'incidence de la mucite, celle-ci n'est pas survenue pour 4 des patients laser mais bien chez tous les autres (34 patients). L'utilisation de 2 échelles OMAS et OMS a permis de renforcer la véracité des résultats et a montré une complémentarité de ces échelles. Cependant, comme pour l'étude thérapeutique, les notions de durée et de puissance d'application sont encore à déterminer.

N°9 : laser 650 nm (dont les résultats ont été statistiquement significatifs), 40 mW, 2 J/cm<sup>2</sup>, session de plus de 5 minutes, tous les jours entre 1 et 2 semaines (arrêt à J2 après greffe). À J7 les scores de mucite sont cependant identiques entre ce groupe laser et le placebo, les différences en faveur du laser n'apparaissant qu'après. Le propos de cette étude était originellement la détermination d'une non-contre-indication au laser qui, en stimulant la division cellulaire aurait pu augmenter la mucite. Les données de longueurs d'onde et de couche tissulaire réceptive sont également mises en lumière (les résultats du laser 780 nm n'étant pas probants). La question de l'énergie apportée et du nombre de séances optimal et cliniquement réalisable reste en suspend selon les auteurs.

N°13 : laser 2 J/cm<sup>2</sup>, 6 minutes par session, 3 fois par semaine pour 21 jours en moyenne. Le bras préventif de cette étude impliquait des patients ayant déjà présenté une mucite au cours d'un même précédent cycle de chimiothérapie. La mucite n'est pas survenue pour 4 des 26 patients. Mais ici le pool de patients incluait des traitements de cancers du sein en majorité et non des chimiothérapies intensives pré-greffe. Les données de longueurs d'onde du laser utilisé et de puissance ne sont pas mentionnées ce qui diminue la valeur probante que l'on peut allouer à l'article. De plus les auteurs ne remettent pas en question le protocole appliqué même dans le but de l'optimiser.

N°17 : laser 660 et 780 nm, 25 mW, 6.3 J/cm<sup>2</sup>, tous les jours, du jour de conditionnement à J15 (passage au laser thérapeutique) après greffe. La comparaison ici faite avec le groupe contrôle avait pour également pour objectif l'évaluation du bain de bouche «formule mucite». La fréquence de mucite est favorable au laser (p=0.02) en termes de grades faibles, même si l'absence de mucite n'est survenue que pour un patient, dans le groupe contrôle. Le protocole d'application du laser est dans cette étude la compilation des

précédentes études randomisées sur le sujet. Même si les auteurs demandent sans la donner une standardisation d'utilisation, la notion de formation du personnel et de sa disponibilité est aussi soumise à questionnement.

En conséquence, les résultats obtenus par l'ensemble des études afficheraient une tendance pour une durée d'application plus longue que les 5 jours préconisés dans les 1ères études (laser préventif poursuivi en laser thérapeutique, éventuellement en augmentant la fluence), avec une longueur d'onde autour de 630 nm; Mais ces assertions sont réellement sujettes à caution comme la plupart des études le mentionnent et le besoin d'études à grande échelle avec des patients dans des contextes de thérapies semblables est indispensable. Le choix du protocole laser dans les études est aidé notamment par l'absence d'effet secondaire ou néfaste de la thérapie laser.

### ***L'efficacité pour la diminution de douleur***

Onze articles analysent la douleur mais seul un article est spécifiquement axé sur l'effet direct du laser en tant qu'analgésique (n°4). En conséquence, ne seront pas comparées les méthodes d'utilisation du laser mais plutôt l'effet obtenu, s'il résulte d'une action directe du laser ou non.

N°1 : un seul jour de différence statistiquement significative avec les scores d'EVA du côté traité et non traité (J9). Le laser appliqué jusqu'à J3 a un potentiel effet retard en ce qui concerne la douleur et qui explique le résultat à J9, mais il n'y a pas en l'occurrence d'effet direct le jour même d'application du laser.

N°2 : laser appliqué de J-5 à J-1 et évaluations de J0 à J20. Une forte diminution de douleur est constatée dans le groupe traité ainsi qu'une utilisation de morphine réduite en importance et en durée. On a ici le constat d'un effet analgésique retard du laser ou bien la sévérité moindre de mucite engendre une douleur moindre. Le sujet n'est pas débattu dans l'article et le protocole d'évaluation ne permet pas d'affirmer un rôle direct du laser quant à la diminution de douleur, même si cette dernière est avérée.

