

Étude contrôlée randomisée évaluant l'action de l'auriculothérapie dans la xérostomie induite par la radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou.

Étude effectuée au Centre de la douleur de l'Institut Gustave-Roussy (IGR), Villejuif, France.

PATHOLOGIE

Mots clés :

Radiothérapie
Xérostomie
Auriculothérapie

Randomized controlled study assessing the action of auricular acupuncture in xerostomia induced by radiotherapy of head and neck cancer tumors.

Study conducted at the Pain Center of the Gustave Roussy Institute (I.G.R.), Villejuif - France.

Keywords:

Radiotherapy
Xerostomia
Auricular acupuncture

D. ALIMI *, P. POULAIN **, S. BRULÉ *, R. VÉRICEL ****, P. CORNILLOT ***** , P. LE TOUMELIN*****.**

*Neurophysiologiste, directeur d'enseignement du diplôme interuniversitaire d'auriculothérapie à la Faculté de médecine de Paris. Praticien attaché à l'Institut Gustave-Roussy et au CHU de Bicêtre.

**Anesthésiste, algologue. Ex-chef du Disspo, Institut Gustave-Roussy. Chef de l'unité de soins palliatifs à l'hôpital de l'Ormeau.

***Algologue, auriculothérapeute. Praticien attaché à l'Institut Gustave-Roussy et au CHU Henri-Mondor.

****ACCA, chirurgien cervico-facial, cancérologue ORL, auriculothérapeute. Praticien attaché au CHU de Bicêtre.

*****Professeur honoraire à l'université Paris-XIII, Ex-directeur du département universitaire de Médecines naturelles.

*****Unité de biostatistiques de santé publique, hôpital Avicennes, directeur des projets outils communicants à l'AP-HP.

RÉSUMÉ

Les tumeurs cancéreuses de la tête et du cou requièrent souvent une radiothérapie, qui génère des séquelles importantes et multiples. Parmi elles, les xérostomies affectent gravement le pronostic fonctionnel de ces patients. Au Centre de la douleur de l'Institut Gustave-Roussy (IGR), nous avons initié une étude clinique en aveugle contre placebo, avec observateur indépendant, pour tester l'efficacité de l'auriculothérapie. Soixante patients ont été randomisés en deux groupes et observés à J0, J28 et J56, le premier recevant une auriculothérapie placebo, le second une auriculothérapie verum (protocole Alimi). Résultats : une amélioration significative (de 66,17 %, $p < 0,0001$) de la sécheresse buccale, mesurée à 22,512 mm entre J0 et J56 ($p < 0,05$) et à 16,986 mm entre J28 et J56 ($p < 0,05$) a été constatée. Conclusion : l'auriculothérapie est efficace pour réduire l'intensité de la sécheresse buccale radio-induite chez les patients soignés pour une tumeur cancéreuse de la tête ou du cou.

ABSTRACT

Head and neck cancer tumors often require a radiotherapy, which generates important and multiple after-effects. Among them, xerostomia considerably affects the functional forecast for these patients. At the Pain Center of the Gustave Roussy Institute (I.G.R.), we started a blind, placebo-controlled clinical study with an independent observer, to test the efficiency of auricular acupuncture. 60 patients were randomized in 2 groups and examined at day 0, day 28 and day 56: the first group receiving a placebo auriculotherapy, the second a verum auriculotherapy (Alimi Protocol). Results: a significant improvement (of 66,17%, $p < 0.0001$) in xerostomia, measured 22,512 mm between day 0 and day 56 ($p < 0.05$) and 16,986 mm between day 28 and day 56 ($p < 0.05$) was noticed. Conclusion: auricular acupuncture is effective to reduce the intensity of radiation-induced xerostomia in patients treated for head and neck cancer tumors.

Introduction

Le cancer est une dérégulation de la génétique de contrôle de l'homéostasie cellulaire. Cette dérégulation entraîne une déstructuration de l'agencement des biologiques élémentaires des cellules, avec pour conséquences une prolifération anarchique tissulaire et sa diffusion métastatique. Les tumeurs cancéreuses de la tête et du cou requièrent presque dans tous les cas une radiothérapie première ou complémentaire. Elle permet certes de soigner les patients, souvent avec succès, mais au prix de séquelles importantes et multiples.

Au Centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) de l'Institut Gustave-Roussy (IGR), où nous animons la consultation d'auriculothérapie, nous avons été interpellés par la gravité des conséquences de la radiothérapie sur la sécrétion salivaire. Hormis dans le syndrome de Sjögren, le syndrome de Lambert Eaton et dans un certain nombre de pathologies des glandes salivaires, la xérostomie est une des complications fréquentes des traitements radiologiques des cancers de la tête et du cou, qui affectent gravement le confort fonctionnel de ces patients. Principal paramètre de la vie de relation, la salive, produite par les glandes salivaires principales et par les glandes salivaires accessoires est indispensable pour manger (mastication et déglutition) et pour parler (volition linguale). Elle est gérée :

- 1) Par des influx parasympathiques en provenance de l'aire de l'appétit hypothalamique antérieure, connectée au cortex olfactif et à l'amygdale, aboutissant aux noyaux solitaire et salivaires ; pour réguler la fluidité de la salive ;
- 2) Par des influx sympathiques en provenance de l'hypothalamus postérieur, qui transitent par le ganglion sympathique cervical supérieur ; pour réguler la viscosité de la salive.

La radiothérapie altère les mécanismes de production et de régulation de la salive (Hall 2000 ; Fajardo 1982). Environ 50 % des patients ayant reçu 46 à 70 grays d'irradiation présentent une xérostomie (Emani et coll., 1991), même quand ils bénéficient des derniers progrès en matière de qualité des irradiations (conformationnelles et asservies à la respiration). Les glandes salivaires se trouvent en plein champ du diaphragme d'irradiation et, de ce fait, subissent, de plein fouet le flux radiothérapique. La radiomucite qui s'ensuit génère une sécheresse buccale possiblement douloureuse, qui interfère gravement avec le langage et la déglutition. Tous les succédanés de la salive sont dépassés dans cette indication où certains patients doivent supporter une sonde gastrique du fait de la sévérité de l'atteinte. Les parasympathicomimétiques comme la Pilocarpine voient leurs

Introduction

Cancer is a deregulation of the genetic control of the cellular homeostasis. This deregulation leads to a disintegration of the cell elementary biological structure and thus to a tissue anarchic proliferation and its metastatic spreading.

Head and neck cancerous tumors require almost in every case a first-line or complementary radiotherapy. It does treat patients and is often successful, but at the price of heavy and multiple after-effects.

