HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE

AVIS DE LA CNEDiMTS

07 Mars 2017

Faisant suite à l'examen du 21 Février 2017, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 07 Mars 2017.

CONCLUSIONS

THERABITE, dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire

Demandeur : ATOS MEDICAL SAS (France)

Fabricant : ATOS MEDICAL AB (Suède)

Les modèles et références proposés par le demandeur (cf. page 3)

Indications retenues :	• Trismus d'origine musculaire, consécutif uniquement à une irradiation de la sphère orofaciale • Prévention du trismus d'origine musculaire lié à une irradiation de la sphère orofaciale
Service Attendu / Rendu (SA/SR) :	**Service Rendu (SR) suffisant** pour le renouvellement d'inscription dans le trismus d'origine musculaire, consécutif uniquement à une irradiation de la sphère orofaciale. **Service Attendu (SA) suffisant** pour la modification des conditions d'inscription correspondant à la prévention du trismus d'origine musculaire lié à une irradiation de la sphère orofaciale. En raison de : – **l'intérêt thérapeutique** des techniques de mobilisation passive de l'articulation temporo-mandibulaire, – **l'intérêt de santé publique** compte tenu du retentissement du trismus sur la qualité de vie.
Comparateur retenu:	Le comparateur retenu pour le renouvellement d'inscription et la modification des conditions d'inscription est identique, il s'agit de la technique de mobilisation passive avec abaisse-langue réalisée par un professionnel de santé.
Amélioration du SA/SR :	**ASR de niveau V,** pour le renouvellement d'inscription **ASA de niveau V,** pour la modification des conditions d'inscription

Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	5 ans
Données analysées :	Les nouvelles données cliniques soutenant la demande de renouvellement d'inscription (utilisation à visée curative) sont : – l'étude de Kraajenga et *al*. 2014, prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique – l'étude de Pauli et *al.* 2014, prospective, contrôlée, multicentrique, non randomisée – l'étude de Pauli et *al.* 2015, prospective, contrôlée, randomisée, non retenue car le comparateur retenu est un dispositif non utilisé en France – l'étude de Tang et *al.* 2011, prospective, contrôlée, randomisée, bicentrique – l'étude de Kamstra et *al.* 2012, rétrospective, bicentrique. Les nouvelles données cliniques soutenant la demande de modification des conditions d'inscription (utilisation à visée préventive) sont : – l'étude de Carnaby-Mann et *al*. 2012, prospective, contrôlée, randomisée monocentrique, non retenue car l'étude porte l'étude porte sur la prévention de la dysphagie chez des patients ayant un cancer de la tête et du cou traités par radiochimiothérapie – l'étude de Van der Molen et *al.* 2011, prospective, contrôlée, randomisée monocentrique – l'étude de Van der Molen et *al.* 2014 qui rapporte les résultats à long terme de l'étude Van der Molen et *al* 2011, non retenue car les résultats rapportés ne comparent pas les deux bras de traitement – l'étude de Retèl et *al.* 2015, une évaluation économique de type coût-utilité, non retenue – l'étude de Loorents et *al*. 2014, prospective, contrôlée, randomisée, bicentrique – une revue systématique de la littérature (Perry et *al*., Cochrane 2016) incluant des essais contrôlés randomisés comparant les exercices thérapeutiques à la prise en charge conventionnelle sur la fonction de déglutition chez les patients ayant un cancer de la tête et du cou avancé, non spécifique de THERABITE.
Éléments conditionnant le SA/SR : Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
Modalités de prescription et d'utilisation :	La prescription doit être précédée d'un examen parodontal des dents.
Conditions du renouvellement :	Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.
Population cible :	Entre 23 000 et 25 000 patients au total.

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

Demande de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document). Les modifications des conditions d'inscription portent sur une extension d'indication.

01.1. MODELES ET REFERENCES

Les modèles et références du dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire THERABITE proposés par le demandeur sont les suivants :

	Références
Kit modèle adulte	TH001
Kit modèle enfant	TH002

01.2. CONDITIONNEMENT

THERABITE est un système proposé sous forme de kit, existant en 2 modèles (adulte et enfant) comprenant :

- 1 mobilisateur mandibulaire,
- 4 tampons occlusaux,
- 1 support manuel,
- 1 mesureur de champ de mouvement (30 pièces),
- 1 sac de rangement,
- 1 manuel d'utilisation,
- 1 journal de progrès du patient.

Les consommables sont proposés avec les conditionnements suivants :

Type de consommable	Nom commercial	Nombre d'unités par conditionnement	Références
Mesureur de champ de mouvement	Therabite Range of Motion Scale	150	SC001
Tampon occlusal standard	TheraBite Bite Pad Regular	4	PA001
Tampon occlusal pour édentés	TheraBite Pad Edentulous	4	PA002
Tampon occlusal pédiatrique	TheraBite Bite Pad Pediatric	4	PA003

Les tampons occlusaux sont inscrits au remboursement sous le code LPP :1168500. Les mesureurs de champ de mouvement ne sont pas pris en charge par la LPPR.

01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES ET CONTRE-INDICATIONS

Pour le renouvellement des conditions d'inscription:

Trismus d'origine musculaire consécutif notamment à une irradiation de la sphère orofaciale

Pour la modification des conditions d'inscription (extension d'indication) :

Prévention du trismus d'origine musculaire notamment lié à une irradiation de la sphère orofaciale

Le système THERABITE n'est pas destiné à être utilisé par :

- des personnes qui ont ou risquent d'avoir une fracture maxillaire ou mandibulaire ou qui présentent d'autres faiblesses des os de la mâchoire,
- des personnes souffrant d'infections, d'ostéomyélite ou d'ostéoradionécrose maxillaire.

01.4. COMPARATEUR REVENDIQUE

Pour le renouvellement des conditions d'inscription, le comparateur revendiqué est la technique de mobilisation passive avec abaisse langue réalisée par un professionnel de santé.

Pour la modification des conditions d'inscription (extension d'indication), le comparateur revendiqué est la technique de mobilisation passive avec abaisse langue réalisée par un professionnel de santé.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Le système THERABITE a été évalué pour la première fois par la Commission en date du 12 décembre 2007[1]. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté[2] du 28 août 2008 (Journal Officiel du 02 septembre 2008).
Dans son avis du 12 décembre 2007[1] , la Commission s'était prononcée en faveur d'une inscription de 5 ans. La prise en charge de THERABITE a été fixée à 3 ans. De plus, l'indication a été restreinte par rapport à celle formulée par la Commission. La prise en charge de THERABITE concerne les cas de trismus d'origine musculaire, consécutif uniquement à une irradiation de la sphère orofaciale.

La dernière évaluation du système THERABITE par la Commission date du 29 novembre 2011[3]. Sa prise en charge par l'Assurance Maladie, sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 1er octobre 2012[4] (Journal Officiel du 9 octobre 2012). La prise en charge de THERABITE a été maintenue au trismus d'origine musculaire, consécutif uniquement à une irradiation de la sphère orofaciale.

[1] Avis de la Commission du 12 décembre 2007 relatif à THERABITE, dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire HAS : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cepp-1541therabite.pdf

[2] Arrêté du 28 août 2008 relatif à l'inscription du dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire THERABITE de la société COLLIN au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale , publié au Journal Officiel de la République Française le 02 septembre 2007. https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2008/8/28/SJSS0820956A/jo/texte/fr [consulté le 09/11/2016]

[3] Avis de la Commission du 29 novembre 2011 relatif à THERABITE, dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire. HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/therabite-29_novembre_2011_4060_avis.pdf

[4] Arrêté du 1er octobre 2012 relatif au renouvellement du dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire THERABITE de la société ATOS MEDICAL SAS inscrit au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 9 octobre 2012. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026473728 [consulté le 09/11/2016]

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Classe I, déclaration CE de conformité par le demandeur

03.2. DESCRIPTION

THERABITE est un système portable de réhabilitation des mouvements de la mandibule composé des éléments suivants :

- mobilisateur mandibulaire dont le degré d'ouverture peut être réglé (entre 25 et 45 mm) ainsi que la vitesse d'ouverture ;
- tampons occlusaux auto-adhésifs visant à répartir la force de pression à toutes les dents. Il existe 3 variantes: adulte, enfant, sujet édenté;
- support manuel destiné à assister le patient à maintenir constante l'ouverture buccale ;
- mesureurs de champ de mouvement permettant les mesures de l'ouverture buccale.

La longévité d'une paire de tampons occlusaux est de 2 mois. Celle des écarteurs maxillaires est de 24 mois en moyenne.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Mobilisation passive de l'articulation temporo-mandibulaire

03.4. ACTES

Sans objet

THERABITE est destiné à être utilisé par le patient lui-même.

04 SERVICE ATTENDU / RENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. RAPPEL DE DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

Dans son avis d'inscription du 12 décembre 2007[1], la Commission s'était prononcée pour un service attendu suffisant sur la base de 3 études, réalisées sur de petits effectifs et de méthodologies suivantes :

- prospective comparative randomisée sur 21 patients suivis 10 semaines ;
- prospective de comparaison avant-après sur 11 patients suivis 12 à 48 semaines ;
- comparative randomisée sur 46 patients suivis 4 semaines.

