



**HAL**  
open science

# Étude observationnelle de la prise en charge de la mucité buccale chimio-induite en unités de soins d'hématologie au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

Caroline Vincent

► **To cite this version:**

Caroline Vincent. Étude observationnelle de la prise en charge de la mucité buccale chimio-induite en unités de soins d'hématologie au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00638414

**HAL Id: dumas-00638414**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00638414v1>**

Submitted on 4 Nov 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011

N°

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS

*Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 Septembre 1990 tient  
lieu de*

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

---

**ÉTUDE OBSERVATIONNELLE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MUCITE  
BUCCALE CHIMIO-INDUITE EN UNITÉS DE SOINS D'HÉMATOLOGIE AU  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**

---

SOUTENUE PUBLIQUEMENT PAR

Caroline VINCENT

Née le 21 Février 1983 à Aix en Provence

Le 21 Octobre 2011

**JURY**

PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur Jean CALOP

MEMBRES : Monsieur le Professeur Jean-Yves CAHN

Monsieur le Professeur Samuel LIMAT

Madame le Docteur Isabelle FEDERSPIEL, Directrice de Thèse

Madame le Docteur Chrystelle REY

*La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux  
opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des études : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2011-2012**

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n= 18)**

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (DPM)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (UVHCI)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (Themas TIMC-IMAG/ PU-PH)
CORNET	Murielle	Parsitologie - Mycologie Médicale (LAPM/ PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU/ PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (DPM)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (UVHCI)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parsitologie - Mycologie Médicale (LAPM/ PU-PH) (Eméritat)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire - Biothérapies (Therex,TIMCIMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (DPM)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB / PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (Doyen / HP2)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (DPM)

**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n= 3)**

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

## MAITRES DE CONFÉRENCES DE PHARMACIE (n= 35)

ALDEBERT	Delphine	Parsitologie - Mycologie (LAPM)
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (ThemasTIMC-IMAG/ MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (LBFA)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie - Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire - Biochimie (LCIB – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (IBS)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et Génétique (LAPM)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (DPM)
DELESTRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (LBFA)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (IBS)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (DPM)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (UVHCI / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (DPM)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (DPM)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (DPM)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (LBFA)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (LCBM)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (LECA)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (DPM)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LECA)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (DPM)
PERES	Basile	Pharmacognosie (DPM)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (DPM)
PINEL	Claudine	Parsitologie - Mycologie Médicale (GIN/MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (LCIB)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (DPM)

RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (DPM)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (DPM)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (UVHCI)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Organique (DPM)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, DPM)

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n= 2)**

BUSSER	Benoit	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
VAN NOOLEN	Laëtitia	Biochimie (HP2, AHU-Biochimie)

#### **ENSEIGNANTS ANGLAIS (n= 2)**

FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	Professeur Certifié

#### **ATER (n= 6)**

BIROS	Camille	Anglais Master ISM (JR)
DEFENDI	Frederica	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
EL BAKKALI	Abdellatif	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La serve)
HENRI	Marion	Physiologie (HP2, LER)
NGO TOM	Esther	Pharmacologie (HP2, LER)

#### **MONITEURS ET DOCTORANTS CONTRACTUELS (n= 8)**

BOUCHET	Audrey (01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
CAVAREC	Fanny (01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER	Mathieu (01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS	Emmanuelle (01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR	Romain (01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (DPM)
LESART	Anne-Cécile (01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN	Laureline (01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
THOMAS	Amandine (01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

## Remerciements

*Je tiens tout d'abord à remercier tous les membres du jury*

Au Président du jury, **Monsieur le Professeur Jean Calop**, vous m'avez donné envie de prolonger mes études et d'exercer la profession de pharmacien hospitalier. Je vous remercie pour votre disponibilité, pour votre enseignement et je vous prie de croire en mes sentiments respectueux.

A **Monsieur le Professeur Jean-Yves Cahn**, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie très sincèrement. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour le temps que vous m'avez consacré et pour l'aide que vous m'avez apporté pour ce travail.

A **Monsieur le Professeur Samuel Limat**, vous avez accepté de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma Directrice de thèse, **Madame le Docteur Isabelle Federspiel**, je la remercie de tout le temps accordé à l'accomplissement de ce travail et qui m'a permis de le mener à bien. Pour sa gentillesse et sa bonne humeur permanente. J'espère être à la hauteur pour prendre sa succession !