N°3 : dans cette étude l'évaluation a lieu chaque semaine et les anti-inflammatoires et analgésiques sont arrêtés deux jours avant. Ce procédé, outre le fait d'être anti-éthique, n'apporte pas d'informations supplémentaires considérant le fait que la quantité de morphine demandée par les patients a été enregistrée. L'évaluation hebdomadaire ne permet pas de définir clairement un effet analgésique direct du laser mais l'étude insiste sur l'action potentielle du laser à l'échelle cellulaire et infra-cellulaire. La diminution de douleur peut ici aussi être liée aux bons résultats de diminution de sévérité de la mucite.

N°4 : pour cette étude qui évalue spécifiquement la douleur, l'évaluation a lieu juste avant et juste après la séance de laser et les scores du début sont également comparés avec ceux de la fin (à 5 jours). On a donc une évaluation de l'effet analgésique direct du laser, 67% de réduction d'après l'étude, mais il ne faut pas oublier que l'étude n'avait pas de groupe contrôle et donc l'effet placebo est potentiellement important. Le nombre de patients inclus est faible (13) ce qui diminue la valeur probante des résultats. Cependant, une donnée est calculée et non des moindres, s'agissant du coût d'une telle procédure face aux bénéfices potentiellement générés. L'achat du laser ici précisé à 2500\$US et les 30 minutes passées avec chaque patient par un professionnel qualifié sont comparées aux économies dues aux diminutions de prises d'analgésiques et à l'ininterruption du traitement de chimiothérapie.

N°5 : la conclusion de cette étude par ses auteurs est un effet analgésique sur les lésions du laser 830 nm. Cependant, à raison de 3 applications par semaine pendant 15 jours et seulement 3 évaluations par l'EVA, l'effet direct du laser ne peut pas être évalué. Les scores de douleur réduits peuvent être liés aux scores de mucite moins élevés et/ou à un effet analgésique.

N°6 : un effet analgésique est envisagé en conclusion par les auteurs au vu des résultats significatifs en termes de diminution de douleur dans le groupe laser. Cependant, comme pour les autres articles l'évaluation de la douleur était seulement hebdomadaire et il est donc difficile de dissocier l'effet analgésique de l'effet thérapeutique ou préventif.

N°8 : pas de différence statistiquement significative dans cette étude en terme de douleur. Celle-ci était évaluée quotidiennement et ne parle donc pas en faveur d'un effet

analgésique direct du laser. Cependant les auteurs soumettent plusieurs hypothèses quant à l'absence de résultats positifs : des douleurs pharyngiennes qui, précédant les lésions buccales, déclenchaient la prise de morphine et faussaient donc les évaluations, et une subjectivité indifférenciée concernant les douleurs des grades III et IV de mucite, donc une absence de précision.

N°9 : même si le groupe traité par laser 650 nm a eu des résultats significatifs en termes de diminution de douleur contre placebo, les auteurs s'accordent pour dire que cette réduction était liée à l'effet préventif du laser et aux scores de mucite moins élevés.

N11 : dans cet article où la douleur et le recours aux analgésiques a été particulièrement suivi, les résultats ne montrent une réduction significative qu'en semaine 7, concernant le score de douleur. La quantité d'analgésiques administrée n'étant pas différente dans l'un ou l'autre groupe, les auteurs considèrent que la réduction enregistrée ne peut être liée qu'à l'effet analgésique du laser. De plus, ils considèrent possible un effet placebo sur la donnée subjective qu'est la douleur. Il est donc difficile de tirer une conclusion précise de cette étude, les évaluations hebdomadaires ne permettant pas une analyse réellement précise de la douleur subie.

N°14 : dans la discussion de cette étude les auteurs notent que le fait le plus notable reporté par les patients a été la diminution de douleur liée à la mucite. Toutefois cette dernière n'est pas évaluée statistiquement et il n'est pas possible de donner valeur probante à cette assertion.

N16 : pour le groupe affichant une guérison plus longue d'une semaine, les auteurs insistent sur l'effet analgésique du laser et s'appuient sur les théories de blocages nerveux par l'irradiation laser, ce groupe ayant vu ses scores de douleur diminuer et même être complètement nuls juste après les séances de laser. Il est donc ici question d'un effet analgésique direct du laser mais les auteurs préfèrent rappeler que de façon significative la douleur était corrélée au grade de mucite. En revanche, un groupe n'ayant reçu le protocole laser qu'une seule fois par semaine a eu une augmentation significative de douleur, ce qui

tend à confirmer la nécessité d'une application plus régulière du laser (la fréquence d'au moins une fois tous les 2 jours avait été retenue).