THERABITE avait obtenu une ASA de niveau V par rapport à la technique de mobilisation passive avec abaisse-langue dans les cas de trismus d'origine musculaire, consécutif notamment à une irradiation de la sphère orofaciale.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission de données cliniques permettant notamment de confirmer l'efficacité de THERABITE et de préciser l'observance.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 29 novembre 2011[3], la Commission s'était prononcée pour un service rendu suffisant en l'absence de nouvelles études cliniques disponibles (deux études de cas et une enquête qualitative mentionnées dans le dossier n'avaient pas été retenues).
THERABITE avait obtenu une ASR de niveau V par rapport à la technique de mobilisation passive avec abaisse-langue dans les cas de trismus d'origine musculaire, consécutif notamment à une irradiation de la sphère orofaciale.

La Commission avait constaté l'absence de résultats de l'étude post-inscription et avait maintenu sa demande de transmission des résultats de l'étude post-inscription.

04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES CLINIQUES

Dans son avis du 12 décembre 2007[1], la Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission de données cliniques permettant de :

- confirmer l'efficacité de THERABITE (impact sur l'ouverture interincisale maximale, sur la qualité de vie,…)
- préciser ses modalités d'utilisation, notamment l'observance
- définir l'impact de l'utilisation de THERABITE sur le nombre de séances de physiothérapie pratiquées par un professionnel de santé éventuellement associées.

Dans son avis de renouvellement d'inscription du 29 novembre 2011[3], la Commission soulignait l'absence de données concernant l'étude post-inscription demandée en 2007 et le recours tardif à un second centre.

Le laboratoire ATOS MEDICAL S.A.S a décidé de clôturer de manière anticipée l'étude post-inscription en raison d'une difficulté de recrutement liée notamment au changement dans la prise en charge des patients après traitement d'un cancer de la sphère ORL, qui bénéficieraient d'une prise en charge préventive plutôt que curative.

Les nouvelles données cliniques soutenant la demande de renouvellement d'inscription (utilisation à visée curative) sont :

- l'étude de Kraajenga et *al*. 2014[5], prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique
- l'étude de Pauli et *al.* 2014[6], prospective, contrôlée, multicentrique (5 centres), non randomisée
- l'étude de Pauli et *al.* 2015[7] , prospective, contrôlée, randomisée, non retenue car le comparateur retenu est un dispositif non utilisé en France
- l'étude de Tang et *al.* 2011[8], prospective, contrôlée, randomisée, bicentrique
- l'étude de Kamstra et *al.* 2012[9], rétrospective, bicentrique.

[5] Kraaijenga S., Van der Molen L., Van Tinteren H ; Hilgers F., Smeele L. Treatment of myogenic temporomandibular disorder: a prospective randomized clinical trial, comparing a mechanical stretching device (THERABITE) with standard physical therapy exercise. Cranio, 2014, 32:208-216
[6] Pauli N, Fagerberg-Mohlin B, Andrell P, Finizia C, Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer. Acta Oncologica 2014 ;53 :502-509
[7] Pauli N, Andréll P, Johansson M., Fagerberg-Mohlin B, Finizia C, Treating trismus : A prospective study on effect and compliance to jaw exercise therapy in head and neck cancer. Head & Neck 2015, 37: 1738-1744,
[8] Tang Y.,Shen Q.,Wang Y., Lu K., Wang Y., Peng Y.A Randomized Prospective Study of Rehabilitation Therapy in the Treatment of Radiation-induced Dysphagia and Trismus. Strahlentherapie und Onkologie 2011 ; 187 :39-44
[9] Kamstra A, Roodenburg J, Beurskens C, Reintsema H, Dijkstra P , THERABITE exercises to treat trismus secondary to head and neck cancer. Supportive care cancer, 2012, 21(4):951-957

Les nouvelles données cliniques soutenant la demande de modification des conditions d'inscription (utilisation à visée préventive) sont :

- l'étude de Carnaby-Mann et *al*. 2012 [10] , prospective, contrôlée, randomisée monocentrique, non retenue car l'étude porte sur la prévention de la dysphagie chez des patients ayant un cancer de la tête et du cou traités par radiochimiothérapie
- l'étude de Van der Molen et *al.* 2011 [11] , prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique
- l'étude de Van der Molen et *al.* 2014[12] qui rapporte les résultats à long terme de l'étude Van der Molen et *al* 2011[11], non retenue car les résultats rapportés ne comparent pas les deux bras de traitement
- l'étude de Retèl et *al.* 2015[13], une évaluation économique de type coût-utilité, non retenue
- l'étude de Loorents et *al*. 2014[14], prospective, contrôlée, randomisée, bicentrique
- une revue systématique de la littérature (Perry et *al*. Cochrane 2016[15]) incluant des essais contrôlés randomisés comparant les exercices thérapeutiques à la prise en charge conventionnelle sur la fonction de déglutition chez les patients ayant un cancer de la tête et du cou avancé, non spécifique de THERABITE.

① **Utilisation à visée curative**

L'étude de Kraajenga et *al*. 2014[5] prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique avait pour but de comparer l'utilisation de THERABITE à la kinésithérapie maxillo-faciale dans le traitement des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire d'origine myogénique. Quatre-vingt-seize patients ayant des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire d'origine myogénique associés à des douleurs et/ou une amplitude d'ouverture buccale<35mm ont été inclus : 50 dans le groupe kinésithérapie maxillo-faciale et 46 dans le groupe THERABITE. La durée de suivi était de 24 semaines. Le critère de jugement principal était l'évaluation subjective des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire avec le questionnaire MFIQ (questionnaire d'une impotence fonctionnelle mandibulaire).
L'analyse à 6 semaines portait sur 42 patients (44% des 79 patients randomisés) ; à 24 semaines de suivi, 17 patients (22% des patients randomisés) étaient dans l'étude.
A 6 semaines, le score au questionnaire MFIQ différait de manière significative entre les deux bras - p=0,005 (analyse en per protocole, n= 42).

[10] Carnaby-Mann G., Crary M., Schmalfuss I., Amdur R. "Pharyngocise": Randomized Controlled Trial of Preventative Exercises to Maintain Muscle Structure and Swallowing Function During Head-and-Neck Chemoradiotherapy. International Journal of Radiation Oncologybiology physics, 2011, 1-10
[11] Van Der Molen L., Van Rossum M., Burkhead L., Smeele L., Rasch C., Hilgers F. A Randomized Preventive Rehabilitation Trial in Advanced Head and Neck Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy: Feasibility, Compliance, and Short-term Effects. Dysphagia 2011;26(2):155-170
[12] Van der Molen L., Van Rossum M., Rasch C., Smeele L., Hilgers F**.** Two-year results of a prospective preventive swallowing rehabilitation trial in patients treated with chemoradiation for advanced head and neck cancer. Eur Arch Othorhinolaryngol – Head and Neck;2014, 271: 1257-1270
[13] Retèl V., Van der Molen L., Steuten L., Van den Brekel M., Hilgers F., A cost-effectiveness analysis of using THERABITE in a preventive exercise program for patients with advanced head and neck cancer treated with concomitant chemo-radiotherapy. Eur Arch Otorhinolaryngol - Head and Neck, 2016, 273 (2):487-494
[14] Loorents V., Rosell J., Karlsson C., Lidbäck M., Hultman K.,Börjeson S. Prophylactic training for the prevention of radiotherapy-induced trismus – a randomised study. Acta Oncologica, 2014, 53:4, 530-538
[15] Perry A., Lee SH, Cotton S., Kennedy C., Therapeutic exercises for affecting post-treatment swallowing in people treated for advanced-stage head and neck cancers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016(8):CD011112

Tableau 1 Evolution du score MFIQ au cours du temps

		THERABITE	Kinésithérapie
	N=	46 (48%)	50 (52%)
Baseline	N=	38	41
	Médiane	22,5	22,0
	Ecart interquartile	17,2-33,8	15,0-30,0
2 semaines	N=	31	30
	Médiane	15,0	22,5
	Ecart interquartile	9,0-25,0	11,0-33,8
4 semaines	N=	24	28
	Médiane	10,0	16,5
	Ecart interquartile	4,0-16,2	10,5-29,2
6 semaines	N=	20	21
	Médiane	9,5	17,0
	Ecart interquartile	3,8-15,2	5,0-28,0

La méthodologie et les résultats de l'étude sont détaillés en annexe.

Les principales limites de cette étude sont les suivantes :

- un nombre important de sorties de l'essai : 96 patients inclus, 79 randomisés et 42 patients analysés à 6 semaines (17 patients dans l'étude à 24 semaines)
  Motifs de sorties de l'étude :
  - perdus de vue (45 patients)
  - absence de symptômes (8 patients)
  - inconfort d'utilisation (4 patients)
  - absence d'amélioration (2 patients)
  - manque de temps (1 patient)
- une analyse en per protocole
- le caractère monocentrique de l'étude
- une exclusion de 2 patients dans le groupe THERABITE pour absence d'amélioration des symptômes
- la calcul du nombre de sujets nécessaires basé sur un critère de jugement secondaire
- une méthode de randomisation non renseignée
- les critères d'inclusion et d'exclusion non explicités
- une incohérence dans le flowchart (bras kinésithérapie maxillo-faciale)
- une incohérence du nombre de patients analysés dans le tableau des résultats
- l'absence de résultats détaillés pour les critères de jugement secondaires
- les traitements pris par les patients à l'inclusion non explicités

L'étude de Pauli et *al.* 2014[6] prospective, contrôlée, multicentrique (5 centres), non randomisée avait pour but d'évaluer l'intérêt d'exercices basés sur l'utilisation de dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire sur les trismus secondaires à un cancer de la tête et du cou. Cinquante patients ayant un cancer de la tête et du cou ont été inclus dans le groupe expérimental et 50 patients ont été choisis pour constituer le groupe témoin.
Au sein du groupe expérimental, les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe a utilisé le dispositif THERABITE, le second groupe a utilisé le dispositif ENGSTRÖM. La durée de suivi était de 3 mois. Le critère de jugement principal était l'amplitude d'ouverture buccale maximale évaluée par la distance interincisale (DII).