At the I.G.R. center of evaluation and treatment of the pain (C.E.T.D.) where we provide a consultation of Auricular Acupuncture, we got concerned about the seriousness of radiotherapy effects on the salivary secretion. Except in the Sjögren's syndrome, the Lambert-Eaton syndrome and in a certain number of pathologies of the salivary glands, xerostomia is one of the frequent complications of the radiation treatments of head and neck cancers which severely affect the patients' functional comfort. As a main parameter of proprioception, saliva, produced by the major and minor salivary glands, is necessary to eat (chewing and gulping) and to speak (lingual volition). It is managed:

- 1) By parasympathetic impulses from the anterior hypothalamic area, connected to the olfactory cortex and the tonsil, leading to the solitary and salivary nuclei; to regulate the saliva flow;
- 2) By sympathetic impulses from the posterior hypothalamus which go through the upper cervical sympathetic ganglion; to regulate the saliva viscosity.

Radiotherapy alters the mechanisms of production and regulation of saliva (Hall 2000 ; Fajardo 1982). Approximately 50% of the patients having received 46 to 70 Gray radiation suffer from xerostomia (Emani et al., 1991), even when they benefit from the latest technologies in the radiation quality (conformational and active breath control radiotherapy). The salivary glands are right in the field of radiation, and thus directly affected by the radiation flux.

The radiomucitis which follows generates a potentially painful xerostomia, which seriously interferes with language and gulping. Saliva substitutes are not appropriate in this indication where some patients have to bear a gastric tube because of the lesion severity. Parasympathicomimetics such as Pilocarpine have their effects limited by their considerable side effects, providing only

effets limités par l'importance de leurs effets secondaires et ne donnent que 5% de réponses appréciables (Burlage et coll., 2008 ; Scarantino et coll., 2006).

Le recours aux thérapeutiques alternatives et complémentaires représente alors un espoir légitime. Nous avons donc réfléchi à une possible contribution de l'auriculothérapie. Cette dernière reconnue par l'OMS en juin 1987, a vu sa nomenclature internationale établie en novembre 1990, puis récemment renouvelée (*Nomenclature normative internationale sino-française des expressions et termes fondamentaux de la médecine chinoise*, 2011). Elle a été validée et évaluée par de nombreuses études contrôlées randomisées, parmi lesquelles des travaux en IRM fonctionnelle (Alimi et coll., 2002) et en potentiels évoqués (Luparello et Lanza 1994). Elle est enseignée depuis une quinzaine d'années dans un diplôme interuniversitaire à la Faculté de médecine de Paris. Pratiquée depuis une vingtaine d'années au CETD de l'Institut Gustave-Roussy, il s'agit d'une réflexothérapie à effet immédiat ou retardé, exploitant l'organisation somatotopique des fileries médullo-cérébrales, génétiquement et embryologiquement constituée (gènes Hox, Shh, Pax et Lois de Kahler) ; à laquelle les pavillons d'oreilles participent via leur innervation (V3, VII, IX, X et Plexus Cervical Superficiel). Cette organisation permet un pianotage thérapeutique à l'aide d'aiguilles stériles à usage unique (**fig. 1a, b**).

5% positive treatment responses (Burlage et al., 2008; Scarantino et al., 2006).

Seeking other solutions in alternative and complementary therapeutics thus represents a legitimate hope. With that in mind, we thought of a possible contribution of auricular acupuncture. Recognized by the W.H.O. in June 1987, the auriculotherapy settled an international nomenclature in November 1990 which was recently reviewed (*Nomenclature normative internationale sino-française des expressions et termes fondamentaux de la médecine chinoise*). It was validated and assessed by numerous randomized controlled studies, among which we can find works in functional M.R.I. (Alimi et al., 2002) and evoked potentials (Luparello and Lanza, 1994). It has been taught for about fifteen years in an Inter-University Diploma at the Paris Faculty of Medicine.

Practised for about twenty years at the Gustave Roussy Institute Pain Center, it is a reflexology with immediate or delayed effect, using the somatotopic organization of the medulla-cerebral cords, genetically and embryologically constituted (Hox, Shh, Pax genes and Lois de Kahler) to which the auricles are connected via their innervation (V3, VII, IX, X and Superficial Cervical Plexus).

This organization allows a therapeutic stimulation with sterile single-use needles. (**Fig. 1a, b**).

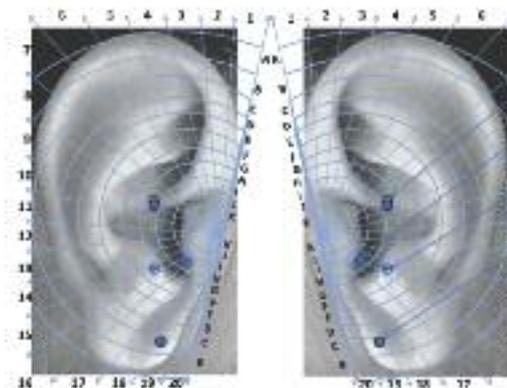
LES POINTS DU « PROTOCOLE ALIMI » UTILISÉS DANS CETTE ÉTUDE, REPÉRÉS SUR LA NOMENCLATURE INTERNATIONALE D'AURICULOTHÉRAPIE.
POINTS OF THE "ALIMI PROTOCOL" USED IN THIS STUDY, REGISTERED IN THE INTERNATIONAL NOMENCLATURE OF AURICULOTHERAPY.

SEGMENTOGRAMMES FACES LATÉRALES – SEGMENTATION OF LATERAL SIDES

ENDODERME - ENDODERM ■

MÉSODERME - MESODERM ■

ÉCTODERME - ECTODERM ■



POINT O
O POINT
PARASYMPATHIQUE CRÂNIEN
PARASYMPATHETIC CRANIAL NERVE
HYPOTHALAMUS ANTÉRIEUR
ANTERIOR HYPOTHALAMUS
RHINENCÉPHALE
RHINENCEPHALON

- POINT SUR LA FACE LATÉRALE
POINT ON LATERAL SIDE
- ⊙ POINT SOUS UN RELIEF ANATOMIQUE
POINT UNDER AN ANATOMIC SURFACE
- ⊕ POINT SUR LA FACE INFÉRIEURE D'UN RELIEF ANATOMIQUE
POINT ON THE LOWER SIDE OF AN ANATOMIC SURFACE
- POINT SUR LE FACE MÉDIALE
POINT ON MEDIAL SIDE