Il n'est pas possible de déterminer clairement à partir de ces études le rôle direct du laser dans la diminution de douleur même si plusieurs pistes mènent à cette hypothèse. Il faut plus d'études à plus grande échelle évaluant spécifiquement cette action. La diminution de douleur n'en est pas moins quasi-systématique une fois le laser appliqué par action préventive et thérapeutique contre la mucite. Les notions de douleur et de gêne fonctionnelle sont à juste titre évaluées dans un article (n°4) pour aller vers l'ininterruption du traitement et un coût global moindre.

### ***La gêne fonctionnelle en question***

La plupart des articles relatent l'amélioration du confort des patients étudiés quand le traitement laser a un effet positif préventif ou thérapeutique. 3 articles en ayant plus spécifiquement fait la mesure sont comparés.

N°2 : même si la quantité de salive et la déglutition sont améliorées dans cette étude, le recours à la nutrition parentérale est identique et fait donc perdre dans une certaine mesure le bénéfice des autres résultats.

N°3 : la difficulté de déglutition a été enregistrée et significativement diminuée pour le groupe laser. Cette donnée avec l'action préventive du laser permet d'élargir les bénéfices potentiels liés à ce traitement.

N°11 : pas de recours à la nutrition parentérale pour le groupe laser dans cette étude et une fonctionnalité orale augmentée, ce qui permet d'éviter les interruptions de traitements et la perte poids par diminution de la prise alimentaire.

Les données enregistrées sur le sujet de la fonctionnalité ne sont pas unanimes. Cependant une évaluation globale de l'ensemble des articles et leurs discussions penche

plutôt pour une corrélation entre l'effet positif du laser et la bonne fonctionnalité buccale (à savoir soit la qualité de la salive, la capacité de déglutition, le recours à la nutrition parentérale, le niveau de confort évalué par le patient lui-même). La mucite s'étendant souvent à la région pharyngée où le laser n'est pas distribué, on peut y voir une action à distance du laser et/ou une action des analgésiques locaux et systémiques, donc un sujet à approfondir.

### ***Les protocoles lasers comparés***

Les résultats décrits dans la discussion du laser préventif ou thérapeutique intègrent déjà le protocole laser ayant été le plus efficace pour les études évaluant plusieurs lasers ou protocoles. La variabilité entre les études 5 et 9 est telle que pour des protocoles respectivement thérapeutique et préventif, le laser 830 nm, 70 mW est supérieur au laser 685 nm, 35 mW dans un cas et le laser 650 nm, 40 mW est supérieur au 780 nm, 60 mW dans l'autre cas. Il n'est donc pas possible de dégager un protocole d'utilisation du laser précis même si le niveau de preuve de l'article 9 est plus grand (l'article 5 n'est ni randomisé ni réalisé en double aveugle).

### ***La faisabilité en question***

L'étude n°14 admettait la possibilité de mettre en place un protocole systématique de traitement laser, la faisabilité en était prouvée au cours de l'étude. Il faut rappeler qu'aucun effet adverse ou intolérance n'ont été décrits dans ces articles et l'étude n°4 évalue même la thérapie laser en termes de coût d'acquisition du matériel et de besoin en personnel. Il est en effet primordial en les temps actuels d'intégrer une logique de rapport coût/bénéfice avant de décider de la mise en place d'un protocole laser au sein d'une unité d'oncologie. Le laser en lui-même est un dispositif médical relativement peu dispendieux au vu de sa longévité et du profit en termes de :

- diminution des coûts d'hospitalisation par ininteruption des traitements anticancéreux
- diminution des prises médicamenteuses d'antalgiques.

Cependant, le coût en personnel formé à l'application du laser ne sera pas négligeable, notamment certaines études qui envisagent plus de 30 minutes de laser par patient par application et d'autres qui demandent une multiplication des séances jusqu'à guérison des lésions. La juste durée d'application par séance et le nombre de jours d'application est à définir et certainement variable entre les visées préventives ou thérapeutiques et les traitements chimio et/ou radiothérapeutiques.

## **6. Vers une meilleure compréhension**

À ce jour aucune méta-analyse n'a exclusivement traité la question du laser basse énergie contre la mucite et cela justifiait l'intérêt de cette thèse. Il existe néanmoins un rapport sur l'ensemble des traitements potentiels préventifs et curatifs de la mucite qui donne au laser un niveau de preuve faible.

