

Bulletin d' INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

N° 73 SEPT. OCT. 1997

- CRIM Rennes - CRIM Rennes

ISSN N° 1169 - 8772

Prévention des mucites induites par les thérapeutiques anticancéreuses

Les cancers et leurs traitements - chimiothérapie ou radiothérapie - sont des causes fréquentes d'affections buccales : mucites (ulcération de la cavité orale et de la gorge), stomatites (inflammation de la muqueuse buccale), xérostomies (sécheresse de la bouche) ou candidoses (1). Ces complications souvent douloureuses diminuent la qualité de vie du patient et sont une porte d'entrée pour des infections systémiques. Elles peuvent aussi conduire à une malnutrition ou à des hémorragies, et par la suite, compromettre l'observance au traitement anticancéreux. Cela peut avoir pour conséquence des réductions de posologies ou un retard dans l'administration de la cure suivante.

La fréquence des mucites est variable, mais elles pourraient toucher près de 40 % des patients recevant une chimiothérapie ou une radiothérapie et près de 75 % des patients subissant une greffe de moelle osseuse. Le mécanisme d'apparition des lésions serait double (2,3) :

- une toxicité directe qui se manifeste sur l'épithélium oral 5-10 jours après une chimiothérapie ou 3 à 5 semaines après une radiothérapie.
- l'aggravation par la neutropénie. Celle-ci, induite par les anticancéreux, favorise le développement d'une infection locale et des lésions. Le délai d'apparition est fonction des molécules et se déclare 10 à 21 jours après le début du traitement.

Le risque de mucite est augmenté par certains facteurs tels qu'une maladie périodontale préexistante, un cancer hémato-logique ou de l'oropharynx, ou le type d'anticancéreux utilisé ainsi que la dose et la fréquence d'administration (4). Les anthracyclines, le méthotrexate ou le fluorouracile sont des exemples d'anticancéreux souvent impliqués (1).

En raison des complications importantes liées aux mucites, leur prise en charge fait l'objet d'attentions lors de chimiothérapies anticancéreuses (Tableau I). D'une part, on essaie, par des mesures prophylactiques, d'éliminer les facteurs de risque. D'autre part, par des mesures curatives, on soulage le patient et on prévient les infections.

Aujourd'hui, de nombreux produits ou procédés, préventifs ou curatifs sont employés mais peu ont montré une efficacité indiscutable.

Tableau I : Prise en charge des mucites.

- Mesures préventives
 - Bonne hygiène buccale
 - Arrêt du tabac
 - Bains de bouche (mais peu efficaces).
- Mesures curatives
 - Traitement de la douleur
 - Hydratation
 - Elimination des foyers d'infection

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, P. ZAMPARUTTI - Centre Régional d'Information du Médicament C. H. U. RENNES

H. ALLAIN, C. BENETON - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES.

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament - C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU

2 rue de l'Hôtel-Dieu - 35033 RENNES CEDEX 9 ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08

Ligne directe : Demandes de Renseignements C. R. I. M. ☎ 02.99.87.34.10

Ont aussi participé à la préparation de ce numéro : M. C. LE PRINCE, Pharmacien C. H. Falaise ; Pr VULCAIN, Centre de Soins et Traitements Dentaires - Dr Y. DELAVAL, Pneumologue - Pr. B. GENETET, Immunologiste ; CHU Rennes.

C. BERTRAND, Pharmacien Centre Régional de Lutte contre le Cancer Eugène Marquis Rennes.



Les mesures préventives concernent, tout d'abord, une remise en état de la denture, et des soins de bouche (1,5).

➤ Extraction des dents à haut risque infectieux 15 jours à 3 semaines avant la chimiothérapie ou la radiothérapie

➤ Traitement restaurateur des dents cariées rentrant essentiellement dans la catégorie I de Baume.

➤ Traitements endodontiques (même préventif dans certains cas) des dents répondant aux catégories II, III et IV de Baume. Pour la catégorie IV les dents ne doivent pas être porteuses de pathologie apicale ou latéroradiculaire ; dans certains cas on préférera l'extraction. Ces traitements doivent être réalisés 15 jours à 3 semaines avant la chimiothérapie ou la radiothérapie.

➤ Détartrage, soins parodontaux

➤ Apprentissage d'un brossage efficace et adapté des dents

➤ Réajustement parfait des prothèses et des bagues d'orthodontie

➤ Maintien de la salivation (voir Bull CRIM 1995 ; 61).

Méthodes non pharmacologiques

➤ **Cryothérapie.** On a montré que chez des patients qui recevaient des injections de fluorouracile, sucer des glaçons pendant 30 minutes diminuait la sévérité des mucites. Le glaçon était remplacé avant qu'il ne soit totalement fondu. Sucrer pendant 60 minutes ne s'est pas révélé plus efficace (6).