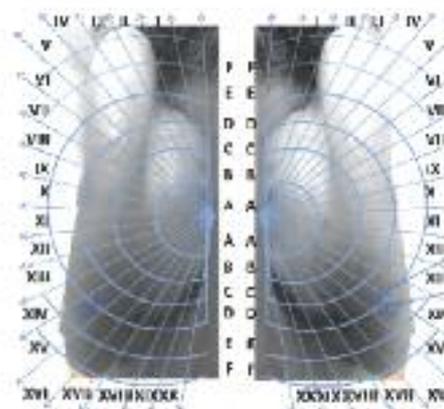
1a COPYRIGHT DAVID ALIMI INPI OCT. 2010

SEGMENTOGRAMMES FACES MÉDIALES - SEGMENTATION OF MEDIAL SIDES

ENDODERME - ENDODERM ■

MÉSODERME - MESODERM ■

ÉCTODERME - ECTODERM ■



NERF VII - NERVE VII

NERF IX - NERVE IX

- POINT SUR LA FACE LATÉRALE
POINT ON LATERAL SIDE
- ⊙ POINT SOUS UN RELIEF ANATOMIQUE
POINT UNDER AN ANATOMIC SURFACE
- ⊕ POINT SUR LA FACE INFÉRIEURE D'UN RELIEF ANATOMIQUE
POINT ON THE LOWER SIDE OF AN ANATOMIC SURFACE
- POINT SUR LE FACE MÉDIALE
POINT ON MEDIAL SIDE

1b COPYRIGHT DAVID ALIMI INPI OCT. 2010

Justification de l'étude

Deux études précédentes, que nous avons réalisées au CEDT de l'Institut Gustave-Roussy, nous ont incités à proposer ce travail. La première, réalisée de mai à septembre 1997, sur une analyse de cas, montre une amélioration très importante de leur état clinique (essentiellement leur douleur), chez 20 patients continuant à souffrir malgré une pharmacothérapie bien conduite, après une auriculothérapie spécifique de leur physiopathologie, avec baisse absolue des scores sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de 34 mm, écart-type de 22 mm, $t = 6,91$ et $p < 10^{-6}$ (Alimi et coll., 2000). La seconde, qui a duré deux ans, démontre, dans un protocole incluant 90 patients, en aveugle contre double placebo, l'efficacité de l'auriculothérapie dans les douleurs cancéreuses insuffisamment soulagées par les médicaments ($p < 10^{-2}$) (Alimi et coll., 2003).

C'est ainsi que l'auriculothérapie nous est apparue comme une thérapeutique intéressante, tant sur le plan du coût thérapeutique que pour tester son efficacité dans cette indication difficile. Organisée par la Faculté de médecine de Paris-XIII (département universitaire de Médecines naturelles-DUMeNat, Pr Pierre Cornillot), le Service de biostatistiques du CHU Avicenne de Bobigny (Dr. Philippe le Toumelin) et le CEDT de l'IGR (département du Dr Philippe Poulain), cette étude s'est déroulée de septembre 2003 à mai 2005.

Justification of the study

Two previous studies we had conducted at the I.G.R. Pain Center urged us to launch this project. Conducted from May to September 1997 and based on an analysis of cases, the first study showed a very important improvement of the clinical state (mainly concentrated on pain), for 20 patients still suffering from pain in spite of an appropriate pharmacotherapy, after a specific auriculotherapy of their physiopathology - absolute drop in the Visual Analog pain Scale (V.A.S.) scores of 34 mm, standard gap 22 mm, $t = 6,91$ and $p < 10^{-6}$ (Alimi et al., 2000). The second study lasted 2 years and showed, in a blind and double placebo-controlled protocol including 90 patients, the efficiency of auriculotherapy for cancerous pains which were insufficiently relieved by medicines ($p < 10^{-2}$) (Alimi et al.; 2003)

Auriculotherapy thus appeared to us as an interesting therapeutics, both for its therapeutic cost and also to test its efficiency in this difficult indication. Organized by the Faculty of Medicine Paris XIII (University Department of Alternative Medicines (D.U.ME.NAT.), Professor Pierre Cornillot), the Department of Biostatistics at the Avicenne C.H.U. in Bobigny (Dr. Philippe Le Toumelin) and the I.G.R. Pain Center (Dr. Philippe Poulain's Department), this study took place from September, 2003 to May, 2005.

Objectifs de l'étude

Étudier l'action de l'auriculothérapie, dans le traitement des sécheresses buccales provoquées par la xérostomie tardive (6 mois ou plus), après radiothérapie des tumeurs cancéreuses de la tête et du cou.

Méthode

Patients

Il s'agit d'un essai randomisé en parallèle, en simple aveugle contre placebo, avec observateur indépendant et avec bénéfice individuel direct. Les patients se plaignant d'une sécheresse buccale liée à une xérostomie post-radiothérapique (après 6 mois ou plus), mesurée à au moins 30 mm sur l'échelle visuelle analogique (EVA), ont été répartis par tirage au sort en deux groupes.

Le premier groupe a reçu une auriculothérapie verum dite « protocole Alimi », basée sur la physiopathologie de la sécheresse buccale, et comportant la sollicitation de 6 points de chaque pavillon auriculaire notés [**D15 : nerf VII; E15 : nerf IX; I16 : parasymphatique crânien; G15 : Hypothalamus antérieur; H9 : point 0, C19 : rhinencéphale**] selon la Nomenclature internationale d'auriculothérapie; le second groupe une auriculothérapie placebo (telle que définie dans Alimi 2003 : points à potentiels nuls et n'ayant aucun rapport avec la symptomatologie). L'efficacité du traitement a été appréciée par la variation absolue de l'intensité de la sécheresse buccale mesurée sur l'EVA et par la modification des potentiels électrodermaux auriculaires (les potentiels électrodermaux auriculaires sont des potentiels électrophysiologiques qui se recueillent au niveau des points d'acupuncture de l'oreille, qui marquent la pathologie en s'affichant).

Cet affichage se faisant selon les mêmes somatotopies que celles existantes aux niveaux des aires cérébrales somesthésiques et motrices. Ces potentiels sont proportionnels à l'intensité et à l'ancienneté de la pathologie concernée, et dépendent de sa nature. Leur recueil permet d'évaluer l'efficacité du traitement, toute amélioration, aggravation ou guérison s'accompagnant d'une baisse, d'une élévation ou d'une extinction de ces potentiels à l'oreille.

Procédure

Critères d'inclusion

- Patients, hommes ou femmes, âgés d'au moins 18 ans, consultant au service d'analgésie de l'IGR à Villejuif, qu'ils soient hospitalisés ou non.

Objectives of the Study

Studying the action of auricular acupuncture, in the treatment of dry mouth caused by a late xerostomia (6 months or more), after radiotherapy of head and neck cancer tumors.

Method

Patients

It is a parallel randomized, single-blind placebo-controlled trial, with an independent observer and direct individual profit. Patients suffering from dry mouth connected to a xerostomia after radiotherapy (after 6 months or more), assessed at least 30 mm on the Visual Analog Scale (V.A.S.), were distributed by drawing lots in two groups.

The first group received a verum auriculotherapy called "Alimi Protocol", based on the dry mouth physiopathology, and indicating the stimulation of 6 marked points in each auricle [**D15: nerve VII, E15: nerve IX, I16: cranial parasympathetic, G15: anterior hypothalamus, H9: 0, C19: rhinencephalon**] according to the International Nomenclature of Auriculotherapy; the second group received a placebo auriculotherapy (such as defined in reference 2: points with no potential and no connection to the symptomatology).