Cependant, un travail de comparaison incluant davantage d'études cliniques portant sur le sujet (qui sont toutes incluses dans l'analyse critique de cette thèse) va être publié et il m'a été permis de le consulter. Les conclusions semblent tendre vers l'efficacité du laser pour prévenir, guérir et diminuer la douleur de mucite. Cette méta-analyse définit un protocole d'application du laser, ce qui m'a été difficile de dégager en raison de la disparité des utilisations pour chacune de ces études.

Selon cette méta-analyse, il ne serait pas nécessaire de définir une longueur d'onde unique ou une puissance au milliwatt près mais toujours harmoniser le temps d'application du laser afin d'obtenir une énergie suffisante au point d'application. Dans ce sens, il semblerait que l'étude n°7, la seule n'ayant pas obtenu de résultats en faveur du laser contre placebo, ait

utilisé une fluence inférieure à 1 Joule mais ceci n'est pas vérifiable à la lecture de l'article seul. Les conclusions de la méta-analyse quant à la bonne utilisation du laser sont :

- application au moins un jour sur deux
- pour toute la durée du traitement radio et/ou chimiothérapique ou tant que des ulcères sont encore présents; en prévention débiter 3 à 7 jours avant la radio ou chimiothérapie
- la puissance du laser doit être comprise entre 10 et 100mW
- chaque point doit être illuminé pendant au moins 30 secondes
- la fluence est de 3 Joules pour les longueurs d'onde 633 à 685nm (rouge) et 6 Joules pour 830nm (infrarouge)
- en préventif au moins 6 points de la région oropharyngée doivent être illuminés ; en curatif les zones lésées doivent être directement traitées

Ces données permettent de dégager un protocole qui peut être mis en place en structure hospitalière par exemple, mais qui est toujours demandeur en personnel et en temps requis.

Ces lignes guides restreignent les conclusions et les ébauches de protocoles déduits dans la discussion autour des 17 études sélectionnées dans cette thèse. Il est difficile sans étudier la physique du laser appliquée à la physiologie de la cellule inflammatoire et des tissus lésés de savoir quels sont les éléments importants à mettre en valeur (longueur d'onde, énergie réelle délivrée...).

## **VI. ESSAI DU LASER AU CHRU POITIERS**

La dernière année du cursus odontologique à Nantes peut intégrer un stage à l'extérieur comme proposé à l'hôpital de Poitiers, où les étudiants aident et assistent en stomatologie et en cancérologie ORL. Dans le cadre de ce stage, il nous a été proposé de participer à la manipulation du laser avant le démarrage d'une étude clinique sur le sujet.

### **A. ETUDE EN COURS**

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée en double aveugle, multicentrique, pour évaluer l'efficacité préventive et curative du laser basse énergie (658 nm, 100 mW, 4 J/cm<sup>2</sup>) sur les mucites chimio et radio-induites des patients traités pour un cancer de la sphère ORL de stade III-IV.

L'étude implique la participation de 12 centres avec 100 patients à inclure, le suivi se faisant sur 5 ans.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- évaluer la douleur, l'état nutritionnel et la qualité de vie du patient
- évaluer la compliance au traitement et la tolérance au laser
- évaluer la survie sans progression et la survie globale du patient

L'application se fait par un seul praticien par centre, sur le bras laser et placebo (laser désactivé), dès l'apparition d'une mucite de grade II ou plus, sur toutes les lésions de mucite jusqu'à un retour à un grade inférieur. L'évaluation hebdomadaire est complétée par une fiche d'évaluation (poids, niveau de douleur, type d'alimentation...).

## B. MANIPULATION DU LASER

Une autre étudiante de 6ème année et moi-même sommes parties 2 à 3 jours par semaine durant le 1er semestre de l'année scolaire 2009/2010 et avons suivi les consultations de cancérologie dans le secteur ORL. Dès lors, il nous a été proposé par le Professeur Bensadoun, chef du service d'oncologie radiothérapique, de participer à une phase de préparation en vue de l'étude clinique décrite ci-dessus. Nous avons suivi trois patients traités par radiothérapie pour cancer de la sphère oro-faciale. Nous avons vu ces personnes, en raison de nos emplois du temps sur demi-semaines, au moins une fois par semaine. Nous avons appris à manipuler le laser, à protéger nous-mêmes et le patient par les lunettes spécifiques et avons noté les séances et les sites où le laser a été appliqué.

- Monsieur K.

Début de radiothérapie 05/10/2009

Fin de radiothérapie 08/12/2009

35 séances, 70 Gy, la mucite intéresse la langue, la face interne des joues et le palais.