Les deux groupes de traitement n'étant pas comparables à l'inclusion (différence statistiquement significative de l'amplitude de l'ouverture buccale entre les deux bras - $p<0,05$), aucune interprétation des résultats n'est possible.

La méthodologie et les résultats de l'étude sont détaillés en annexe.

Les principales limites de cette étude sont les suivantes :
– une différence statistiquement significative de l'amplitude de l'ouverture buccale entre les deux bras (p<0,05) à l'inclusion
– une absence de randomisation entre les groupes : expérimental et contrôle
– une randomisation au sein du groupe expérimental entre deux types de dispositifs de réhabilitation de la mobilité mandibulaire dont un non admis au remboursement en France.

L'étude de Tang et *al.* 2011[8] prospective, contrôlée, randomisée, bicentrique avait pour but d'évaluer l'intérêt de la kinésithérapie maxillo-faciale en termes d'effets thérapeutiques et d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux traitements conventionnels du trismus et de la dysphagie chez des patients ayant des antécédents de carcinome nasopharyngé traité par radiothérapie. Les critères de jugement étaient :
– la fonction de déglutition évaluée par le score du « test à l'eau » en pré- et post-traitement
– le trismus évalué par la distance interincisale (DII)

Quarante-trois patients ayant des antécédents de carcinome nasopharyngé traités par radiothérapie ont été analysés dans cette étude. La durée de suivi était de 3 mois.
Le taux d'efficacité[16] sur la dysphagie dans le groupe kinésithérapie maxillo-faciale était de 77% et de 43% dans le groupe contrôle, la différence de résultats entre les deux groupes était statistiquement significative ($\chi 2 = 5,32$, $p = 0,02$).

La distance interincisale différait de manière significative en pré- *versus* post-traitement dans le bras contrôle (p=0,001), et ne différait pas de manière significative dans le bras expérimental.

Tableau 2 Comparaison de la DII en pré- et post-traitement (moyenne ± écart-type)

Bras	N=	DII prétraitement (cm)	DII post-traitement (cm)	Différence DII pré- et post-traitement (cm)
Bras kinésithérapie	22	1,89±0,69	1,7±0,68	0,19±0,5
Bras contrôle	21	1,8±0,56	1,1±0,36	0,69±0,56
p value		0,62	0,001	0,04

Le taux d'efficacité[16] pour le trismus dans le groupe kinésithérapie maxillo-faciale est de 64% et de 28% dans le groupe contrôle, la différence des résultats entre les deux groupes est statistiquement significative ($\chi 2 = 5,31$, $p = 0,02$).

La méthodologie et les résultats de l'étude sont détaillés en annexe.

Les principales limites de cette étude sont les suivantes :
– l'exclusion des patients ayant un trismus au diagnostic de cancer de la tête et du cou
– les caractéristiques des patients dans chaque bras non présentées pour l'âge et le sexe
– les critères de jugement non individualisés
– la méthode de randomisation non renseignée
– le caractère bicentrique (centre rattaché à la même université) de l'étude.

L'étude de Kamstra et *al.* 2012[9] rétrospective, bicentrique avait pour but d'évaluer l'efficacité de THERABITE dans le traitement des trismus secondaires aux cancers de la tête et du cou et d'analyser les facteurs influençant l'efficacité de THERABITE. Les critères de jugement étaient :
– l'amplitude de l'ouverture buccale mesurée par la distance interincisale
– les facteurs influençant l'augmentation de l'amplitude d'ouverture buccale

[16] Le taux d'efficacité est défini par le nombre de patients ayant des résultats excellents et efficaces rapporté au nombre total de patients.

Tous les patients ayant un trismus secondaire à un cancer de la tête et du cou traités par des exercices avec THERABITE entre avril 2004 et juillet 2011 ont été inclus ; soit 72 patients recrutés et 69 patients analysés (3 décès avant la fin du recueil des données).

Les résultats de l'étude ne sont pas détaillés en raison des limites méthodologiques (étude bicentrique et rétrospective) ne permettant pas leur interprétation.

② Utilisation à visée préventive

L'étude de Van der Molen et *al.* 2011[11], prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique avait pour but d'évaluer deux programmes de rééducation préventive chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou avancé, traités par chimio-radiothérapie. Cinquante-cinq patients ont été inclus. La durée de suivi était de 10 semaines. Les patients ont été randomisés en deux groupes :

– Groupe S (standard) (n=28): rééducation basée sur des exercices d'amplitude de mouvement et trois exercices de renforcement,
– Groupe E (expérimental) (n=27): exercices d'ouverture buccale passive et lente avec THERABITE associés à des exercices de renforcement.

Les critères de jugement étaient les suivants :

- évaluation de la fonction de déglutition par vidéofluoroscopie, (échelle PAS (Penetration Aspiration Scale) et présence de résidus)
- ouverture buccale mesurée par la distance maximale interincisale
- poids des patients et IMC des patients
- modification du score FOIS (Functional Oral Intake Scale), l'échelle FOIS permet d'évaluer la prise orale alimentaire (solide et liquide)
- évaluation de la qualité de vie à l'aide d'un questionnaire
- évaluation de la douleur par échelle analogique visuelle (EVA)
- pour évaluer la faisabilité des exercices et l'observance, la familiarisation avec les exercices a été évaluée à l'aide d'un score
- évaluation du nombre de jours de pratique des exercices
- causes d'abandon

Les données ont fait l'objet d'une analyse per protocole portant sur 49 patients.
A 10 semaines, une différence statistiquement significative entre les deux bras est observée pour les critères suivants :

- le nombre de jours de pratique des exercices

Tableau 3 Nombre moyen de jours de pratique par bras

	Groupe S	Groupe E	p
Moyenne du nombre de jours de pratique	59 jours	41 jours	0,05

- la présence de résidus

A 10 semaines, la présence de résidus est moindre dans le bras E par rapport au bras S (p=0,021).

Les résultats des autres critères de jugement sont comparables entre les deux groupes.

La méthodologie et les résultats de l'étude sont détaillés en annexe.

Les principales limites de l'étude sont les suivantes :

- une analyse en per protocole
- le caractère monocentrique de l'étude
- multiplicité des critères de jugement sans critère de jugement principal individualisé et l'absence de calcul préalable de la taille de l'échantillon.
- l'absence de résultats des critères de jugement par bras
- la comparabilité des groupes à l'entrée dans l'étude n'est pas étudiée
- la réalisation de l'insu non précisée
- le questionnaire utilisé non validé.

L'étude de Loorents et *al*. 2014[14] prospective, contrôlée, randomisée, bicentrique avait pour but d'évaluer l'efficacité d'un programme standardisé de rééducation basé sur l'utilisation du dispositif THERABITE pour la prévention du trismus lié à une radiothérapie, pendant et jusqu'à 12 mois après la fin de la radiothérapie. Soixante-six patients ayant un cancer de la tête et du cou traités par des doses de radiothérapie >15 Gy et ayant une distance interincisale maximale >35mm : 33 dans le groupe expérimental et 33 dans le groupe contrôle. La durée de suivi était de 12 mois. Le critère de jugement principal était la distance maximale interincisale mesurée toutes les semaines durant la radiothérapie, puis 3, 6 et 12 mois post-radiothérapie.
Les DII maximales ne différaient pas de manière statistiquement significative entre les deux groupes à chaque point de mesure.

Tableau 4 Evolution de la DII maximale 12 mois post-radiothérapie

Evolution de la DII maximale	Groupe expérimental	Groupe contrôle
semaine 4 *vs* baseline	-1,7%	+0,9%
semaine 6 *vs* baseline	-3,6%	-5,2%
3 mois après fin de radiothérapie vs baseline	-2,6%	+2,8%
6 mois après fin de radiothérapie *vs* baseline	-0,7%	-1,7%
12 mois après fin de radiothérapie *vs* baseline	-0,3%	+4,1%

La méthodologie et les résultats de l'étude sont détaillés en annexe.

Les principales limites de l'étude sont les suivantes :

- un nombre important de sorties de l'étude (24/66)
- les valeurs de p non fournies
- certains patients du groupe contrôle ont réalisé des exercices de rééducation
- des analyses en sous-groupe non prévues au protocole
- le caractère bicentrique de l'étude

La revue systématique de la littérature Cochrane 2016[15]
Cette revue systématique avait pour objet de déterminer les effets des exercices thérapeutiques entrepris avant, pendant et/ou immédiatement après le traitement des cancers de la tête et du cou, sur la déglutition, l'aspiration et les répercussions telles que les infections respiratoires, les pneumopathies d'inhalation et les importantes pertes de poids, chez les patients traités, en curatif, pour un cancer épidermoïde de la tête et du cou avancé (stades III et IV).