➤ Dans une autre étude, **une irradiation de faible intensité** à partir d'un laser à l'hélium-néon a été utilisée pour stimuler la régénération des cellules de la muqueuse buccale. Les auteurs rapportent une faible incidence des mucites dans le groupe traité (4).

Les médicaments sont peu efficaces

De nombreux produits ont été étudiés (Tableau II) mais aucun n'a fait la preuve de son efficacité. En outre, pour un même produit testé, les résultats des différentes études peuvent être contradictoires. Ceci provient de méthodologies différentes et de la difficulté à évaluer l'intensité des mucites. Pour codifier les critères d'évaluation une échelle a été publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Tableau III).

Tableau III : Echelle de l'OMS d'évaluation des mucites (7)

Echelon	Erythème	Ulcération	Alimentation solide	Alimentation liquide
0	NON	NON	OUI	OUI
1	OUI ou douleur	NON	OUI	OUI
2	OUI	OUI	OUI	OUI
3	OUI	OUI	NON	OUI
4	OUI	OUI	NON	NON

Tableau II : Exemples de produits ayant été testés dans la prévention des mucites induites par la chimiothérapie ou la radiothérapie (1 à 17).

- Allopurinol	- GM-CSF
- Bêta carotène	- Glutamine
- Camomille	- Nitrate d'argent
- Capsaïcine	- Pentoxifylline
- Chlorhexidine	- Sucralfate
- Dinoprostone	- Vitamine E
- G- CSF	

L'**allopurinol** a été testé dans une étude en double aveugle et cross over dans la prévention des mucites induites par le fluorouracile. Lors de leur première cure, 77 patients ont reçu au début de la chimiothérapie 20 mg d'allopurinol (sous forme d'un bain de bouche concentré à 1 mg/ml) toute les heures, et ceci 4 fois. Aucune différence nette n'a été observée avec le placebo (8). En revanche, dans une étude en double aveugle contre placebo chez 44 patients, l'allopurinol s'est révélé efficace dans le traitement des stomatites. 300 mg d'allopurinol étaient dissous dans un verre d'eau et utilisés en bain de bouche 4 à 6 fois par jour (9). Le mécanisme d'action de l'allopurinol est inconnu. Per os, l'allopurinol s'est révélé inefficace (3).

La **dinoprostone** (prostaglandine E₂) a été évaluée dans des études ouvertes comportant peu de patients. Un effet bénéfique a été observé sur la prévention des mucites (3). Néanmoins, l'absence d'étude en double aveugle rend difficile l'appréciation de l'intérêt de la dinoprostone.

Le **G-CSF** (Granulocyte Colony - Stimulating Factor), une cytokine qui accélère la croissance des granulocytes et corrige la neutropénie a été testé dans plusieurs études par voie sous-cutanée. Les résultats sont contradictoires mais ne semblent pas être en faveur de son efficacité (3).

Dans une étude randomisée avec cross-over chez 20 patients, les auteurs ont montré un effet bénéfique de l'injection de **GM-CSF** (Granulocyte Macrophage-Colony-Stimulating Factor) dans la réduction de l'intensité et de la durée des mucites. Le GM-CSF pourrait agir directement sur la muqueuse buccale en stimulant sa prolifération (10). D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Dans une étude ouverte, 14 patients ont reçu 2 g deux fois par jour pendant 28 jours de **glutamine** sous forme d'une suspension à 500 mg/ml. Les patients se rinçaient la bouche avec la solution puis l'avalait. Les auteurs ont observé une diminution de l'échelon de sévérité de la mucite (11). D'autres travaux en double aveugle sont nécessaires avant de pouvoir recommander la glutamine.

Le **sucralfate** a été évalué versus placebo chez 48 enfants traités pour une leucémie. Il était administré toutes les 6 heures sous forme d'un bain de bouche. La douleur a diminué chez les enfants sous sucralfate. En revanche, aucune réduction dans l'intensité de la mucite n'a été constatée (12). Pfeiffer et al ont comparé un bain de bouche à base de sucralfate (1 g administré 4 fois par jour) à un placebo, chez 40 patients. 17 patients sont sortis de l'étude. Les auteurs concluent à une efficacité du sucralfate (3).

La **vitamine E** a été testée en double aveugle contre placebo chez 18 patients recevant une chimiothérapie. On a appliqué 1 ml d'une solution huileuse dosée à 400 mg/ml de vitamine E deux fois par jour sur les lésions orales. La cicatrisation a été plus rapide sous vitamine E que sous placebo (6/9 patients en 4 jours versus 1/9 en 5 jours) (13).