Nous appliquons le laser point par point (10 secondes par point) sur l'ensemble de la cavité buccale.

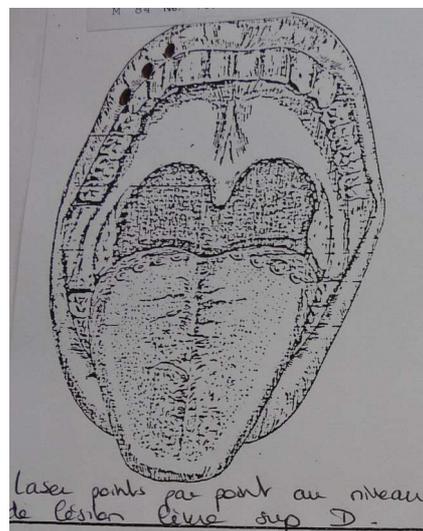


Ce patient présentait une mucite grade II/III (OMS) le jour où nous l'avons vu. Il n'a pas été possible de faire plus d'une séance de laser en raison de difficultés d'organisation d'emploi du temps, les patients venant en ambulatoire pour leur séance de radiothérapie devant être vus juste avant ou juste après pour la séance de laser afin de ne pas prolonger leur attente à l'hôpital. Chez ce patient, la peau des joues et du cou subissait également les effets néfastes de la radiothérapie et la manipulation était encore plus délicate.

- Monsieur R.

Dernière séance de radiothérapie début octobre 2009

Le laser était appliqué en trois à quatre points au niveau de la zone ulcérée



L'objectif, pour ce patient qui a pu être suivi sur une durée plus longue, était de constater une régression de lésion ou une diminution de douleur au niveau du site.

Séance laser 1 : 12/11/09

Séance laser 2 : 19/11/09

Séance laser 3 : 20/11/09



Séance laser 4 : 25/11/09

Séance laser 5 : 26/11/09; le patient décrit des douleurs légères au niveau du site, la zone semble s'étendre vers la commissure labiale.



Séance laser 6 : 27/11/09; douleurs persistantes, lésion étendue vers la commissure.

Séance laser 7 : 02/12/09; douleurs persistantes.

Séance laser 8 : 03/12/09; amélioration nocturne des douleurs, pas de progression de la lésion par rapport au 27/11/09.

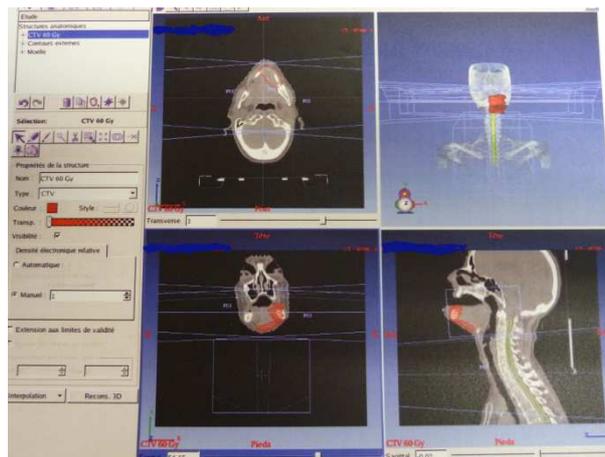


Séance laser 9 : 04/12/09; bulle en regard de la commissure, en voie d'ulcération.



- Madame T.

Patiente traitée pour un carcinome T4N0 du plancher buccal gauche par pelvimandibulectomie non-interruptrice et radiothérapie 60 Gy.



Nous voyons la patiente juste avant ou juste après la séance de radiothérapie. Cette personne est celle avec qui le protocole laser d'action contre la mucite a pu être le plus mis en œuvre.

Les points d'applications du laser concernaient la langue, la gencive inférieure et le plancher buccal.

Séance laser 1 : 12/11/09

Séance laser 2 : 13/11/09



Séance laser 3 : 19/11/09

Séance laser 4 : 20/11/09 ; régression de la mycose linguale, sensation de sécheresse buccale, pas de douleurs.

Séance laser 5 : 26/11/09 ; douleur légère face interne des joues.

Séance laser 6 : 27/11/09 ; pas de douleur, zone localisée blanchâtre gencive antérieure inférieure gauche.



Séance laser 7 : 02/12/09 ; disparition des aphtes de part et d'autre du frein de langue, pas de douleur.



Séance laser 8 : 03/12/09 ; début d'ulcération gencive antérieure inférieure gauche et postérieure droite.