Plusieurs bases de données électroniques ont été interrogées, notamment MEDLINE, CINAHL sans restriction de langue, d'année ou de statut de publication.
Les études ont été sélectionnées selon les critères suivants : essais contrôlés randomisés et essais cliniques contrôlés chez tout patient adulte avec un diagnostic clinique et histologique de cancer épidermoïde de la tête et du cou avancé (stades III et IV) ayant reçu un traitement

carcinologique (chirurgie et radiothérapie, chirurgie et chimioradiothérapie ou chimioradiothérapie sans chirurgie) et jugé à risque de présenter, ou présentant, une dysphagie. Ont été inclus les patients sans restriction d'âge ou de degré de dysphagie.
Six études contrôlées randomisées ont été retenues incluant 326 patients. Cette revue systématique Cochrane 2016[15] reprend l'ensemble des études soutenant la demande de modification des conditions d'inscription (utilisation à visée préventive).
En raison de la très faible qualité méthodologique des études notamment liée à des petits échantillons, les auteurs concluent à l'absence de preuve montrant l'intérêt des exercices thérapeutiques entrepris avant, pendant et/ou immédiatement après le traitement de cancers de la tête et du cou sur l'amélioration de la déglutition ou sur l'amélioration des critères de jugement secondaires. Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée en raison de l'hétérogénéité des patients inclus et des différences méthodologiques telles que les critères de jugement principaux et secondaires, les méthodes de mesure ou les variables d'intérêt.

04.1.1.3. MATERIOVIGILANCE

Entre 2011 et 2015, 25 400 dispositifs THERABITE ont été vendus dans le monde. La répartition de ventes par année est décrite dans le tableau ci-dessous :

	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de ventes (Monde)	4 627	5 393	4 847	5 267	5 266

Depuis 2011, deux cas de matériovigilance ont été déclarés :
- 1 cas de matériovigilance lié à l'utilisation du dispositif a été déclaré en 2013 aux Etats-Unis,
- 1 cas de matériovigilance lié au non-respect des mentions légales (marquage CE) a été déclaré en 2013 en Allemagne.

Au total, par rapport aux précédentes évaluations ont été retenues :
- *pour la demande de renouvellement, 4 études dont 2 études contrôlées randomisées*
- *pour la demande de modification des conditions d'inscription, 2 études contrôlées randomisées et une revue systématique.*

La Commission souligne le faible niveau de prévu fourni compte tenu des limites méthodologiques identifiées.
Néanmoins, elle considère que les données fournies montrent l'intérêt thérapeutique du dispositif THERABITE dans le traitement du trismus d'origine musculaire, consécutif uniquement à une irradiation de la sphère oro-faciale ainsi que dans la prévention du trismus d'origine musculaire lié à une irradiation de la sphère oro-faciale. La Commission note toutefois l'absence de l'étude post-inscription demandée en 2007.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans la prise en charge des limitations d'ouverture buccale, l'attitude thérapeutique est essentiellement conservatrice.
Les techniques chirurgicales (arthrotomie ou autres) sont réservées uniquement aux cas rebelles aux thérapeutiques conservatrices correctement conduites pendant au moins six mois, et aux séquelles fonctionnelles importantes, comme une exceptionnelle ankylose. L'attitude conservatrice repose sur le recours souvent simultané aux techniques de kinésithérapie maxillo-faciale et à une mécanothérapie à l'aide de gouttières occlusales, suivies d'une stabilisation de l'occlusion dentaire aussi optimale que possible. Un traitement médicamenteux conjoint peut être nécessaire.

La kinésithérapie maxillo-faciale utilise un arsenal thérapeutique varié (massage, ultrasonothérapie, cryo-thermothérapie, mobilisation active et passive). Le programme de rééducation doit être adapté par le prescripteur selon les capacités du patient.
Les différentes techniques de physiothérapie ont fait l'objet de revues systématiques :
Deux revues systématiques [17, 18] consacrées aux dysfonctionnements de l'articulation temporomandibulaire concluent à l'intérêt potentiel des différentes techniques de physiothérapie. Ces revues soulignent le faible niveau de preuve des études disponibles et la nécessité de standardiser leur protocole de mise en œuvre
Une revue systématique spécifique du trismus[19] identifie 4 études de faible niveau de preuve évaluant différentes modalités de traitement du trismus, dont une étude relative à THERABITE résumée précédemment[20].

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a publié en Février 2016 des recommandations relatives à la prise en charge des patients ayant un cancer des voies aéro-digestives supérieures[21]. Concernant les exercices d'orthophonie-logopédie, le NICE conclut à « envisager des exercices d'ouverture buccale pour les personnes traités par radiothérapie qui sont à risque de limitation de l'ouverture buccale ». Aucune mention spécifique n'est faite concernant le dispositif THERABITE.

THERABITE est un dispositif de mobilisation passive de l'articulation temporo-mandibulaire. Il s'agit d'une alternative aux abaisse-langues.
Au vu des données, la Commission estime que THERABITE a un intérêt thérapeutique dans :

- *le traitement du trismus d'origine musculaire, consécutif uniquement à une irradiation de la sphère oro-faciale,*
- *la prévention du trismus d'origine musculaire lié à une irradiation de la sphère oro-faciale.*

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Au total, la Commission a trouvé un intérêt thérapeutique au dispositif de réhabilitation mandibulaire THERABITE dans :

- **le traitement du trismus d'origine musculaire, consécutif uniquement à une irradiation de la sphère oro-faciale,**
- **la prévention du trismus d'origine musculaire lié à une irradiation de la sphère oro-faciale.**

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Le trismus se traduit par l'impossibilité d'ouvrir normalement la bouche. On distingue deux types de limitation d'ouverture buccale :

- le trismus ou limitation d'ouverture buccale passagère, récente et transitoire,
- la constriction permanente ou limitation d'ouverture buccale définitive et constante.

[17] Medlicott M S, Harris S R. A systematic review of the effectiveness of exercise, manual therapy, electrotherapy, relaxation training, and biofeedback in the management of temporomandibular disorder Physical Therapy 2006; 86(7): 955-973
[18] McNeely M L, Olivo S A, Magee D J. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. Physical Therapy 2006; 86(5): 710-725
[19] Dijkstra P. et al. Trismus in head and neck oncology : a systematic review. Oral Oncology 2004; 40: 879-889
[20] Buchbinder D. et al. Currivan RB, Kaplan AJ, Urken ML. Mobilization Regimen for the Prevention of Jaw Hypomobility in Radiated Patients : A Comparison of Three Techniques. J Oral Maxillofac Surg 1993;51:863-867
[21] NICE guideline [NG36] – Cancer of the upper aerodigestive tract : assessment and management in people aged 16 and over- Février 2016

L'amplitude de l'ouverture buccale s'apprécie sur la distance entre les incisives centrales maxillaires et mandibulaires. On parle de limitation d'ouverture buccale, chez l'adulte, en dessous de 35 mm ; chez l'enfant, en dessous de 20 mm.
La limitation de l'ouverture buccale est une des manifestations du dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire comme l'ankylose et les déviations des mouvements mandibulaires. Ces signes sont secondaires à l'incoordination musculaire, à l'altération des surfaces ostéo-cartilagineuses, aux luxations discales. Ils peuvent s'accompagner de douleurs.
Les limitations d'ouverture buccale chroniques entraînent des difficultés à la réalisation de fonctions physiologiques (mastication, déglutition, articulation de la parole, hygiène buccale) et peut avoir des répercussions psycho-sociales.

Le trismus est susceptible d'entrainer une dégradation de la qualité de vie, ainsi qu'un handicap physique et psychologique.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

La prévalence des dysfonctionnements de l'articulation temporo-mandibulaire cliniquement significatifs seraient de 5% dans la population générale, dont 2% justifieraient d'un traitement symptomatique[22].
Aucune donnée épidémiologique spécifique du trismus en population générale n'est retrouvée

04.2.3. IMPACT

THERABITE répond à un besoin thérapeutique déjà couvert.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

THERABITE a un intérêt de santé publique, compte tenu du retentissement du trismus sur la qualité de vie.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que :

- le Service Rendu (SR) est suffisant pour le renouvellement d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

- le Service Attendu (SA) est suffisant pour la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

La Commission recommande une inscription sous nom de marque et retient les indications suivantes :
- le traitement du trismus d'origine musculaire, consécutif uniquement à une irradiation de la sphère oro-faciale,
- la prévention du trismus d'origine musculaire lié à une irradiation de la sphère oro-faciale.

[22] Cohen G. et al. Early use of a mecanical stretching device to improve mandibular mobility after composite resection : A pilot study. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86: 1416-1419

05 ÉLEMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU / RENDU

05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION

La prescription doit être précédée d'un examen parodontal des dents.

06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU / RENDU

06.1. COMPARATEUR RETENU

La Commission a retenu comme comparateur la technique de mobilisation passive par abaisse-langue réalisée par un professionnel de santé.

06.2. NIVEAUX D'ASA/ASR

La Commission souligne les limites des études mises en place et l'absence de l'étude post-inscription.

La Commission s'est prononcée pour :
- une absence d'Amélioration du Service Rendu (ASR V) par rapport à la technique de mobilisation passive par abaisse-langue réalisée par un professionnel de santé,
- une absence d'Amélioration du Service Attendu (ASA V) par rapport à la technique de mobilisation passive par abaisse-langue réalisée par un professionnel de santé.

07 CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT ET DUREE D'INSCRIPTION

07.1. CONDITIONS DE RENOUVELLEMENT

Actualisation des données conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations.

07.2. DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

5 ans

08 POPULATION CIBLE

L'analyse de la base de données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet de recenser pour l'année 2015, environ 25 000 tumeurs malignes de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx.
La prévalence de cette pathologie estimée à partir de l'effectif de personnes au 31/12/2015 en affection longue durée (ALD 30-31) avec pour diagnostic d'entrée « tumeurs du larynx» est de 21 050 personnes [23] auxquelles s'ajoutent 2 100 patients supplémentaires susceptibles d'être atteints (correspondant au 10% de la population non pris en charge par le régime général de l'Assurance Maladie).