D'autres produits tels que le **bêta-carotène** sous forme de supplémentation orale ou le **nitrate d'argent** en application locale ont été étudiés. On rapporte une faible efficacité de ces produits (3).

Des résultats préliminaires avaient montré que la **pentoxifylline** pouvait être utile dans la prévention des mucites (3). Dans une étude en double aveugle contre placebo chez 10 patients, elle a été inefficace à la posologie de 400 mg 4 fois par jour per os. Les auteurs concluent que les concentrations plasmatiques étaient trop faibles (14).

Des bains de bouche à base de **camomille** se sont révélés inefficaces dans la prévention des stomatites chez des patients recevant du fluorouracile (15).

La **capsaïcine** administrée sous forme de bonbons au piment de cayenne a soulagé temporairement des patients souffrant de mucites. 4 à 6 bonbons par jour pendant 2 à 4 jours ont été nécessaires pour diminuer la douleur mais sans toutefois l'abolir totalement (16). Les bonbons sont déconseillés chez des patients ayant eu des réactions indésirables à l'absorption de nourriture épicée.

Bains de bouche antifongiques

Candida albicans est responsable de la majorité des infections fongiques chez les patients immunocompromis. Lors de chimiothérapie ou de radiothérapie anticancéreuse il y a un risque d'émergence de *C albicans* dans la cavité orale suivie de sa dissémination (2).

La **chlorhexidine**, un antiseptique utilisé en bain de bouche, a été testé dans plusieurs études dans la prévention des mucites induites par les anticancéreux. Des résultats positifs ou négatifs ont été obtenus. En revanche, elle semble inefficace lors de radiothérapie de l'oropharynx (3).

Des antifongiques locaux tels que la **nystatine**, l'**amphotéricine B**, le **miconazole** ont été utilisés dans la prévention des infections systémiques. Leur efficacité est controversée (2,3).

L'association de 2 ou plusieurs produits dans un bain de bouche est chose courante. Il existe peu de donnée sur la stabilité et l'efficacité de ces associations. Il est recommandé de les utiliser avec précautions. Ces préparations magistrales sont variées, mais on retrouve assez souvent l'association d'un antifongique, d'un antiseptique et d'un agent alcalinisant (dont l'intérêt n'a pas non plus été démontré). Les excipients alcooliques sont écartés car ils aggravent la sécheresse de la bouche.

Vincent et al ont testé la stabilité et l'efficacité bactériologique in vitro sur *Candida albicans* de plusieurs formules à base de nystatine ou d'amphotéricine (17). Ils recommandent un mélange de nystatine (24 ml), d'héxétidine (75 ml) et de sodium bicarbonate à 1,4% (qsp 400 ml). Afin d'utiliser des conditionnements industriels entiers, leur formule pourrait être simplifiée selon les quantités suivantes :

. Nystatine	24 ml
suspension buvable 100 000 UI/ml	
. Hexétidine 0,1 %	60 ml
. Bicarbonate de Sodium 1,4 %	250 ml

La durée limite de conservation est de 3 jours.

Ceci permet d'effectuer une dispensation des différents produits dans leur conditionnement d'origine, la préparation extemporanée du mélange pouvant ensuite ainsi se faire aisément dans le service.

Patrick ZAMPARUTTI Pharmacien
C. H. U. RENNES

REFERENCES :

- 1- ANON. Dossier CNIMH 1994, XV (2-3) : 47-8.
- 2- BRUNETAL L. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996 ; 82 : 161-5.
- 3- VERDI C. Drug Saf 1993 ; 9 : 185-95.
- 4- ANON. Drug and Ther Perspect 1994 ; 3 (8) : 12-4.
- 5- JANSMA J. et al. Cancer 1992 ; 70 : 2171-80.
- 6- ROCKE L. et al. Cancer 1993 ; 72 : 2234-8.
- 7- EDOUARD B. et al. J Pharm Clin 1993 ; 12 : 112-7.
- 8- LOPRINZI C. et al. Cancer 1990 ; 1879-82.
- 9- PORTA C. et al. Am J Clin Oncol 1994 ; 17 (3) : 246-7.
- 10- KWAN-HWA C. et al. J Clin Oncol. 1995 ; 13 : 2620-8.
- 11- SKUBITZ K. et al. J Lab Clin Med 1996 ; 127 : 223-8.
- 12- SHENEP J. et al. J Pediatr 1988 ; 113 : 758-63.
- 13- WADLEIGH R. et al. Am J Med 1992 ; 92 : 481-4.
- 14- VERDI C. et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995 ; 80 : 36-42.
- 15- FIDLER P. et al. Cancer 1996 ; 77 : 522-5.
- 16- BERGER A. et al. J Pain Symptom Manage 1995 ; 10 : 243-8.
- 17- VINCENT I. et al. J Pharm Clin 1995 ; 14 : 106-11.