A **Madame le Docteur Chrystelle Rey**, que je remercie pour tout ce qu'elle m'a appris au cours de mes 2 semestres en service clinique d'hématologie ainsi que pour tous ses conseils et son soutien tout au long de ce travail.

*A tous ceux sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est...*

**A Mes Parents**, d'être ce qu'ils sont et de m'avoir toujours soutenue et encouragée. Ce qui me permet d'être là ce soir en face de vous !

**A Mon Frère Jérôme**, sur qui je peux compter à toute heure du jour et de la nuit. Que notre complicité soit indéfectible

**A ma famille**

**A tous mes amis**, rencontrés sur les bancs de la fac ou ailleurs

**A Céline et toute famille Reymond**, pour votre accueil si chaleureux !

**A Nellboull** (my thesis planner), **Chocho**, **Neness** et **Emilie** pour tous les week end no limit passés ensemble !

**A Zozo** le renard pour les sessions briefing/débriefing !

**A la Pink lady team**, les pumpies, Clairette, El Coli Cola et Soph la madre, toujours partantes pour une p'tite bouff, un footing à la Bastille, un Ekiden ou un good deal !

**A Canichou**, **Bonus**, **Floflo**, **Nico**, **Matteo**, **Marion** (la Normande) ... pour toutes les sacrées soirées et les apéros du mercredi !

**A toute l'équipe de la pharmacie**, avec qui j'ai le plaisir de continuer à travailler

**A toute l'équipe d'hémato**, pour votre accueil et tous les bons moments passés ensemble, Mister Carras, Martin, Clara, Audrey, Lysiane, Stéphane, Rémy...

**A Mélanie** de m'avoir supportée ce dernier semestre d'internat !

# TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES FIGURES .....	9
INDEX DES TABLEAUX .....	10
TABLE DES ANNEXES .....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	13
I. LA MUCITE.....	15
1. Définition .....	16
2. Physiopathologie .....	16
3. Signes cliniques.....	20
4. Evaluation de la sévérité de la mucite buccale.....	20
5. Les facteurs de risques .....	23
a. Facteurs liés aux traitements cytotoxiques.....	23
b. Facteurs liés aux patients :.....	24
6. Conséquences de la mucite buccale .....	25
7. Principes de la prise en charge .....	27
a. Mesures générales.....	28
b. Mesures spécifiques.....	29
8. Les pratiques locales.....	33
II. ETUDE OBSERVATIONNELLE DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MUCITE BUCCALE CHIMIO ET/OU RADIO-INDUITE EN HEMATOLOGIE AU CHU DE GRENOBLE .....	36
1. Objectif de l'étude :.....	37
2. Matériel et méthode :.....	37
3. Résultats .....	40
a. Caractéristiques des patients.....	40
o Sexe/ âge.....	40
o Pathologie traitée .....	41
o Traitement cytotoxique administré .....	42
b. Sévérité de la mucite buccale .....	43
c. Etat buccal initial .....	44
d. Antécédent de mucite.....	44



e.	Stratégies de prise en charge de la mucite buccale .....	45
o	Concernant les 7 patients qui n'ont pas eu de mucite buccale : .....	45
o	Concernant les 8 patients qui ont développé une mucite buccale légère à modérée : .....	47
o	Concernant les 14 patients qui ont développé une mucite sévère .....	49
o	Analyse des prescriptions en fonction des prescripteurs et des unités de soins .....	51
f.	Prophylaxie anti-infectieuse systémique .....	52
g.	Durée de la mucite .....	53
h.	Douleur liée à la mucite buccale et sa prise en charge .....	54
i.	Support alimentaire .....	55
j.	Observance aux bains de bouche .....	56
k.	Explications fournies sur la prise en charge de la mucite buccale .....	56
l.	Satisfaction des bains de bouche Caphosol® .....	56
III.	DISCUSSION / CONCLUSION .....	57
	CONCLUSIONS .....	67
	BIBLIOGRAPHIE .....	70
	ANNEXES .....	75
	SERMENT DES APOTHICAIRES .....	87