[23]Données relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD une année donnée. Personnes en ALD en 2015, par pathologie. Site de l'Assurance Maladie. http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2015.php [consulté le 01 mars 2017]

D’après la revue systématique de Dijkstra *et al*[19], la prévalence des trismus après traitement des cancers de la tête et du cou serait comprise entre 5 et 38%.

Le nombre de dispositifs THERABITE remboursés[24] était de 134 en 2014 et 137 en 2015.

Au total, la population cible de THERABITE est comprise entre 23 000 et 25 000 patients par an.

[24] http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-et-prestations-lpp.php [consulté le 08 février 2017]

ANNEXE I Données cliniques

Référence	Kraaijenga S., Van der Molen L., Van Tinteren H ; Hilgers F., Smeele L. **Treatment of myogenic temporomandibular disorder: a prospective randomized clinical trial, comparing a mechanical stretching device (THERABITE) with standard physical therapy exercise,** Cranio, 2014, 32:208-216
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée, monocentrique
Date et durée de l'étude	Inclusion entre Janvier 2008 et décembre 2011. Suivi=24 semaines
Objectif de l'étude	Comparer l'utilisation de THERABITE à la kinésithérapie maxillo-faciale dans le traitement des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire d'origine myogénique
METHODE	
Critères de sélection	Ont été inclus des patients ayant des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire d'origine myogénique associés à des douleurs et/ou une amplitude d'ouverture buccale <35mm
Cadre et lieu de l'étude	Etude monocentrique au Pays–Bas (service de chirurgie maxillo-faciale)
Produits étudiés	THERABITE versus kinésithérapie maxillo-faciale
Critère de jugement principal	Evaluation subjective des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire obtenue en additionnant les scores obtenus à chacun des 17 items* du MFIQ (questionnaire d'une impotence fonctionnelle mandibulaire) à 6 semaines. **Chaque item est coté de 0 à 4 : 0 correspond à l'absence de difficulté pour accomplir l'exercice et 4 à la difficulté maximale pour accomplir l'exercice*
Critères de jugement secondaires	• Douleur mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA) • Amplitude de l'ouverture buccale maximale, active et passive, évaluée *via* un mesureur de champ de mouvement • Observance et familiarisation des patients avec les exercices mesurés par un questionnaire patient spécifique
Taille de l'échantillon	Une étude non publiée récente (résultats préliminaires à 6 semaines) montrait une douleur moyenne de 1,8 (écart-type=2,6) après 6 semaines d'exercices avec THERABITE versus 3,5 (écart-type=2,7) après 6 semaines de kinésithérapie maxillo-faciale. Ainsi il était nécessaire d'inclure au moins 76 patients pour mettre en évidence une amélioration de 20% ou plus avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5% en bilatéral. 96 patients ont été inclus dans l'étude entre janvier 2008 et décembre 2011 : 50 patients dans le groupe kinésithérapie maxillo-faciale et 46 dans le groupe THERABITE.
Méthode de randomisation	Méthode de randomisation non renseignée Patients et investigateurs n'étaient pas en aveugle du traitement alloué Evaluation en aveugle des résultats recueillis
Méthode d'analyse des résultats	Analyse en per protocole Méthode d'analyse des résultats non précisée En raison des valeurs manquantes à six semaines, un modèle linéaire à effets mixtes a été appliqué pour tenir compte des effets fixes et des effets aléatoires
RESULTATS	

Nombre de sujets analysés

96 patients ont été inclus et 79 randomisés (17 patients ne se sont pas présentés au rendez-vous) : 38 dans le bras THERABITE et 41 dans le bras kinésithérapie.
A six semaines, 20 patients du bras THERABITE avaient complété leur suivi et 22 du bras kinésithérapie maxillo-faciale
Au cours des 24 semaines de suivi des patients, 60 sorties de l'étude pour les motifs suivants:

	THERABITE	Kinésithérapie
Perdus de vue	16	29
Absence de symptômes	6	2
Inconfort d'utilisation	4	-
Absence d'amélioration	2	-
Manque de temps	-	1
Total	28	32

Durée du suivi

24 semaines

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques des patients à l'inclusion similaires dans les deux groupes :

		THERABITE	Kinésithérapie
N=		38	41
Age (ans)	Moyenne (écart-type)	39,4 (2,1)	34,9 (2,4)
	Intervalle	20-68	17-71
Sexe	Homme(%)	4 (10,5%)	6 (14,6%)
	Femme(%)	34 (89,5%)	35 (85,4%)
Traitements concomitants	Oui (%)	12 (32,4%)	14 (44,1%)
	Non (%)	25 (67,7%)	27 (65,9%)
Score MFIQ	Moyenne (écart-type)	24.9 (2,2)	24,3 (2,2)
	Intervalle	1-55	0-62
Douleur (score EVA)	Moyenne (écart-type)	4,9 (0,4)	4,3 (0,4)
	Intervalle	1-10	0-8
Amplitude de l'ouverture buccale maximale active	Moyenne (écart-type)	36,4 (1,6)	33,2 (1,4)
	Intervalle	18-57	20-57
Amplitude de l'ouverture buccale maximale passive	Moyenne (écart-type)	37,5 (1,4)	37,1 (1,3)
	Intervalle	23-56	23-60

Résultats inhérents au critère de jugement principal

A 6 semaines, le score au questionnaire MFIQ différait de manière significative entre les deux bras (p=0.005)

Tableau 5 Evolution du score MFIQ au cours du temps

		THERABITE	Kinésithérapie
	N=	46 (48%)	50 (52%)
Baseline	N=	38	41
	Médiane	22,5	22,0
	Ecart interquartile	17,2-33,8	15,0-30,0
2 semaines	N=	31	30
	Médiane	15,0	22,5
	Ecart interquartile	9,0-25,0	11,0-33,8
4 semaines	N=	24	28
	Médiane	10,0	16,5
	Ecart interquartile	4,0-16,2	10,5-29,2
6 semaines	N=	20	21
	Médiane	9,5	17,0
	Ecart interquartile	3,8-15,2	5,0-28,0

Résultats inhérents aux critères de jugement

Douleur:
Pas de différence significative entre les deux bras

secondaires	<u>Amplitude d'ouverture buccale maximale, active et passive :</u> Pas de différence significative entre les deux bras <u>Observance et familiarisation des patients</u> Bonne observance et bonne familiarisation avec les exercices dans les deux bras
Effets indésirables	Aucun événement indésirable n'est rapporté par les auteurs. 4 sorties de l'essai en raison d'un inconfort d'utilisation dans le bras THERABITE

Référence	Pauli N, Fagerberg-Mohlin B, Andréll P, Finizia C, **Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer**, Acta Oncologica 2014 ;53 :502-509
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, multicentrique, non randomisée
Date et durée de l'étude	Inclusion entre 2007 et 2012
Objectif de l'étude	Evaluer l'intérêt d'exercices basés sur l'utilisation de dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire sur les trismus secondaires à un cancer de la tête et du cou
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : • Patients ayant un cancer de la tête et du cou traités par radiothérapie ± chimiothérapie • Patient ayant une tumeur du cou ayant une ablation des ganglions Critères d'exclusion : • Rechute de cancer de la tête et du cou • AEG • Difficultés à remplir le questionnaire • Patients édentés • Ont été exclus du bras kinésithérapie les patients vivant dans la ville où se déroulait l'essai • Ont été exclus du bras contrôle les patients ne vivant pas dans la ville où se déroulait l'essai
Cadre et lieu de l'étude	5 centres (Suède)
Produits étudiés	THERABITE et le dispositif ENGSTRÖM
Critère de jugement principal	Amplitude de l'ouverture buccale maximale évaluée par la distance interincisale (DII)
Critères de jugement secondaires	– Les symptômes liés au trismus évalués à l'aide d'un questionnaire (Gothenburg Trismus Questionnaire-GTQ) – Qualité de vie évaluée à l'aide des questionnaires EORTC QLQ C30 et EORTC QLQ H&N35 – Troubles anxieux et dépressifs évalués par l'échelle HAD (Hospital anxiety and depression scale)
Taille de l'échantillon	Non précisée
Méthode de randomisation	Non précisée
Méthode d'analyse des résultats	– Test exact de Fischer : comparaison des groupes pour les variables dichotomiques – Test de Cochran-Mantel-Haenszel pour les variables qualitatives ordonnées – Test du Chi2 pour les variables qualitatives non ordonnées – Test U de Mann-Whitney pour les variables continues, les variables continues sont exprimées en moyenne ± écart-type. – Tests bilatéraux avec un seuil de significativité à 5%

RESULTATS

Nombre de sujets analysés

50 patients analysés dans le groupe expérimental (1 décès avant la fin de l'étude a été exclu) et 50 patients dans le groupe contrôle

Durée du suivi

3 mois après le traitement (le traitement consiste en un programme d'exercices de kinésithérapie qui dure 10 semaines)

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques des patients à l'inclusion similaires dans les deux groupes :