Immunothérapie 6 : Perturbations des tests d'immunodiagnostic.

La tuberculine (ex : Monotest®) ou le Multitest® (applicateur préchargé de 7 antigènes : Tétanos, Diphtérie, Tuberculine...) sont indiqués dans l'évaluation par multipuncture de l'immunité à médiation cellulaire. La réaction aux différents antigènes peut diminuer ou disparaître temporairement à la suite d'une maladie fébrile (rougeole ou autre affection virale), de l'administration de vaccins viraux vivants ou de traitements par certains médicaments ; ce phénomène est appelé anergie (Tableau I) (1).

Pour ce qui concerne les médicaments, il est préférable d'effectuer le test après arrêt de ceux-ci et respect d'un délai d'attente. Il y a peu de précisions dans la littérature sur la durée du délai d'attente qui peut varier selon le médicament, sa demi-vie d'élimination, l'administration en prise unique ou répétée et la pratique personnelle. On recommande souvent un délai de plusieurs jours voire semaines. En cas de doute, on peut vérifier la réactivité cutanée à l'histamine et/ou au phosphate de codéine avant d'interpréter les tests.

Tableau I : Interactions médicamenteuses avec les produits d'immunodiagnostic (1 à 7)

Produit	Association	Effet observé	Prise en charge
Tuberculine	BCG	Faux positifs possibles.	A prendre en compte dans l'interprétation du test. L'interaction peut persister plusieurs mois ou années.
	Vaccins viraux vivants	Faux négatifs possibles.	Effectuer le test avant, en même temps, ou 6 semaines après la vaccination.
	Corticoïdes systémiques	Faux négatifs possibles lors de traitement prolongé.	A prendre en compte dans l'interprétation du test. L'interaction peut persister plusieurs semaines après arrêt du médicament.
	Immunosuppresseurs	Faux négatifs possibles.	A prendre en compte dans l'interprétation du test. L'interaction peut persister plusieurs semaines après arrêt du médicament.
	Contraceptifs oraux	Faible diminution possible de la sensibilité au test.	A prendre en compte dans l'interprétation du test.
Allergènes	Antihistaminiques H1 (cétirizine...) Kétotifène (Zaditen®)	Faux négatifs possibles.	A prendre en compte dans l'interprétation du test. L'interaction peut persister plusieurs jours à plusieurs semaines après arrêt du médicament.
	Dermocorticoïdes	Faux négatifs possibles lors de traitement prolongé.	A prendre en compte dans l'interprétation du test. L'interaction peut persister plusieurs semaines après arrêt du médicament. Ne pas effectuer le test sur la zone d'application du dermocorticoïde.
	Corticoïdes systémiques	Diminution possible de la sensibilité au test même lors de prise unique, d'après certaines études. Pas d'effets d'après d'autres	A prendre en compte dans l'interprétation du test. Si la réactivité est bonne, on peut effectuer le test.
	Antidépresseurs tricycliques Chlorpromazine (Largactil®)	Faux négatifs possibles.	A prendre en compte dans l'interprétation du test. Effectuer si possible le test 5 jours après arrêt du médicament.
	Bêta-bloquants	Augmentation possible du risque de réactions systémiques aux allergènes.	A prendre en compte dans l'interprétation du test. Éviter l'association si possible.

L'adrénaline est souvent utilisée lors de choc anaphylactique provoqué par des vaccins, des immunoglobulines ou des produits d'immunodiagnostic ou d'immunothérapie. Des interactions ont été décrites entre l'adrénaline, utilisée dans ces circonstances, et les bêta-bloquants, les antidépresseurs tricycliques (ADT) ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Les bêta-bloquants peuvent antagoniser les effets de l'adrénaline. Ceci se traduit par des modifications de la tension artérielle et du pouls. L'imipramine, un ADT, peut, quant à elle, potentialiser les effets cardiaques de l'adrénaline administrée en perfusion.

L'association adrénaline plus IMAO peut entraîner des crises hypertensives et les effets des IMAO peuvent persister plusieurs semaines après arrêt de ceux-ci (2).

**Patrick ZAMPARUTTI - Pharmacien
C. H. U. RENNES**

REFERENCES

- VIDAL 97. OVP Editions du Vidal.
- GRABENSTEIN J. DICI Ann Pharmacother 1990 ; 24 : 186-93.
- Drug Evaluations Micromedex, Inc. 1997, Volume 93.
- SHARON S. et al. An Allergy 1985 ; 55 : 57-61.
- VARNEY V. et al. Clin Exp Allergy. 1992 ; 22 : 43-9.
- HEPNER M. J Allergy Clin Immunol 1990 ; 86 : 407-11.
- ANON. J Allergy Clin Immunol 1989 ; 84 : 129-30.