Treatment efficiency was assessed with the absolute variation of dry mouth intensity measured on the V.A.S., and by the change in the auricular electrodermal potentials (auricular electrodermal potentials are electrophysiological potentials which can be measured on the ear acupuncture points, and mark the pathology on a display).

This display is made according to the same somatotopies than those existing for the motor and somesthetic cerebral areas. These potentials are proportional to the intensity and the age of the concerned pathology, and depend on its nature.

Their measurement allows to assess the treatment efficiency, any improvement, aggravation or cure coming along with a reduction, a rise or an extinction in these auricular potentials.

Procedure

Inclusion criteria

- Patients, men or women, at least 18 years old, consulting in the I.G.R. Analgesia Unit in Villejuif, whether or not hospitalized.

- Patients ne présentant aucun syndrome sec (Gougerot Sjögren, thyroïdite d'Hashimoto, sclérodémie, lupus érythémateux disséminé).
- Patients souffrant d'une sécheresse buccale, douloureuse ou non, provoquée par une xérostomie consécutive à une radiothérapie pour tumeur maligne de la face et du cou.
- Sécheresse buccale mesurée à au moins 30 mm sur l'EVA.
- Patients ayant donné leur consentement libre, écrit et éclairé.

Critères de non-inclusion

- Pharmacothérapie modifiée au cours des 15 jours précédents.
- Patients participant à un autre essai clinique.
- Femme enceinte ou allaitant.
- Patients sous neuroleptiques.

Bilan d'inclusion

- Tous les patients admissibles ont eu un bilan le jour de l'entrée dans l'essai comprenant :

- la mesure de l'index EVA de la sécheresse ;
- si douleur, la mesure de son index à l'EVA ;
- un examen clinique ;
- un questionnaire qualitatif et descriptif de leur symptomatologie, utilisé au sein du service d'analgésie, à l'IGR ;
- un relevé de leur pharmacologie prise au cours des 15 jours précédents ;
- la réalisation d'un électro-auriculogramme (cartographie des potentiels électrodermaux relevés au niveau des pavillons d'oreille) (Niboyet 1963).

Traitement (fig. 2)

- Traitement principal : à la suite du tirage au sort, les patients désignés pour l'essai, ont reçu, pour le groupe 1 : l'auriculothérapie verum (« protocole Alimi »), pour le groupe 2 : une placebo-auriculothérapie. Tous les patients ont subi trois séances de traitement, une le jour de l'inclusion (J0), une un mois plus tard (J28) et une dernière à J56, le même schéma thérapeutique ayant été réalisé aux trois jalons.

Le praticien auriculothérapeute, également neurophysiologiste, a identifié les points à traiter répondant au « protocole Alimi ». Ces points ont été mesurés par un microvoltmètre électronique : Pointosélect DT+ de Schwa Médico (30, avenue Joffre, 68250 Rouffach, France) qui effectue la mesure différentielle de la pente de la différence de potentiel (d.d.p) par 2 électrodes coaxiales

- Patients presenting no dry syndrome (Gougerot Sjögren, Hashimoto's thyroiditis, sclerodermitis, disseminated lupus erythematosus).
- Patients suffering from dry mouth, whether or not painful, caused by a radiotherapy-induced xerostomia for a malignant head and neck tumor.

- Dry mouth measured at least 30 millimeters on the V.A.S.
- Patients having given their written, free and informed consent.

Exclusion Criteria

- Pharmacotherapy modified in the 15 days prior to the beginning of the study.
- Patients taking part in another clinical trial.
- Pregnant or breast-feeding women.
- Patients on neuroleptics.

Inclusion assessment

- Every eligible patient had to undergo an assessment check-up the day he/she started the trial, which included :

- V.A.S dry mouth index measurement,
- if painful, measurement of his/her index on the V.A.S.,
- Clinical examination,
- a qualitative and descriptive questionnaire of their symptomatology, used in the IGR Analgesia Unit,
- a report of the pharmacology taken during the 2 weeks preceding the clinical trial,
- an auricular electrogram (mapping of the electrodermal potentials found in the auricles) (Niboyet 1963).

Treatment (fig. 2)

- Main treatment: after the drawing lots, the first group of eligible patients received: the verum auriculotherapy ("Alimi Protocol"), and the second group: a placebo-auriculotherapy. All the patients underwent 3 sessions of treatment, one on the inclusion day (day 0), another one, one month later (day 28) and a last one on day 56; the same therapeutic plan was performed during the three sessions.

The auriculotherapy practitioner, also known as a neurophysiologist, identified points to be treated according to the "Alimi Protocol". These points were measured by a digital microvoltmeter: Pointosélect DT + de Schwa Médico (30, av. Joffre, 68250 Rouffach, France) which takes the differential measure of the slope of the potential difference with 2 isolated coaxial

isolées, montées sur ressorts calibrés (15 et 80 g de pression), après injection d'un courant de détection de 9 volts, sur une échelle de sensibilité à 10 niveaux. Pour éviter les influences perturbatrices de l'environnement (ondes électromagnétiques et charges électrostatiques), les patients ont été reliés à la terre par une pince de liaison (équipée d'un fusible rapide de 5 mA). Les d.d.p relevées ont été reportées sur la feuille de surveillance pour tous les patients inclus dans l'étude quel que soit leur groupe de traitement.

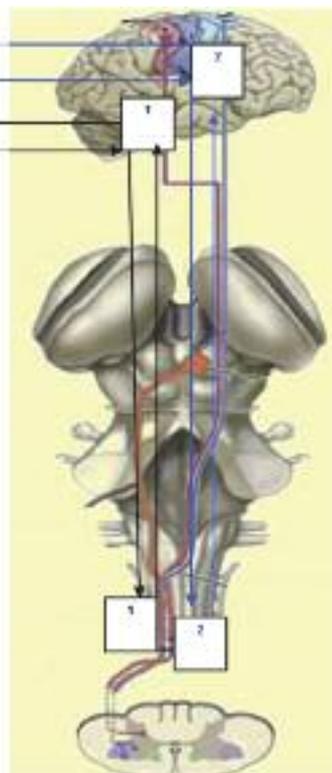
■ **Traitement associé :** toute thérapeutique à visée antalgique a été autorisée, toute modification du traitement de fond a été enregistrée; elle a entraîné l'arrêt de l'essai pour le patient après avoir mesuré l'intensité de la sécheresse et de la douleur s'il y a lieu, sur l'EVA. Si une intervention chirurgicale a été nécessaire avant la fin d'un mois de traitement, ce dernier a été interrompu, et le sujet a été évalué au moment de l'arrêt de son traitement.

electrodes, attached to calibrated springs (pressure 15 and 80 g), after injection of a 9-volt detection current, on a 10-level sensibility scale.