	Groupe expérimental (n=50) N(%)	Groupe contrôle (n=50) N(%)	p
Age moyen –ans (intervalle)	57,9 (30-75)	58,0 (29-80)	NS
Sexe			NS
Homme	31 (62%)	31 (62%)	
Femme	19 (38%)	19 (38%)	
Traitement			NS
Radiothérapie	7 (14%)	8 (16%)	
Radio chimiothérapie	39 (78%)	38 (76%)	
Radiothérapie+ chirurgie	4 (8%)	4 (8%)	
Délai entre la radiothérapie et l'inclusion			NS
3 mois	44 (88%)	38 (76%)	
6 mois	6 (12%)	12 (24%)	
Localisation tumorale			NS
Oropharynx	38 (76%)	38 (76%)	
Tumeur du cou	6 (12%)	6 (12%)	
Cavité orale	1 (2%)	1 (2%)	
Nasopharynx	5 (10%)	5 (10%)	
Stade			NS
I	1 (2,3%)	0 (0,0%)	
II	8 (18,2%)	4 (9,1%)	
III	8 (18,2%)	12 (27,3%)	
IV	27 (61,4%)	28 (63,6%)	
Comorbidités ACE 27			NS
Pas de comorbidité	29 (58%)	20 (40%)	
Comorbidité légère	13 (26%)	18 (36%)	
Comorbidité modérée	7 (14%)	10 (20%)	
Comorbidité sévère	1 (2%)	2 (4%)	

Dans le groupe contrôle, 14/50 patients ont été traités pour leur trismus :
8/50 patients ont utilisé un dispositif de réhabilitation de la mobilité mandibulaire (dispositif ENGSTRÖM), 5/50 ont pratiqué des exercices manuels et 1/50 une méthode de kinésithérapie maxillo-faciale non précisée.

Résultats inhérents au critère de jugement principal

Tableau 6 Amplitude maximale de l'ouverture buccale avant et 3 mois après le traitement

DII (mm)	Avant l'intervention Moyenne [IC]	A 3 mois de suivi Moyenne [IC]	Evolution de la DII (mm) [IC]	Evolution de la DII (%)[IC]
Groupe expérimental	32,2 [31,2-33,2]	38,6 [36,8-40,4]	Δ6,4 [4,8-8,0]	Δ20,2 [15,1-25,3]
Groupe contrôle	33,2 [32,0-34,4]	33,9 [32,7-35,1]	Δ0,7 [-0,3-1,7]	Δ3,2 [1,4-7,8]
p	p<0,05			

A 3 mois de suivi, la différence des moyennes de la distance interincisale différait significativement entre les deux groupes (p<0.001)

Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires

- Les symptômes liés au trismus évalués à l'aide d'un questionnaire (Gothenburg Trismus Questionnaire-GTQ)

GTQ	Avant traitement			A 3 mois de suivi			Expérimental Diff Δ	Contrôle Diff Δ
	Groupe expérimental	Groupe contrôle	p	Groupe expérimental	Groupe contrôle	p		
Problèmes maxillaires	41,4 (35,7-47,2)	41,5 (34,6-48,4)	NS	22,9 (17,3-28,6)	43,1 (36,9-49,3)	<0,001	-18,5	+1,6
Restriction alimentaire	46,5 (37,4-55,6)	40,0 (33,2-46,8)	NS	28,1 (21,4-34,9)	39,5 (32,7-46,2)	<0,05	-18,4	-0,5
Tension musculaire	26,3 (21,9-30,8)	23,8 (18,4-29,3)	NS	13,2 (9,5-16,9)	27,5 (21,9-33,1)	<0,001	-13,2	+3,7
Douleur faciale								
Douleur faciale actuelle	24,3 (17,8-30,8)	20,7 (14,1-27,3)	NS	9,0 (4,5-13,5)	20,7 (15,0-26,3)	<0,001	-15,3	0,0
Pire douleur faciale du mois écoulé	43,0 (35,5-50,5)	40,3 (33,0-47,6)	NS	22,7 (16,3-29,0)	30,7 (23,8-37,5)	NS	-20,3	-9,7
Douleur faciale moyenne	38,3 (31,9-44,8)	35,3 (28,1-42,5)	NS	21,0 (15,2-26,8)	30,0 (23,2-36,8)	NS	-17,3	-5,3
Douleur faciale affectant la vie sociale, familiale et les loisirs	24,0 (16,1-31,9)	23,5 (15,5-31,4)	NS	15,0 (7,1-22,9)	20,0 (13,1-26,9)	NS	-9,0	-3,6
Douleur faciale affectant la capacité à travailler	25,0 (16,8-33,2)	23,5 (15,1-31,8)	NS	13,5 (5,9-21,1)	21,0 (13,6-28,4)	<0,05	-11,5	-3,6
Limitation de l'ouverture buccale (LOB)	49,0 (42,7-55,3)	45,0 (36,4-53,6)	NS	33,0 (25,9-40,1)	40,0 (33,1-46,9)	NS	-16,0	-5,0
LOB affectant la vie sociale, familiale et les loisirs	24,0 (17,7-30,3)	24,5 (16,8-32,2)	NS	16,5 (8,3-24,7)	26,5 (19,7-33,3)	<0,01	-7,5	+2,0
LOB affectant la capacité à travailler	24,5 (16,4-32,6)	25,0 (17,0-33,0)	NS	14,0 (6,2-21,8)	22,0 (14,5-29,5)	<0,05	-10,5	-3,0

Tableau 7 Score obtenu avec le questionnaire GTQ avant traitement et à 3 mois de suivi (moyenne (IC))

A l'inclusion, les scores obtenus avec le questionnaire GTQ ne différaient pas de manière significative entre les deux bras.

- Qualité de vie évaluée à l'aide des questionnaires EORTC QLQ C30 et EORTC QLQ H&N35

A l'inclusion, les scores obtenus avec les questionnaires EORTC QLQ C30 et EORTC QLQ H&N35 ne différaient pas de manière significative entre les deux bras.
Avec le questionnaire EORTC QLQ C30, les scores obtenus différaient de manière significative entre les deux groupes pour l'ensemble des items évalués à savoir:

- fonctionnement physique ($p<0,05$)
- fonctionnement social ($p<0,01$)
- santé globale ($p<0,001$)

Avec le questionnaire EORTC QLQ-H&N35, les scores obtenus différaient de manière significative entre les deux groupes pour les items suivants:

- difficultés pour manger en société ($p<0,001$)
- limitation de l'ouverture buccale ($p<0,001$)

<table>
<tr><td></td><td>
Troubles anxieux et dépressifs évalués par l’échelle HAD (Hospital anxiety and depression scale)
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Avant traitement</td><td colspan="2">A 3 mois de suivi</td></tr>
<tr><td></td><td>Groupe expérimental</td><td>Groupe témoin</td><td>Groupe expérimental</td><td>Groupe témoin</td></tr>
<tr><td>Troubles anxieux possibles ou probables</td><td>12 patients (24%)</td><td>14 patients (28%)</td><td>9 patients (18%)</td><td>15 patients (30%)</td></tr>
<tr><td>Troubles dépressifs possibles ou probables</td><td>17 patients (34%)</td><td>17 patients (34%)</td><td>11 patients (22%)</td><td>16 patients (32%)</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Effets indésirables</td><td>Aucun événement indésirable n’est rapporté par les auteurs.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>Référence</td><td>Tang Y.,Shen Q.,Wang Y., Lu K., Wang Y., Peng Y..
A Randomized Prospective Study of Rehabilitation Therapy in the Treatment of Radiation-induced Dysphagia and Trismus
Strahlentherapie und Onkologie 2011 ; 187 :39-44</td></tr>
<tr><td>Type de l’étude</td><td>Etude randomisée, contrôlée, bicentrique</td></tr>
<tr><td>Date et durée de l’étude</td><td>Inclusion de novembre 2006 et novembre 2007</td></tr>
<tr><td>Objectif de l’étude</td><td>Evaluer l’intérêt de la kinésithérapie maxillo-faciale en termes d’effets – thérapeutiques et d’amélioration de la qualité de vie par rapport aux traitements conventionnels du trismus et de la dysphagie chez des patients ayant des antécédents de carcinome nasopharyngé traité par radiothérapie</td></tr>
<tr><td colspan="2">METHODE</td></tr>
<tr><td>Critères de sélection</td><td>Critères d’inclusion :
Patients avec antécédents de carcinome nasopharyngé traité par radiothérapie

Critères d’exclusion :
- Rechute de la pathologie cancéreuse,
- Métastases,
- Autre pathologies malignes,
- Maladie neurovasculaire,
- Maladie démyélinisante,
- Infection du système nerveux,
- Pathologies articulaires orales ou temporo-mandibulaires,
- Dysphagie ou trismus au diagnostic de cancer nasopharyngé.</td></tr>
<tr><td>Cadre et lieu de l’étude</td><td>2 centres (Chine)</td></tr>
<tr><td>Produits étudiés</td><td>Kinésithérapie maxillo-faciale incluant des exercices avec THERABITE versus bras contrôle (sans kinésithérapie maxillo-faciale)