## INDEX DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Physiopathologie de la mucite .....	19
<b>Figure 2</b> : Caractéristiques de la mucite buccale selon l'échelle OMS .....	21
<b>Figure 3</b> : Conséquences de la mucite buccale.....	25
<b>Figure 3</b> : Répartition des patients en fonction de la pathologie traitée .....	41
<b>Figure 4</b> : Répartition des patients en fonction du traitement cytotoxique administré.....	42
<b>Figure 5</b> : Sévérité de la mucite buccale en fonction du traitement cytotoxique administré.....	43
<b>Figure 6</b> : Bains de bouche réalisés par les patients qui n'ont pas eu de mucite buccale.....	46
<b>Figure 7</b> : Bains de bouche réalisés par les patients qui ont eu une mucite légère à modérée .....	48
<b>Figure 8</b> : Bains de bouche réalisés par les patients qui ont eu une mucite buccale sévère .....	50
<b>Figure 9</b> : Prescription d'une prophylaxie anti-infectieuse systémique .....	52
<b>Figure 10</b> : Utilisation d'antalgique palier III et/ou Acupan <sup>®</sup> chez les patients atteints de mucite sévère .....	54
<b>Figure 11</b> : Administration de nutrition parentérale .....	55

## INDEX DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Echelle américaine NCI-CTC (version 3.0, 2003).....	22
<b>Tableau 2</b> : Exemples de nouvelles thérapies ciblées sur le processus de développement de la mucite.....	32

## TABLE DES ANNEXES

<b>Annexe 1</b> : Les classifications d'évaluation de la sévérité de la mucite buccale..	76
<b>Annexe 2</b> : Niveaux d'évidence, grades de recommandation.....	77
<b>Annexe 3</b> : Protocoles de chimiothérapies fortement mucitogènes .....	78
<b>Annexe 4</b> : Fiche de recueil.....	82
<b>Annexe 5</b> : Questionnaire patient .....	83
<b>Annexe 6</b> : Questionnaire médecin/ soignant .....	84
<b>Annexe 7</b> : Cas clinique, Prise en charge de la mucite buccale chez une patiente hospitalisée en hématologie .....	85

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ATF : Antifongique

BdB : Bain de bouche

CHUG : Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

EVA : Échelle Visuelle Analogique

FDA : Food and Drugs Administration

HSV : Herpes Simplex Virus

IL-1  $\beta$  : Interleukin- 1b $\beta$

ISOO : International Society of Oral Oncology

LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoïde

MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MTHFR : Methylenetetrahydrofolate Reductase

NCI-CTC : National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

NF-  $\kappa$ B : Nuclear Factor- kappa B

OMAS : Oral Mucositis Assessment Scale

OMI : Oral Mucositis Index

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCA : Patient Controlled Analgesia

ROS : Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)

SFH : Société Française d'Hématologie

TBI : Total Body Irradiation (Irradiation corporelle totale)

TNF- $\alpha$  : Tumor-Necrosis Factor-alpha

## **INTRODUCTION**

Les traitements cytotoxiques peuvent agir de manière non spécifique sur les cellules non cancéreuses et parfois entraîner une toxicité directe sur toutes les cellules y compris les cellules à renouvellement rapide comme les cellules du tube digestif, des muqueuses, de la peau, les cellules sanguines... Parmi ces effets indésirables induits par les traitements cytotoxiques, on note la mucite. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse, le plus souvent localisée au niveau de la bouche, elle peut également toucher le reste du tractus digestif, la muqueuse génitale ou encore la conjonctive de l'œil. La mucite buccale est source de diverses complications et impacte la qualité de vie des patients (douleur, difficultés pour boire, manger et parler). Plusieurs traitements à visée préventive et curative sont disponibles mais les modalités de prescription (fréquence, moment d'instauration, seul ou en association) ne sont pas précisément établies en fonction du type de pathologie traitée et du type de traitement administré. L'objectif de notre travail est de réaliser un état des lieux de la prise en charge de la mucite buccale au sein des 2 services d'hématologie adulte du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (CHUG), afin de mieux connaître les pratiques locales et en vue de les optimiser.

Dans un premier temps, nous avons procédé à une revue aussi exhaustive que possible de la littérature pour faire le point sur l'état actuel des connaissances et sur les recommandations de prise en charge de la mucite.