Séance laser 9 : 04/12/09 ; ulcération sur la crête mandibulaire à gauche.



## C. RESENTI

Il est primordial, dans le contexte où le laser montre des bénéfices préventifs et thérapeutiques mais reste étudié pour affiner son protocole d'utilisation, de bien expliquer au patient la démarche et les bénéfices attendus d'une série de séances de laser. En effet, dans le cadre de notre manipulation du laser, la séance avec Monsieur K. n'a pas été renouvelée en partie à cause d'un refus du patient. Ce dernier n'admettait pas le temps passé à la séance qui lui semblait long et les difficultés d'organisation et de planning n'ont pas pu être résolues. Certains patients apprécieront peut-être une nouvelle prise en charge et un temps supplémentaire passé avec du personnel soignant. Mais la plupart subiront certainement plus qu'ils n'apprécieront. Tout doit donc être bien expliqué de façon intelligible pour que le patient jauge lui-même le rapport bénéfice/contrainte.

La praticité du dispositif lui confère une manipulation aisée, le laser est tenu à la main et le seul inconvénient est certainement la durée des séances. Le port des lunettes masque quasiment complètement la vue du patient et celles du praticien lui permettent de travailler sans risque de lésion oculaire. Le protocole de stérilisation désormais admis consiste à la stérilisation des embouts de l'appareil et durant l'application, l'enrobage par un film plastique transparent de la tête du laser.

Il ne nous a pas été possible de constater une action directe du laser sur la mucite ; Madame T. n'était pas atteinte le jour de sa 1ère séance. Cependant le fait qu'elle ne développe qu'une ulcération limitée sur la durée de nos séances (du 12/11 au 04/12) et voit la régression de sa mycose, est plutôt encourageant. Bien sûr des conditions de traitement plus encadrées sont nécessaires.

Enfin il nous a semblé assez facile de comprendre la manipulation du laser, les précautions à prendre ainsi que l'utilisation sur le patient. Ceci pourrait impliquer la formation de personnel soignant de façon rapide pour effectuer les séances de laser.

## VII. CONCLUSION

Les traitements anticancéreux sont une chance de survie pour chaque patient atteint. Voir cette chance annulée par un arrêt du traitement ou un report est intolérable, d'où l'intérêt de trouver les traitements pouvant contrer les effets néfastes des thérapies en oncologie. La mucite est donc la cible de plusieurs traitements adjuvants dont le laser fait partie.

Le laser est, depuis quelques décennies, largement testé et utilisé dans des domaines très variés. Employé à basse énergie, ses actions régénératrice, anti-inflammatoire et antalgique étaient recherchées dans le cadre de notre sujet.

Il est clair au vu des résultats des différentes études que la méthodologie n'est pas encore déterminée quant à la durée, la fréquence et entre autres la puissance du laser. Le contexte de pathologie est aussi un élément sur lequel les études ne sont pas toujours bien cadrées ce qui empêche toute référence d'utilisation.

Cependant, pour les 17 études sélectionnées, même si des biais existent, l'amélioration de l'état buccal et la diminution de douleur chez le patient traité par laser sont en majorité démontrées. La méthodologie n'est peut-être pas si importante, d'où l'intérêt de mettre en parallèle des protocoles lasers différents à une plus grande échelle. Le protocole laser contre la mucite radio-induite des cancers tête et cou est le plus reproductible car les données ne font pas mention de longueurs d'onde, durées ou puissances très différentes.

En odontologie, l'intérêt de la manipulation du laser froid pourrait être la délocalisation des patients oncologiques ambulatoires vers le cabinet dentaire pour l'application de ce protocole, associé à la maintenance des soins effectués avant les thérapies anticancéreuses. Mais ceci n'est pas forcément adapté à la situation des malades qui, pour ceux qui sont effectivement ambulatoires, ont déjà un calendrier de soins et de visites hospitalières conséquent sans avoir à leur ajouter une visite pluri hebdomadaire au cabinet dentaire. Pour les chirurgiens-dentistes exerçant en milieu hospitalier, la contrainte de cette pratique est

son aspect chronophage. Un personnel médical moins spécialisé peut tout à fait être formé pour la réalisation de ce soin.