Tous les patients inclus recevaient un traitement quotidien adapté à leurs besoins (anti-inflammatoires, traitement des pneumopathies d’inhalation liées aux dysphagies,…)</td></tr>
<tr><td>Critères de jugement</td><td>Les critères de jugement sont :
– La fonction de déglutition évaluée par le score du « test à l’eau » en pré- et post-traitement
<table>
<tr><td>Score=1</td><td>Boire 30mL d’eau à température ambiante en 5s en continu sans tousser et sans pause</td></tr>
<tr><td>Score=2</td><td>Boire 30mL d’eau à température ambiante en plus de 5s avec une pause et sans tousser</td></tr>
<tr><td>Score=3</td><td>Boire 30mL d’eau à température ambiante en continu mais en s’étouffant</td></tr>
<tr><td>Score=4</td><td>Boire 30mL d’eau à température ambiante avec une pause, en s’étouffant</td></tr>
<tr><td>Score=5</td><td>Incapacité de boire l’eau en raison d’étouffement</td></tr>
</table>
Mesure de l’effet du traitement sur la dysphagie noté N défini par la différence de scores obtenus avant traitement (N0) et après traitement (N1)
Le taux d’efficacité sur la dysphagie correspond au nombre de patients ayant des résultats excellents (N0-N1>1) et efficaces (N0-N1=1) rapporté au nombre total de patients</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
– Le trismus évalué par la distance interincisale (DII)
La DII est classée en 5 grades en fonction de l'échelle de LENT/SOMA :
<table>
<tr><th>Grade</th><th>Caractéristiques</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Trismus avec DII=2,1-3,0cm</td></tr>
<tr><td>2</td><td>DII=1,1-2,0cm et difficulté à avaler des aliments solides</td></tr>
<tr><td>3</td><td>DII=0,5-1,0cm et difficulté à avaler des aliments liquides</td></tr>
<tr><td>4</td><td>DII<0,5cm et dépendance à une alimentation entérale</td></tr>
</table>
Le taux d'efficacité sur le trismus correspond au nombre de patients ayant des résultats excellents et efficaces rapporté au nombre total de patients :
– Résultats excellents : DII post-traitement>DII prétraitement
– Résultats efficaces : DII post-traitement= DII prétraitement
– Résultats non efficaces : DII post-traitement>50% DII prétraitement
– Résultats détériorés : DII post-traitement<50% DII prétraitement
</td></tr>
<tr><td>Taille de l'échantillon</td><td>Non renseignée</td></tr>
<tr><td>Méthode de randomisation</td><td>Non renseignée</td></tr>
<tr><td>Méthode d'analyse des résultats</td><td>Les variables sont exprimées en moyenne ± écart-type. Le test de Student pour échantillons indépendants est utilisé pour comparer l'ouverture interincisale, l'âge et la période post-radiothérapie. L'efficacité thérapeutique a été analysée avec le test du χ2. Les différences ont été admises comme significatives au seuil de 5%.</td></tr>
<tr><td colspan="2">RESULTATS</td></tr>
<tr><td>Nombre de sujets analysés</td><td>46 patients inclus et 43 analysés (3 patients exclus en raison d'un problème d'observance)</td></tr>
<tr><td>Durée du suivi</td><td>3 mois</td></tr>
<tr><td>Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes</td><td>
Caractéristiques des patients à l'inclusion similaires dans les deux groupes :
<table>
<tr><th></th><th>Bras Kinésithérapie</th><th>Bras contrôle</th></tr>
<tr><td>Sexe</td><td colspan="2">32 hommes et 11 femmes</td></tr>
<tr><td>Age moyen</td><td colspan="2">49,3±11ans, intervalle= [17-69 ans]</td></tr>
<tr><td>Durée post-radiothérapie</td><td>4,6±1,8ans</td><td>4,8±1,6ans</td></tr>
<tr><td>Score du test à l'eau prétraitement</td><td>3,6±1,0</td><td>3,8±1,1</td></tr>
<tr><td>Ouverture interincisale</td><td>1,89±0,69cm</td><td>1,8±0,56cm</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Résultats inhérents aux critères de jugement</td><td>
– Fonction de déglutition
<table>
<tr><th></th><th>N0-N1>1
Excellente</th><th>N0-N1=1
Efficace</th><th>N0-N1=0
Non efficace</th><th>N0-N1<0
Détériorée</th><th>Total</th><th>p</th></tr>
<tr><td>Bras Kinésithérapie</td><td>0</td><td>17</td><td>5</td><td>0</td><td>22</td><td></td></tr>
<tr><td>Bras contrôle</td><td>0</td><td>9</td><td>8</td><td>4</td><td>21</td><td>0,02</td></tr>
</table>
Taux d'efficacité pour la dysphagie dans le groupe kinésithérapie maxillo-faciale est de 77% et 43% dans le groupe contrôle, la différence de résultats entre les deux groupes est statistiquement significative (χ2 = 5,32, p = 0,02).

– Distance interincisale (DII)
Pas de différence statistiquement significative de la DII pré-traitement versus post-traitement dans le groupe kinésithérapie maxillo-faciale.
Concernant le groupe contrôle, la DII différait de manière significative en pré versus post-traitement (p=0,001)
</td></tr>
</table>

Bras	N=	DII prétraitement (cm)	DII post-traitement (cm)	Différence DII pré- et post-traitement (cm)
Bras kinésithérapie	22	1,89±0,69	1,7±0,68	0,19±0,5
Bras contrôle	21	1,8±0,56	1,1±0,36	0,69±0,56
T value		0,5	3,5	3,05
P value		0,62	0,001	0,04

Figure 1 Comparaison de la DII en pré- et post-traitement (moyenne ± écart-type)

Taux d'efficacité pour le trismus dans le groupe kinésithérapie maxillo-faciale est de 64% et 28% dans le groupe contrôle, la différence des résultats entre les deux groupes est statistiquement significative ($\chi 2 = 5,31$, $p = 0,02$).

	Excellente	Efficace	Non Efficace	Déteriorée	Total	p
Bras Kinésithérapie	6	8	5	3	22	
Bras contrôle	0	6	9	6	21	0,02

Effets indésirables

Aucun événement indésirable n'est rapporté par les auteurs.

<table>
<tr><td>Référence</td><td>Van Der Molen L., van Rossum M., Burkhead L., Smeele L., Rasch C., Hilgers F. A Randomized Preventive Rehabilitation Trial in Advanced Head and Neck Cancer Patients Treated with Chemoradiotherapy: Feasibility, Compliance, and Short-term Effects; Dysphagia 2011 Jun;26(2):155-170</td></tr>
<tr><td>Type de l’étude</td><td>Etude prospective, randomisée, monocentrique</td></tr>
<tr><td>Date et durée de l’étude</td><td>Recrutement sur 20mois (dates non précisées)
Suivi=10semaines</td></tr>
<tr><td>Objectif de l’étude</td><td>Evaluation de deux programmes de rééducation préventive chez des patients atteints d’un cancer de la tête et du cou avancé traités par chimioradiothérapie</td></tr>
<tr><td colspan="2">METHODE</td></tr>
<tr><td>Critères de sélection</td><td>Critères de sélection :
– Cancer épidermoïde de la tête et du cou (tumeurs de la cavité buccale, de l’oropharynx, de l’hypopharynx, du larynx, du nasopharynx)
– De stade III et IV
– Traitement curatif de première intention par radiochimiothérapie concomitante
– Recueil du consentement écrit

Critères de non-inclusion :
– Incapacité à comprendre et mettre en pratique les exercices et les dispositifs de rééducation
– Incapacité physique à utiliser le dispositif de rééducation</td></tr>
<tr><td>Cadre et lieu de l’étude</td><td>1 centre (Pays-Bas)</td></tr>
<tr><td>Produits étudiés</td><td>• Groupe S (standard)
Rééducation basée sur des exercices d’amplitude de mouvement et trois exercices de renforcement

• Groupe E (expérimental),
Exercices d’ouverture buccale passive et lente avec THERABITE associés à des exercices de renforcement</td></tr>
<tr><td>Critères de jugement</td><td>Les principaux critères de jugements étaient les suivants :
- Evaluation de la fonction de déglutition par vidéofluoroscopie, (échelle PAS (Penetration Aspiration Scale) et présence de résidus)
- L’ouverture buccale mesurée par la distance maximale interincisale
- Poids des patients et IMC des patients
- Modification du score FOIS (Functional Oral Intake Scale), l’échelle FOIS permet d’évaluer la prise orale alimentaire (solide et liquide)
- Evaluation de la qualité de vie à l’aide d’un questionnaire
- Evaluation de la douleur par échelle analogique visuelle (EVA)
- Pour évaluer la faisabilité des exercices et l’observance, la familiarisation avec les exercices a été évaluée à l’aide d’un score
<table>
<tr><td>Score=1</td><td>Très familier avec les exercices</td></tr>
<tr><td>Score=2</td><td>Assez familier avec les exercices</td></tr>
<tr><td>Score=3</td><td>Pas du tout familier avec les exercices</td></tr>
</table>
– Evaluation du nombre de jours d’exercices réalisés par semaine (de 0= moins de 1 jour par semaine à 7= 7jours par semaine)
– Causes d’abandon</td></tr>
<tr><td>Taille de l’échantillon</td><td>NR</td></tr>
<tr><td>Méthode de randomisation</td><td>Randomisation centralisée à l’aide d’un ordinateur et stratification en fonction du site de la tumeur.</td></tr>
</table>

Méthode d'analyse des résultats	Analyse en ITT Test de Fischer : pour les variables nominales Test de Wilcoxon-Mann-Whitney ou test de Jonckheere-Terpstra: pour les variables ordinales Test de Wilcoxon-Mann-Whitney : pour les variables continues Test de kappa pour la concordance inter et intra-observateur pour les mesures de l'aspiration et des résidus
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	55 patients ont été randomisés dans l'étude : 28 dans le groupe S et 27 dans le groupe E. L'analyse a porté sur 49 patients : (6 sorties de l'étude : 2 cancers évolutifs, 2 décès, 1 refus, 1 changement de traitement)
Durée du suivi	Suivi=10 semaines [9-12] post-radiothérapie
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patients différaient de manière significative entre les deux bras sur le critère du sexe (p=0.01)