## **I. LA MUCITE**



## 1. Définition

On définit la mucite comme une inflammation de la muqueuse, le plus souvent localisée au niveau de la bouche, mais pouvant également toucher le reste du tractus digestif, la muqueuse génitale ou encore la conjonctive de l'œil.

La mucite buccale est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques induits par chimiothérapie et/ou radiothérapie. L'incidence des mucites chimio-induites est très variable, comprise entre 15% et 90%, tous stades de mucite confondus [1]. Des patients recevant un traitement de conditionnement en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques [2] ou souffrant d'un cancer ORL traité par radiothérapie rapportent la mucite buccale comme étant l'un des effets indésirables les plus invalidants de leur traitement [3]. La mucite buccale peut entraîner des douleurs importantes, une diminution de la prise alimentaire, des infections systémiques et, chez certains patients, un retard dans la poursuite du traitement.

## 2. Physiopathologie

On a longtemps considéré que la mucite était liée uniquement à une atteinte épithéliale. Des études récentes ont permis de mieux comprendre sa physiopathologie complexe. La mucite chimio-induite touche en fait l'ensemble de la muqueuse et le tissu conjonctif sous-jacent. Elle résulte d'une toxicité directe, non spécifique, de la chimiothérapie sur la muqueuse buccale (constituée de cellules à multiplication rapide comme les cellules tumorales ; caractéristique les rendant plus vulnérables aux traitements) et d'une toxicité indirecte liée à la surinfection bactérienne, virale ou fongique des lésions.

Selon Sonis et al, [4] le développement de la mucite peut être divisé en 5 phases (figure 1) :

*Phase 1 : Initialisation*

Cette phase correspond aux dommages directs de la chimiothérapie (ou radiothérapie) sur les brins d'ADN des cellules de l'épithélium et de la sous muqueuse.

Simultanément, la production de radicaux libres (reactive oxygen species ou ROS) va déclencher une cascade d'événements biologiques conduisant à la mucite.

*Phase 2 : Réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN*

Les ROS induisent à la fois une apoptose cellulaire par des lésions de l'ADN et une activation des facteurs de transcription tels que le NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B). Le NF- $\kappa$ B stimule de nombreux gènes dans l'endothélium, les fibroblastes, les macrophages et l'épithélium entraînant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  (tumor-necrosis factor-alpha) et l'IL-1 $\beta$  (interleukin- 1bêta).

*Phase 3 : Amplification du signal*

La libération de cytokines pro-inflammatoires conduit à un rétrocontrôle positif qui amplifie les lésions causées directement par la chimiothérapie (ou les rayonnements).

A ce stade, le tissu semble relativement sain, avec uniquement des érythèmes mineurs.