Le laser ne remplace pas les soins de confort, n'est pas une solution miracle et globale au problème de la mucite. Mais il permet une diminution de la prise d'analgésiques et empêche la progression vers un grade sévère. C'est la raison pour laquelle il est déjà utilisé de façon routinière dans plusieurs centres anticancéreux. Les centres ayant adopté le laser en protocole de prévention et de soin contre la mucite font appel à des infirmières formées ou des dentistes pour manipuler le laser au centre hospitalier. Même si des études restent nécessaires, un protocole peut être employé sans risques d'effets secondaires et avec une bonne acceptation par le patient.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ABOU HASHIEH I, TARDIEU C et FRANQUIN JC.**

Helium-Neon Laser irradiation is not a stressful treatment. A study on Heat-Shock Protein (HSP70) level.

Lasers Surg Med 1997;**20**:451-460.

2. **ABRAMOFF MM, LOPES NN, LOPES LA et coll.**

Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients.

Photomed Laser Surg 2008;**26**(4):393-400.

3. **AL-WHATBAN F et ANDRES B.**

Laser photons and pharmacological treatments in wound healing.

Millenium Ed Laser Ther J 2006;**12**:1.

4. **ANTUNES HS, DE AZEVEDO A, DA SILVA BOUZAS L et coll.**

Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial.

Blood 2007;**109**(5):2250-2255.

5. **ANTUNES HS, FERREIRA EM, MATOS V et coll.**

The impact of low power laser in the treatment of conditioning-induced oral mucositis: a report of 11 clinical cases and their review.

Med Oral Patol Cir Bucal 2008;**13**(3):189-192.

6. **ARAS MH, OMEZLI M et GUNGORMUS M.**

Does Low-Level Laser Therapy Have an Antianesthetic Effect? A Review.

Photomed Laser Surg (à paraître).

7. **ARORA H, PAI K, MAIYA A et coll.**

Efficacy of He-Ne laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral

mucositis in oral cancer patients.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;**105**(2):180-186.

8. **ARUN MAIYA G, SAGAR MS et FERNANDES D.**

Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention and treatment of radiation induced mucositis in head and neck cancer patients.

Indian J Med Res 2006;**124**:399-402.

9. **BAILLET F.**

Radiothérapie: principes, indications, effets secondaires, AKOS 1999.

<http://www.em-consulte.com>

10. **BARASCH A, PETERSON D, TANZER J et coll.**

Helium-Neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients.

Cancer 1995;**76**(12):2550-2556.

11. **BENSADOUN RJ, FRANQUIN JC, CIAIS G et coll.**

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 1999;**7**:244-252.

12. **BENSADOUN RJ, LE PAGE F, DAR COURT V et coll.**

Mucite radio-induite des voies aérodigestives: prévention et prise en charge.

Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO.

Bull Cancer 2006;**93**(2):201-211.

13. **BIOPHOTON (Laboratoire).**

Lasers médicaux.

<http://www.biophoton.fr>

14. **CANCER INFO**

Qu'est-ce qu'un cancer?, 2009.

<http://www.e-cancer.fr>

15. **CIAIS G, BENSADOUN RJ, BREDA C et coll.**

Agence pour la promotion du laser athermique en cancérologie, 2002.

<http://aplac.chez.com>

16. **COEFFIC D, ANTOINE E et KHAYAT D.**

Chimiothérapie antitumorale, AKOS 1998.

<http://www.em-consulte.com>

17. **COWEN D, TARDIEU C, SCHUBERT M et coll.**

Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial.

Int J Radiation Oncol Biol Phys 1997;**38**(4):697-703.

18. **CRUZ LB, RIBEIRO AS, RECH A et coll.**

Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy.

Pediatr Blood Cancer 2007;**48**:435-440.

19. **DAISNE J et GREGOIRE V.**

Imagerie multimodale pour la définition des volumes cibles en radiothérapie.

Bull Cancer 2006;**93**(12):1175-1182.

20. **DEUTSCH E et HUGUET F.**

Modulation biologique de la radiothérapie: perspectives.

Bull Cancer 2005;**92**(1):90-96.

21. **DUNCAN M et GRANT G.**

Review article: oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments.

Aliment Pharmacol Ther 2003;**18**:853-874.

22. **FARSI F, GUICHARD M, GOURMET R et coll.**

Standards, Options et Recommandations pour une bonne pratique odontologique en cancérologie.

Bull Cancer 1999;**86**(7/8):640-665.

23. **GENOT-KLASTERSKY MT, KLASTERSKY J, AWADA F et coll.**

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**:1381-1387.

24. **GOZY M, ANTOINE E, AUCLERC G et coll.**

Épidémiologie et cancer, AKOS 1998.

<http://www.em-consulte.com>

25. **HELTSCHL.**

Laser basse énergie.

<http://www.laserbasseenergie.com>

26. **HOERNI B.**

Cancer, 2002.