Tableau 8 Caractéristiques des patients

Caractéristiques	10 semaines post-traitement [N (%)]		Total
	Groupe Standard	Groupe expérimental	
N	25 (51%)	24 (49%)	49
Age			
Moyen	57	56	57
Intervalle	32-75	37-78	32-78
Sexe			
Homme	16	23	39 (80%)
Femme	9	1	10 (20%)
Classification TNM			
T1	5 (20%)	3 (13%)	8 (16%)
T2	8 (32%)	7 (29%)	15 (31%)
T3	8 (32%)	11 (46%)	19 (39%)
T4	4 (16%)	3 (13%)	7 (14%)
N0	1 (4%)	3 (13%)	4 (8%)
N1	9 (36%)	5 (21%)	14 (29%)
N2	13 (52%)	13 (53%)	26 (53%)
N3	2 (8%)	3 (13%)	5 (10%)
Stade			
III	9 (36%)	7 (29%)	16 (33%)
IV	16 (64%)	17 (71%)	33 (67%)
Localisation de la tumeur			
Cavité orale/Oropharynx	12 (47%)	12 (50%)	24 (49%)
Plancher buccal			
Langue	2 (8%)		2 (4%)
Trigone rétromolaire	1 (4%)		1 (2%)
Base de la langue	4 (16%)	6 (25%)	10 (20%)
Amygdales	3 (12%)	3 (13%)	6 (12%)
Voile du palais	1 (4%)		1 (2%)
Paroi post. du palais		3 (13%)	3 (6%)
Vallecula	1 (4%)		1 (2%)
Laryngo/ hypopharynx	9 (37%)	9(37%)	18 (37%)
Sinus pyriforme	8 (32%)	8 (33%)	16 (33%)
Hypopharynx paroi post.		1 (4%)	1 (2%)
Larynx supraglottic	1 (4%)		1 (2%)
Nasopharynx	4 (16%)	3 (13%)	7 (14%)

<table>
<tr>
<td>Résultats inhérents au critère de jugement</td>
<td>

Nombre de jours de pratique des exercices

Tableau 9 Nombre moyen de jours de pratique par groupe
<table>
<tr><th></th><th>Groupe S</th><th>Groupe E</th><th>p</th></tr>
<tr><td>Nombre moyen de jours de pratique</td><td>59 jours</td><td>41 jours</td><td>0,05</td></tr>
</table>

Présence de résidus

A 10 semaines, présence de résidus moindre dans le bras E par rapport au bras S (p=0,021).

Les résultats des autres critères de jugement sont comparables entre les deux groupes.
</td>
</tr>
<tr>
<td>Effets indésirables</td>
<td>Douleur, nausées, fatigue</td>
</tr>
</table>

Référence	**Loorents V., Rosell J., Karlsson C., Lidbäck M., Hultman K.,Börjeson S. Prophylactic training for the prevention of radiotherapy-induced trismus – a randomised study, Acta Oncologica, 2014, 53:4, 530-538**
Type de l'étude	Etude prospective, contrôlée, randomisée, bicentrique
Date et durée de l'étude	Inclusion entre 2009 et 2013
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité d'un programme standardisé de rééducation pour la prévention du trismus lié à une radiothérapie, pendant et jusqu'à 12 mois après la fin de la radiothérapie.
METHODE	
Critères de sélection	Critères de sélection : – Doses de radiothérapie≥15Gy au niveau de tout muscle de la mâchoire ou de l'articulation temporo-mandibulaire prévues, – Distance interincisale maximale >35mm à l'inclusion – Dents 11 et 41 intactes – Consentement du patient – Age>18ans – Patient comprenant et parlant le suédois – Observance du programme de rééducation et du suivi attendue Critères d'exclusion : – Patients édentés
Cadre et lieu de l'étude	2 centres (Suède)
Produits étudiés	Groupe expérimental : radiothérapie et rééducation avec le dispositif THERABITE précédé d'un échauffement Groupe contrôle : radiothérapie sans rééducation Possibilité de cross-over vers le groupe expérimental si la DII maximale diminue de 15%
Critère de jugement principal	Distance maximale interincisale mesurée toutes les semaines durant la radiothérapie, puis 3, 6 et 12 mois post-radiothérapie. La fréquence d'entrainement est recensée dans un livre de bord et évaluée à l'aide de trois questions.
Critère(s) de jugement secondaire(s)	NA
Taille de l'échantillon	En tenant compte du nombre de perdus de vue, 60 patients (30 patients par groupe) sont nécessaires pour détecter une réduction de le DII maximale de 90% dans le groupe contrôle à 45% dans le groupe expérimental 3 mois après l'arrêt de la radiothérapie. Calculs réalisés avec une puissance de 80% et un risque alpha=5%
Méthode de randomisation	Randomisation centralisée générée par un ordinateur, réalisée par groupe de 8
Méthode d'analyse des résultats	Test du chi-deux, test exact de Fischer et test t pour deux échantillons indépendants : comparaison des caractéristiques des patients. Test de Student pour échantillons appariés et indépendants : comparaison des DII maximales. Test de Levene : homogénéité des variances. Tests réalisés en bilatéral au risque alpha=5%

RESULTATS

Nombre de sujets analysés

66 patients randomisés : 33 dans le groupe contrôle et 33 dans le groupe expérimental
42 patients ont complété le suivi à 12 mois (5 décès, 9 problèmes d'observance, 7 problèmes logistiques, 3 sorties d'étude)

Durée du suivi

12 mois
24 perdus de vue :
- 5 décès,
- 9 problèmes d'observance,
- 7 problèmes logistiques,
- 3 sorties d'étude

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Caractéristiques similaires dans les deux groupes :

	Groupe expérimental (n=33)	Groupe contrôle (n=33)	p-value
Sexe			NS
Homme	27	26	
Femme	6	7	
Age (moyenne ; écart-type ; intervalle)	59,3±10,7 ; [38-84]	60,2±11,1 ; [19-77]	NS
Site de la tumeur			
Base de la langue	5	5	
Langue	4	3	
Cavité nasale	3	1	
Plancher buccale	2	3	
Parotide	8	4	
Amygdale	10	12	
Oropharynx/ hypopharynx	1	1	
Larynx	0	1	
Ganglions, tumeur secondaire	0	3	
Taille de la tumeur			NS
T1	3	6	
T2	15	12	
T3	4	3	
T4	4	5	
Données manquantes	7	7	
RT externe			
RT conformationnelle 3D	16	19	
RT conformationnelle avec modulation d'intensité	17	14	
Chimiothérapie concomitante	17	18	
Pas de chimiothérapie	16	15	
Chirurgie			
Chirurgie avant RT	11	10	
Chirurgie programmée après RT	3	3	
Chirurgie non programmée après RT	2	1	
Pas de chirurgie	18	19	
Dose de RT en Gy			NS
<50	2	4	
50-59	3	2	
60-69	28	27	

Résultats inhérents au critère de jugement principal

- Pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Evolution de la DII maximale	Groupe expérimental	Groupe contrôle
semaine 4 vs baseline	-1,7%	+0,9%
semaine 6 vs baseline	-3,6%	-5,2%
3 mois après fin de radiothérapie vs baseline	-2,6%	+2,8%
6 mois après fin de radiothérapie vs baseline	-0,7%	-1,7%
12 mois après fin de radiothérapie vs baseline	-0,3%	+4,1%

- 4 patients du groupe contrôle ayant une diminution d'au moins 15% de la DII maximale durant la période suivi ont bénéficié du programme de rééducation du groupe expérimental

Tableau 10 Fréquence d'exercices de rééducation du début de l'étude à 6 et 12 mois après la fin de la radiothérapie et variation moyenne de la DII maximale (n=66)

Fréquence d'entrainement à 6/12 mois	Groupe expérimental (n=33)		Cross over groupe contrôle / groupe expérimental (n=4)		Groupe contrôle (n=29)	
Patients ayant fini l'étude à 12 mois (n=42)						
	% variation DII maximale		% variation DII maximale		% variation DII maximale	
	6/12 mois	12 mois	6/12 mois	12 mois	6/12 mois	12 mois
5 fois/ jours	3/2	-20,0	1/1	-3,7	1/1	+2,3
3-4 fois/ jour	18/6	-4,3	2/1	-14,6	1/1	+17,9
1-2 fois/jour	3/7	+3,0	0/0		5/4	+4,4
1-5 fois/jour	0/4	-8,2	0/0		2/2	+2,2
Pas d'exercices	0/4	+17,7	0/0		10/9	+1,7
Données manquantes	0/0		0/0		0/0	
Sorties de l'étude (n=24)						
	% variation DII maximale		% variation DII maximale		% variation DII maximale	
	6/12 mois	Jusqu'à la sortie de l'étude	6/12 mois	Jusqu'à la sortie de l'étude	6/12 mois	Jusqu'à la sortie de l'étude
5 fois/ jours	0/0		0/0		0/0	
3-4 fois/ jour	6/6	-2,6	1/2	-4,9	0/0	
1-2 fois/jour	2/2		0/0		0/1	0,0
1-5 fois/jour	0/1	-	0/0		2/2	-8,9
Pas d'exercices	0/0	10,6	0/0		6/7	-1,6
Données manquantes	1/1	-	0/0		2/2	-

Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)

NA

Effets indésirables

Aucun évènement indésirable n'est rapporté par les auteurs.