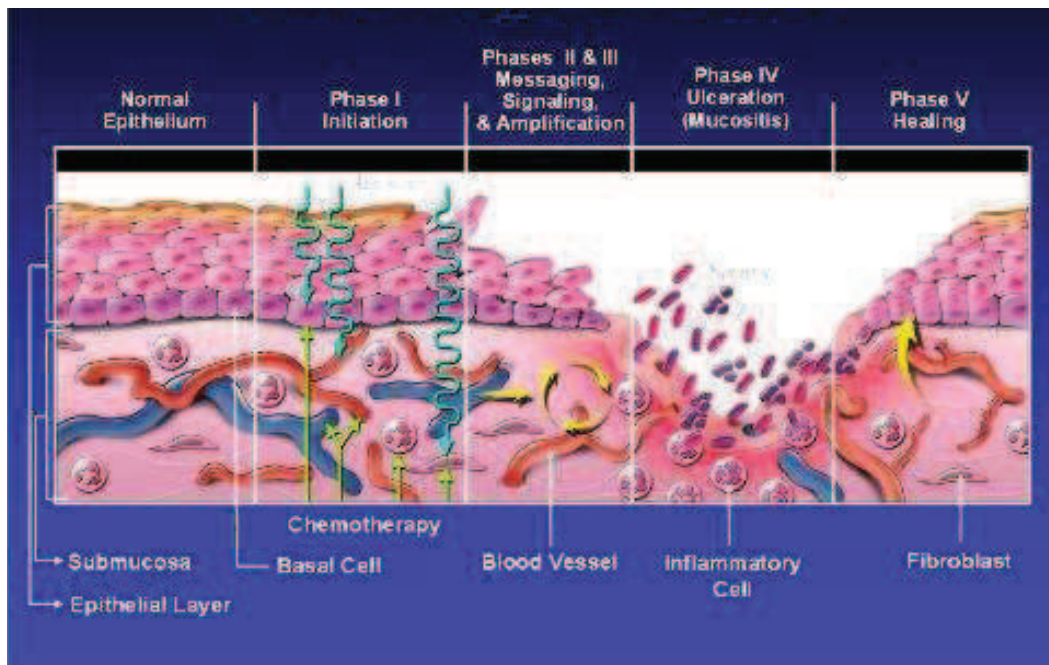
#### Phase 4 : Ulcération

Les cytokines pro-inflammatoires finissent par entraîner des dommages tissulaires complexes à tous les niveaux de la muqueuse, qui se manifestent par des ulcérations douloureuses. Ces lésions peuvent se compliquer d'une colonisation bactérienne, virale ou fongique. Une prolifération microbienne peut potentialiser les dommages tissulaires en activant des cellules mononucléaires infiltrantes et en majorant ainsi la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires. En cas de neutropénie, cette phase peut induire une infection systémique.

### Phase 5 : Cicatrisation

Dans la plupart des cas, la mucite est un événement aigu disparaissant progressivement à l'interruption des traitements cytotoxiques.

Après la phase de cicatrisation, la muqueuse apparaît normale mais il persiste une néo-vascularisation résiduelle. La muqueuse reste plus fragile et sensible aux agressions futures et donc à risque plus important de mucite lors des traitements ultérieurs.



**Figure 1 :** Physiopathologie de la mucite (d'après SONIS ST. [4])

### 3. Signes cliniques

La mucite buccale se manifeste généralement entre 2 et 7 jours après le début de la chimiothérapie. La mucite buccale radio-induite apparaît plus tardivement, après une dose cumulative d'environ 15 Gy.

Les symptômes sont variables allant d'un érythème généralisé à des lésions superficielles pouvant couvrir toute la muqueuse orale, une franche ulcération ou une hémorragie.

Les zones les plus affectées sont celles recouvertes d'une muqueuse non kératinisée : les lèvres, la muqueuse buccale, le palais mou, le plancher buccal et la face ventrale de la langue.

### 4. Evaluation de la sévérité de la mucite buccale

Il existe de nombreuses classifications (annexe 1), plus ou moins complexes, visant à évaluer la sévérité de la mucite buccale [5].

L'évaluation de la sévérité de la mucite doit permettre une optimisation de sa prise en charge et l'instauration de traitements préventifs et curatifs adaptés afin d'améliorer le confort et la qualité de vie des patients.

A ce jour, aucune classification universelle n'est disponible, ce qui ne facilite pas la comparaison des différentes études publiées dans la littérature.

Les différentes classifications tiennent compte de diverses caractéristiques objectives (érythème, ulcération), subjectives (douleur) et fonctionnelles (incapacité de manger, d'avaler ou de parler).

L'analyse d'environ 400 études cliniques recensées dans la littérature internationale montre principalement l'utilisation de 2 échelles qui sont l'échelle

mise au point par l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (38%) et l’échelle américaine NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) (43%).

### Echelle OMS

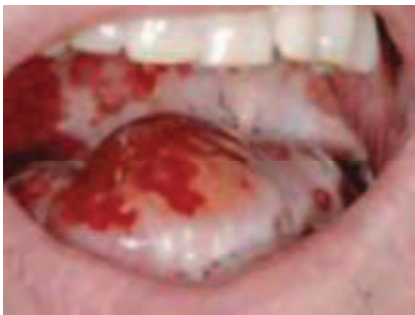
Simple et facile à utiliser, cette échelle définit la gravité de la mucite selon 5 grades (de 0 à 4), en fonction de l’intensité de la douleur, des signes d’érosion de la muqueuse buccale (allant de la rougeur à l’ulcération profonde) et de la capacité à s’alimenter par voie orale (figure 2).