To avoid the environment disruptive influences (electromagnetic waves and electrostatic loads), patients were connected to the ground by a connection plier (fitted with a 5 mA fast fuse). The potential differences were recorded on the surveillance data sheet for all the patients taking part in the study, whatever their treatment group.

■ **Associated treatment:** any analgesic therapeutic was authorized, any change in the disease-modifying treatment was recorded; the patient had thus to stop the clinical trial after measuring the intensity of dry mouth and pain when necessary, on the V.A.S. If a surgery was necessary before the end of the first month of treatment, the latter was interrupted, and the patient was assessed when the treatment stopped.

SCHÉMA MONTRANT LE MODE D'ACTION DE L'AURICULOTHÉRAPIE
 DIAGRAM SHOWING THE MODE OF ACTION OF AURICULOTHERAPY



Les informations transitent dans les 2 sens (1 et 2) en passant par le pavillon, via le S.N.C. (réticulée et le S.N.P. ; ce qui permet un pianotage thérapeutique.

Information circulates both ways (1 & 2), going through the auricle via the central nervous system (reticular) and the peripheral nervous system, which allows a therapeutic stimulation.

Critères de jugement

■ Critères de jugement principal : variations absolues de l'intensité de la sécheresse buccale et de la douleur, s'il y a lieu, mesurées à l'EVA entre J0 et J56 (EVA standard de 100 mm, horizontale, non graduée, non colorimétrique, modèle Abbott 2B2T) (Mac Dowell et Newell, 1987).

■ Critères de jugement secondaires : variations absolues de l'intensité de la sécheresse buccale et de la douleur, s'il y a lieu, mesurées à l'EVA entre J0 et J28 et entre J28 et J56. On a étudié également la modification des potentiels électrodermaux auriculaires aux 28^e et 56^e jours de l'essai.

Randomisation

Le tirage au sort a été effectué au moment de l'inclusion du patient dans l'essai après vérification des critères d'éligibilité. Il a été réalisé selon la méthode de minimisation dans le service d'analgésie par ordinateur : un numéro de tirage au sort et la nature du traitement ont été attribués après vérification des critères d'inclusion. Le traitement a débuté immédiatement après la randomisation.

Déroulement de l'étude

■ À J0, après le bilan d'inclusion, les patients admissibles des deux groupes ont subi une première séance de traitement.

■ À J28 ont été pratiqués :

- une évaluation de l'intensité de la sécheresse et de la douleur à l'EVA; ces évaluations ont été faites dès l'arrivée du patient, à l'aveugle, par un observateur indépendant, ignorant la nature du traitement;
- un examen clinique;
- le relevé de la nature et de la posologie de la pharmacothérapie, au cours du mois précédent;
- le relevé de la date de chute des aiguilles piquées aux oreilles;
- un électroauriculogramme.

À la suite de ce bilan, une nouvelle séance de traitement a été effectuée.

■ À J56, le même bilan d'évaluation qu'à J28 a été pratiqué.

Interruption du traitement

■ Si Le traitement a été interrompu prématurément :

- soit par décision personnelle du patient;

Assessment criteria

■ Main assessment criteria : absolute variations of the intensity of dry mouth and pain, when necessary, were measured on the V.A.S. between day 0 and day 56 (100 mm standard Visual Analog Scale, horizontal, non gradual, non colorimetric (model Abbott 2B2T) (Mac Dowell and Newell, 1987).

■ Secondary assessment criteria: absolute variations of the intensity of dry mouth and pain, when necessary, measured on the V.A.S between day 0 and day 28 and between day 28 and day 56. We also studied the modification in the auricles electrodermal potentials on the 28th and 56th days of the trial.

Randomization

Drawing lots was made at the time of the patient's inclusion in the clinical trial after checking his/her criteria of eligibility. It was made with a computer, according to the minimisation method in the Analgesia Unit: a drawing lots number and the nature of the treatment were allocated after checking the inclusion criteria. The treatment began immediately after randomization.

Study progress

■ On day 0, after the inclusion check-up was carried out, the eligible patients of the 2 groups underwent a first session of therapy.

■ On day 28, the following examinations took place :

- An assessment of the intensity of dry mouth and pain on the V.A.S.; these blind tests were made right on the patient's arrival by an independent observer who didn't know the nature of the treatment.
- A clinical examination.
- Recording of the nature and posology of the pharmacotherapy, during the previous month
- Recording of the dates when the needles stuck in ears fell.
- Auricular electrogram.

After this check-up, a new session of therapy was conducted.

■ On day 56, the same check up as the one performed on day 28 was made.

Treatment Interruption

■ If the treatment was prematurely interrupted:

- Either on the patient's personal decision.

– soit par décision de l'investigateur, par exemple progression des symptômes, devant conduire à changer la pharmacothérapie.

À la date de l'arrêt, la sécheresse et la douleur éventuelle ont été évaluées sur l'EVA et les potentiels électrodermaux recueillis au niveau des pavillons des oreilles.

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS, version 9 (SAS Institute, Cary NC).

■ Puissance

Sachant que 100% des sujets ayant subi 50 à 70 grays d'irradiation, présentent une xérostomie sévère à 5 ans ; si l'on fait l'hypothèse d'une amélioration de la xérostomie de 20 mm sur l'EVA, avec une puissance de 90% et un risque de première espèce de 5% avec un test bilatéral, 30 sujets par groupe sont suffisants.

■ Analyses

– Analyse descriptive de la population incluse dans l'essai par groupe de traitement : distribution en fonction du sexe, de l'âge, du type de pathologie et des intensités de la sécheresse buccale et de douleur sur l'EVA à l'inclusion. Distribution en fonction des écarts au protocole (inclus à tort dans l'essai, perdus de vue, schéma de traitement non respecté).

– Analyse du critère principal : on a comparé la variation d'intensité de la sécheresse buccale et le cas échéant de la douleur à l'EVA de J0 à J56 pour les deux groupes.

– Analyse des critères secondaires : on a comparé pour chacun des deux groupes, les variations de l'intensité de la sécheresse buccale et le cas échéant de la douleur à l'EVA entre J0 et J28, J28 et J56. De même on a comparé la modification des potentiels électrodermaux auriculaires entre J0 et J28, J28 et J56 et entre J0 et J56.

– Analyse en intention de traiter : aucune exclusion n'a été admise après le tirage au sort. Les patients inclus à tort ou ne respectant pas le protocole ont été pris en compte dans l'analyse dans leur groupe thérapeutique initial.

Résultats

Les analyses statistiques montrent que :

Les tests d'homogénéité sont cohérents

■ Pour la répartition des sexes dans l'étude : 35% de femmes, 65% d'hommes (**graphe 1**).