<http://fnclcc.com>

27. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER**

Doses de tolérance des principaux organes à risque et des tissus sains, 2008a.

<http://www.e-cancer.fr>

28. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER**

La curiethérapie, 2008b.

<http://www.e-cancer.fr>

29. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER**

Les rayonnements en radiothérapie, 2009.

<http://www.e-cancer.fr>

30. **INSTITUT NATIONAL DU CANCER**

Prévention, 2010.

<http://www.e-cancer.fr/prevention>

31. **KHOURI VY, STRACIERI AB, RODRIGUES AC et coll.**

Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis.

Braz Dent J 2009;**20**(3):215-220.

32. **KUHN A, PORTO FA, MIRAGLIA P et coll.**

Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis a randomized placebo-controlled trial in children.

J Pediatr Hematol Oncol 2009;**31**(1):33-37.

33. **KUHN A, VACARO G, ALMEIDA D et coll.**

Low-level infrared laser therapy for chemo- or radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized, placebo-controlled study.

J Oral Laser Appl 2007;**7**(3):175-181.

34. **KUHN A, WAGNER JC, BRUNETTO AL et coll.**

Low intensity laser therapy in the treatment of mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy.

J Oral Laser Appl 2005;**5**(4):231-235.

35. **LANG L, DE PAULA EDUARDO F, DE PAULA EDUARDO C et coll.**

LED Phototherapy to Prevent Mucositis: A Case Report.

Photomed Laser Surg 2008;**26**(6):609-613.

36. **NES AG et POSSO MBS.**

Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers.

Int Nurs Rev 2005;**52**:68-72.

37. **ONCOMIP.**

Prise en charge des mucites en hématologie pédiatrique, 2000.

<http://www.oncomip.fr/ONCOPEDIATRIE/mucite.htm>

38. **ONCORA (Laboratoire).**

Fiche pratique sur la mucite buccale, Version 1. 2006.

[http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes\\_pratiques/pdf/mucite.pdf](http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes_pratiques/pdf/mucite.pdf)

39. **PAPAS AS, CLARK RE, MARTUSCELLI G et coll.**

A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.

Bone Marrow Transplant 2003;**31**(8):705-712.

40. **PLEVOVA P.**

Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review.

Oral Oncol 1999;**35**:453-470.

41. **ROSENTHAL DI et TROTTI A.**

Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer.

Semin Radiat Oncol 2009;**19**:29-34.

42. **SCHUBERT M, EDUARDO F, GUTHRIE K et coll.**

A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation.

Support Care Cancer 2007;**15**:1145-1154.

43. **SIMOES A, EDUARDO FP, LUIZ AC et coll.**

Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers.

Lasers Surg Med 2009;**41**:264-270.

44. **SOCIETE FRANCAISE DE RADIOTHERAPIE ONCOLOGIQUE.**

Médecin traitant et patient en radiothérapie: conseils pratiques, 2008.

<http://www.sfro.org>

45. **SONIS ST, EILERS JP, EPSTEIN JB et coll.**

Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy.

Cancer 1999;**85**:2103-2113.

46. **SONIS ST, ELTING LS, KEEFE D et coll.**

Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury, pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients.

Cancer 2004;**100**(9):1995-2025.

47. **ZEILEIS M.**

Mode d'emploi pour thérapie laser, Version 2.10.

Brackenheim : Hetschl GmbH, 2005.

**GIROFLIER (Lauranne).**- Traitement par le laser de basse énergie des mucites orales radio ou chimio induites : analyse de la littérature.

-105 f. ; tabl.; ill.; 47 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2011)

**RESUME :**

Les mucites sont des pathologies de la muqueuse buccale induites par les traitements anticancéreux. Des traitements symptomatiques sont utilisés et d'autres techniques sont à l'étude pour prévenir leur apparition et optimiser la thérapeutique. 17 études cliniques ont été sélectionnées, analysées et comparées pour déterminer l'efficacité du laser de basse énergie en traitement et en prévention de la mucite, ainsi que son rôle contre la douleur associée. Si l'efficacité du laser est presque toujours admise, les protocoles d'utilisation n'ont pas pu être précisément définis. Une étude clinique au CHRU de Poitiers est décrite et des patients traités par laser dans le cadre d'une préparation à l'étude sont recensés.

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

**MOTS CLES MESH :**

Chimiothérapie; Radiothérapie; Stomatite; Thérapie laser de basse puissance

Chemotherapy; Radiotherapy; Stomatitis; Laser Therapy, Low-Level