– Or on the investigator's decision, for example progress of the symptoms leading to a change in the pharmacotherapy. The day the decision was made, dry mouth and possible pain were measured on the V.A.S. and the electrodermal potentials were collected in the auricles.

Statistical analysis

Analysis were made with the SAS software, version 9 (SAS Institute, Cary NC).

■ Statistical Power:

knowing that 100% of the subjects having undergone 50 - 70 Gray of radiation, present a severe xerostomia in the 5 years following the radiotherapy; if we make the hypothesis of an improvement of xerostomia of 20 mm on the V.A.S, with a 90% statistical power and a p-value of 5% with a bilateral testing, 30 patients per group are enough.

■ Analysis:

– Descriptive analysis of the population included in the trial according to their treatment group: distribution according to sex, age, type of pathology and intensity of dry mouth and pain on the V.A.S. on the inclusion day. Distribution according to the distances with the protocol (patients wrongly included in the trial, default, treatment plan not respected).

– Analysis of the main criterion: we compared the variation of intensity of dry mouth and pain, when necessary, on the VAS from day 0 to day 56 for both groups.

– Analysis of the secondary criteria: for both groups, we compared the variations of intensity of dry mouth and pain, when necessary, on the V.A.S between day 0 and day 28, and then day 28 and day 56. We also compared the changes in the auricular electrodermal potentials between day 0 and day 28, day 28 and day 56, and between day 0 and day 56.

– Analysis with the intention of treating : no exclusion was admitted after the drawing lots. The wrongly included patients or those who did not respect the protocol were taken into account in the analysis in their initial therapeutic group.

Results

the statistical analysis shows that:

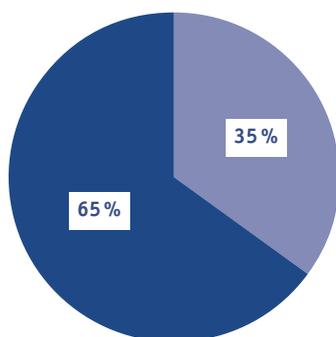
The tests for homogeneity are coherent

■ For the distribution concerning the patients' sex in the study: 35% of women, 65% of men. (**Graph1**).

■ Pour la répartition des sexes par groupe : 37% de femmes et 63% d'hommes dans le groupe 1 (**graphe 2**) ; 33% de femmes et 67% d'hommes dans le groupe 2 (**graphe 3**).

■ For the distribution concerning the patients' sex by group: 37% of women and 63% of men in group 1. (**Graph 2**); 33% of women and 67% of men in group 2. (**Graph 3**).

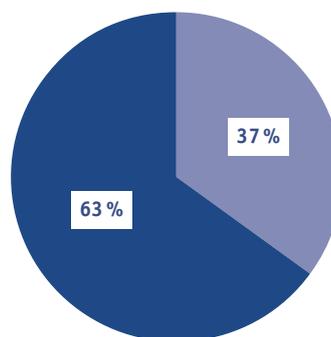
GRAPHE 1 – RÉPARTITION DES SEXES
GRAPH 1 - DISTRIBUTION BY SEX



■ HOMMES – MEN
■ FEMMES – WOMEN

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

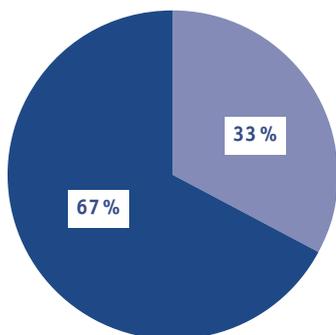
GRAPHE 2 – RÉPARTITION DES SEXES DU GROUPE 1
GRAPH 2 - DISTRIBUTION BY SEX IN GROUP 1



■ HOMMES – MEN
■ FEMMES – WOMEN

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

GRAPHE 3 – RÉPARTITION DES SEXES DU GROUPE 2
GRAPH 3 - DISTRIBUTION BY SEX IN GROUP 2



■ HOMMES – MEN
■ FEMMES – WOMEN

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

Les tests de procédure

■ Ils ne montrent pas de différence significative entre les groupes pour :

- l'âge, l'énergie délivrée, le nombre de séances de radiations ;
- la sécheresse à l'inclusion, l'échelle de la douleur, le nombre d'aiguilles piquées.

Procedure tests

■ They do not show significant differences between the groups concerning:

- age, burnt energy, number of sessions of radiation,
- dry mouth on the inclusion, pain scale, number of stuck needles.

Il s'agit donc d'une répartition et d'une procédure homogènes.

Significativité

175 observations sur 176 ont pu être incluses.

- La « GLM Procedure » montre :
 - que la sécheresse buccale est en moyenne de 75 mm dans le groupe 2 et de 57 mm dans le groupe 1, soit une différence de 18 mm avec une significativité de 0,001 (**graphe 4**) ;
 - une amélioration significative de la sécheresse buccale chez 66,17% des patients du groupe traité, contre 4,08% des patients du groupe placebo ($p < 0,0001$), tous jalons confondus (**graphe 5**).
- Les tests t de Bonferroni (Dunn) montrent :
 - dans le groupe verum, une amélioration significative de la sécheresse buccale entre J0 et J56 (22,512 mm sur l'EVA, $p < 0,05$) contre une aggravation dans le groupe placebo (-3,30 mm, $p < 0,05$) (**graphe 6**) et entre J28 et J56 (16,986 mm sur l'EVA, $p < 0,05$) (**graphe 7**) mais non significative entre J0 et J28.
 - qu'il n'y a pas de différence significative des scores d'humidification buccale entre les deux groupes (**graphe 8**).

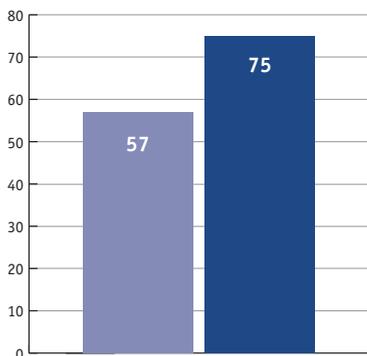
The distribution and the procedure were thus quite homogeneous.

Significance

175 observations on 176 could be included.

- The "GLM Procedure" shows:
 - Dry mouth is on average 75 mm in group 2 and 57 mm in group 1, i.e a difference of 18mm with a significance of 0.001. (**Graph 4**).
 - A significant improvement of dry mouth for 66,17% of the patients in the treated group, against 4,08% of the patients in the placebo group ($p < 0.0001$), all milestones taken together. (**Graph 5**).
- The Bonferroni t tests (Dunn) show:
 - In the verum group, a significant improvement of dry mouth between day 0 and day 56 (22,512 mm on the V.A.S., $p < 0.05$) against an aggravation in the placebo group (3,30 mm, $p < 0.05$) (**graph 6**) and between day 28 and day 56 (16,986 mm on the V.A.S, $p < 0.05$) (**graph 7**) but not significant between day 0 and day 28.
 - There is no significant difference in the scores of oral moistening between both groups. (**Graph 8**).

GRAPHE 4 – MOYENNE DE LA SÉCHERESSE BUCCALE (EN MM SUR L'EVA)
GRAPH 4 - AVERAGE MEASUREMENTS OF DRY MOUTH (IN MM ON THE V.A.S.)

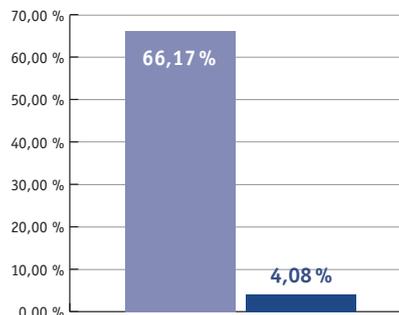


P < 0,001

■ GROUPE 1 – GROUP 1 ■ GROUPE 2 – GROUP 2

DAVID ALIM I - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

GRAPHE 5] AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE DE LA SÉCHERESSE BUCCALE (TOUS JALONS CONFONDUS) (EN MM SUR L'EVA)
GRAPH 5 - SIGNIFICANT RELIEF OF DRY MOUTH (ALL MILESTONES COMBINED) (IN MM ON THE V.A.S.)

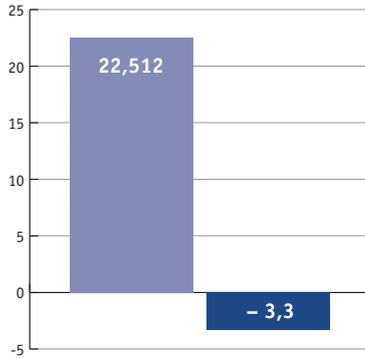


P < 0,0001

■ GROUPE 1 – GROUP 1 ■ GROUPE 2 – GROUP 2

DAVID ALIM I - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

GRAPHE 6 – AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE DE LA SÉCHERESSE BUCCALE (ENTRE J0 ET J56) (EN MM SUR L'EVA)
GRAPH 6 - SIGNIFICANT RELIEF OF DRY MOUTH (BETWEEN DAY 0 AND DAY 56) (IN MM ON THE V.A.S.)

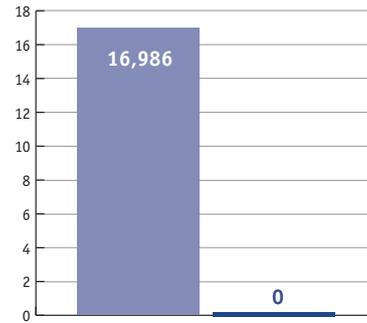


P < 0,05

■ GROUPE 1 – GROUP 1 ■ GROUPE 2 – GROUP 2

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

GRAPHE 7 – AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE DE LA SÉCHERESSE BUCCALE (ENTRE J28 ET J56) (EN MM SUR L'EVA)
GRAPH 7 - SIGNIFICANT RELIEF OF DRY MOUTH (BETWEEN DAY 28 AND DAY 56) (IN MM ON THE V.A.S.)

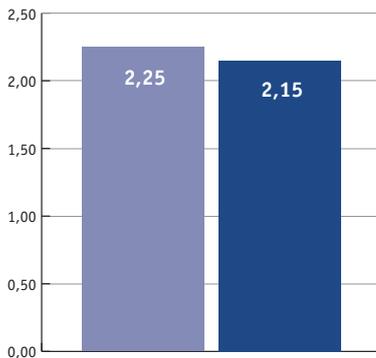


P < 0,05

■ GROUPE 1 – GROUP 1 ■ GROUPE 2 – GROUP 2

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

GRAPHE 8 – HUMIDIFICATION BUCCALE (EN L)
GRAPH 8 - MOUTH MOISTENING (IN L)



■ GROUPE 1 – GROUP 1 ■ GROUPE 2 – GROUP 2

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

Discussion

Les deux groupes sont homogènes quant :

- aux doses moyennes de radiations reçues par individu : 77,13 grays pour le groupe verum contre 76,03 grays pour le groupe placebo (**graphe 9**).

Discussion

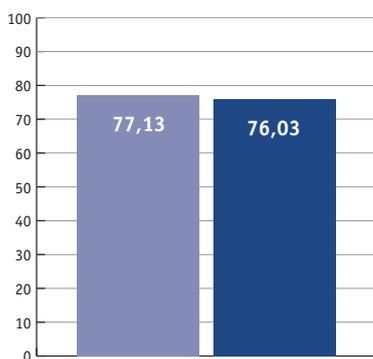
Both groups are homogeneous regarding:

- The average doses of radiations received by each patient : 77,13 Gray for the verum group against 76, 03 Gray for the placebo group. (**Graph 9**).

- à la composition des groupes : 11 femmes et 19 hommes dans le groupe verum contre 10 femmes et 20 hommes dans le groupe placebo ;
 - à la localisation du cancer initial : 23 cancers oto-rhino-laryngologiques (ORL) et 7 cancers stomatologiques (STO) dans le groupe verum contre 19 cancers ORL et 11 cancers STO dans le groupe placebo (**graphe 10**).
 Ces éléments renforcent la significativité de l'étude et augmentent sa puissance.

- The groups composition: 11 women and 19 men in the verum group against 10 women and 20 men in the placebo group.
 - The localization of the primary cancer: 23 ENT cancers and 7 stomach cancers in the verum group against 19 ENT cancers and 11 stomach cancers in the placebo group. (**Graph 10**).
 These elements confirm the significance of the study and increase its impact.

GRAPHE 9 – DOSE D'IRRADIATION (EN GRAYS)
 GRAPH 9 - RADIATION DOSE (IN GRAY)

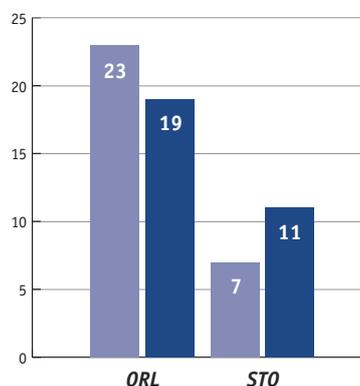


P < 0,05

■ GROUPE 1 – GROUP 1 ■ GROUPE 2 – GROUP 2

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

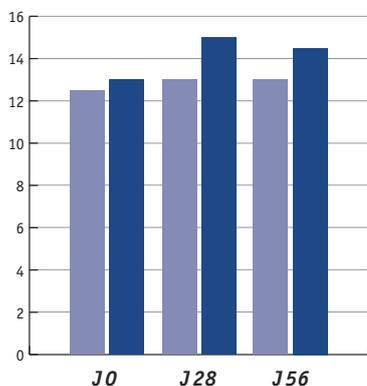
GRAPHE 10 – LOCALISATION DU CANCER
 GRAPH 10 - CANCER LOCALIZATION



■ GROUPE 1 – GROUP 1 ■ GROUPE 2 – GROUP 2

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

GRAPHE 11 – DURÉE D'ACTION DES AIGUILLES (EN JOURS)
 GRAPH 11 - EFFECTIVENESS OF NEEDLES IN TIME (IN DAYS)



■ GROUPE 1 – GROUP 1 ■ GROUPE 2 – GROUP 2

DAVID ALIMI - ÉTUDE XÉROSTOMIE/STUDY ON XEROSTOMIA

Il est intéressant de noter :

- qu'aucune différence significative des dates de chute des aiguilles n'a pu être notée dans les deux groupes (**graphe 11**), ce qui corrobore le fait connu en auriculothérapie que le travail thérapeutique des aiguilles (le temps d'action) dépend du besoin fonctionnel attaché à la pathologie traitée et non du besoin organique. Ici, il s'est agi, en fait, d'une thérapeutique dite de contrainte intimant fortement au cerveau une surproduction de salive par les glandes salivaires accessoires, sans doute, ici, moins sensibles à la radiothérapie que les glandes salivaires principales puisqu'on sait que ces dernières ont été totalement détruites dans la grande majorité des cas. Ceci peut s'expliquer par quelques différences histologiques de structures. En effet les glandes salivaires accessoires sont ubiquitaires dans les muqueuses buccale, labiale et linguale (glandes de Von Ebner). Elles ont un canal excréteur court, peu ou pas ramifié, à la différence des glandes salivaires principales, qui elles sont bien individualisées. Elles offrent ainsi plus de surface intrinsèque aux flux radiothérapiques qui peut les frapper globalement et plus complètement.

- que malgré l'amélioration significative de l'intensité de la sécheresse buccale obtenue dans le groupe verum, il n'y a pas eu de baisse aussi significative de la consommation d'eau. Ce qui peut signifier que, bien qu'améliorés, les patients du groupe verum ont continué à éprouver le besoin d'humidifier leur bouche, car il s'agit ici d'un besoin muqueux local et non de soif (les deux n'étant pas médiés par les mêmes circuits neurophysiologiques).

It is interesting to note:

- That no significant difference in the dates when needles fell was noted in the two groups (**graph 11**); which confirms the fact known in auricular acupuncture that the therapeutic work of needles (time of action) depends on the functional need related to the treated pathology and not on the organic need.

Here, it was actually a constraint therapy, strongly ordering the brain an overproduction of saliva by the minor salivary glands which may be, in this case, less sensitive to radiotherapy than the major salivary glands since the latter were totally destroyed in the great majority of cases.

This can be explained by some histological differences in structures. Indeed the minor salivary glands are ubiquitous in the oral, labial and lingual mucous membranes (Von Ebner glands).

They have a short excretory duct, slightly or not branched, unlike the major salivary glands, which are clearly differentiated. They also provide a larger intrinsic surface to the radiation flux which can strike them globally and more completely.

- In spite of the significant improvement in the intensity of dry mouth obtained in the verum group, there was no significant reduction in the water consumption. Which may mean that, although relieved, the patients in the verum group still needed to moisten their mouth, because it is due to a local mucous need and not thirst (both are not mediated by the same neurophysiological circuits).

Conclusion

Cette étude constate l'efficacité de l'auriculothérapie effectuée selon le « protocole Alimi » dans les xérostomies postradiothérapiques tardives (6 mois ou plus) chez des patients traités pour cancer de la tête et du cou, dans 66,17% des cas. Il s'agit d'une indication difficile dont le coût social est loin d'être négligeable et dont les conséquences affectivo-émotionnelles et professionnelles peuvent être catastrophiques chez les sujets atteints.

This study shows the efficiency of auricular acupuncture practised according to the "Alimi Protocol" in late post-radiotherapy xerostomia (6 months or more) for patients treated for head and neck cancers, in 66,17% of the cases. It is a difficult indication with a considerable social significance. The affective, emotional and professional consequences of such a pathology can be disastrous for the affected patients.

Demande de tirés-à-part :

Dr. David ALIMI, 47, rue Raymond-Jaclard, 94140 ALFORTVILLE.

Traduction : Marie Chabin

ALIMI D., GEISMAN A., GARDEUR D.
Auricular Acupuncture Stimulation Measured on Functional Magnetic Resonance Imaging.
Medical Acupuncture 2002;**13**:18-21. Cat 1

ALIMI D., RUBINO C., PICHARD LEANDRI E.,
FERMAND BRULE S.
Analgesic Effects of Auricular Acupuncture for Cancer Pain.
J Pain Symptom Manage 2000;**19**(2):81-82. Cat 1

ALIMI D., RUBINO C., PICHARD LEANDRI E.,
FERMAND BRULE S., DUBREUIL LEMAIRE M.L.,
HILL C.
Analgesic Effects of Auricular Acupuncture for Cancer Pain:
Pain: A Randomized Blinded Controlled Trial.
J Clin Oncol 2003;**21**:4120-4126. Cat 1

BURLAGE F.R., ROESINK J.M., KAMPINGA H.H.,
COPPE R.P., TERHAARD C., LANGENDIJK J.A.,
VAN LUIJK P., STOKMAN M.A., VISSINK A.
Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;**1**;70(1):14-22. . Cat 1

EMANI B., LYMAN J., BROWN A., COIA L., GOITEIN M.,
MUNZENRIDER J.E., SHANK B., SOLIN L.J.,
WESSON M.
Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;**21**:109-122. Cat 1

FAJARDO L.F.
Pathology of Radiation Injury. *Mosby* 1982;77-81. Cat 3

HALL E.J.
Radiobiology for the Radiologist. 5th Ed: Lippincott
Williams & Wilkins Philadelphia, 2000;12-14. Cat 3

LUPARELLO V., LANZA U.
Etude de certains points auriculaires par les potentiels évoqués corticaux. *Revue Française de Médecine Traditionnelle Chinoise* 1994;**162**:62-69. Cat 1

MAC DOWELL L. NEWELL C.
Pain Measurements in Measuring Health, a guide to rating Scales and questionnaires. 1987. Cat 3

NIBOYET J.
Moindre résistance des points d'Acupuncture et d'Auriculothérapie, Montpellier, Thèse 1963. Cat 3

Nomenclature normative internationale sino-française des expressions et termes fondamentaux de la Médecine Chinoise. Ed: *Desclée de Brouwer* Paris, 2011. Cat 3

SCARANTINO C., LEVEQUE F., SWANN R.S.,
WHITE R., SCHULSINGER A., HODSON D.I.,
MEREDITH R., FOOTE R., BRACHMAN D., LEE N.
Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol* 2006;**4**(5):252-258. Cat 1