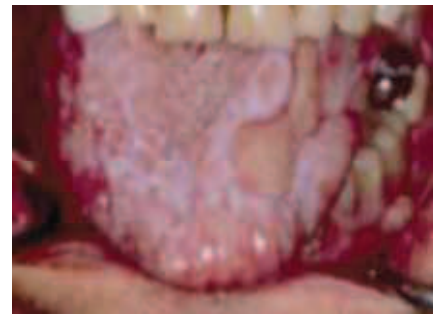
**Grade 1**  
Erythème  
Sensation désagréable  
(douleur, brûlure)



**Grade 2**  
Erythème  
Ulcères/Aphtes  
Douleur  
Alimentation solide possible



**Grade 3**  
Ulcères/Aphtes  
Douleur importante  
Seulement alimentation liquide possible



**Grade 4**  
Ulcères/Aphtes  
Douleur intolérable  
Alimentation per os impossible  
Alimentation entérale ou  
parentérale obligatoire  
Difficulté pour parler

**Figure 2 :** Caractéristiques de la mucite buccale selon l’échelle OMS (photos du Dr Borovski IGR Villejuif)

### Echelle américaine NCI-CTC

Cette échelle classe la gravité de la mucite selon des aspects cliniques et symptomatologiques décrits dans la 3<sup>ème</sup> version des critères communs de toxicité de l'Institut National du Cancer Américain (tableau 1).

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Pas de mucite	Erythème Symptômes minimaux Alimentation normale	Plaques pseudo-membraneuses ou ulcères  Symptomatique, mais le patient peut manger et avaler des aliments modifiés	Plaques pseudo-membraneuses confluentes et saignements mineurs  Impossibilité de s'alimenter ou se désaltérer par voie orale Symptômes respiratoires touchant au statut fonctionnel	Nécrose tissulaire, saignement spontané, Mise en jeu du pronostic vital  Intubation si symptômes respiratoires associés	Décès en relation avec la toxicité

**Tableau 1 :** Echelle américaine NCI-CTC (version 3.0, 2003)

Le manque de spécificité et d'objectivité de ces 2 échelles a conduit au développement d'échelles plus précises et plus objectives comme l'OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale) et l'OMI (Oral Mucositis Index).

### Echelle OMAS [6]

Cette échelle découle d'un travail pluridisciplinaire (médecins, infirmiers, dentistes) dont l'objectif était de proposer un nouvel outil d'évaluation objectif, simple et reproductible, applicable aux études cliniques. Elle tient compte à la fois des signes cliniques de la mucite (érythèmes, tailles de ulcères <1 cm<sup>2</sup>, entre 1 et 3 cm<sup>2</sup> ou > 3cm<sup>2</sup>, localisation) et des répercussions subjectives (douleur, capacité à manger).

### Echelle OMI [7]

Cette échelle est exclusivement objective et permet de graduer les lésions (atrophie, érythème, œdème, ulcérations ou pseudomembranes) au niveau de 9 sites anatomiques.

## 5. Les facteurs de risques

Le risque de développer une mucite buccale dépend de facteurs à la fois liés aux traitements cytotoxiques et liés aux patients.

### a. Facteurs liés aux traitements cytotoxiques

La nature de la chimiothérapie, la dose et le nombre de cycles administrés sont des facteurs influençant l'apparition d'une mucite.

Les agents cytotoxiques sont classés en fonction de leur grade mucitogène [8].

Les plus mucitogènes sont les inhibiteurs de la thymidine synthetase (méthotrexate), les inhibiteurs de topoisomérase II (étoposide, irinotecan), les analogues pyrimidiques (cytarabine), les analogues puriques (6-mercaptopurine et 6-thioguanine), les agents alkylants à fortes doses (busulfan, melphalan et cyclophosphamide) et les anthracyclines (idarubicine, doxorubicine et daunorubicine).

L'administration prolongée ou répétée à petites doses d'agents cytotoxiques est associée à un risque supérieur de développer une mucite en comparaison à l'administration en bolus [9].

En hématologie, la mucite sévère peut concerner :

- 75 à 100 % des patients recevant un conditionnement myéloablatif pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (une irradiation corporelle totale (TBI) concomitante augmente le risque) [8,10],



- jusqu'à 87% des patients recevant une autogreffe de CSH [11],
- 10 à 15 % des patients recevant une chimiothérapie d'induction pour une leucémie aigue myéloïde [8].

b. Facteurs liés aux patients :

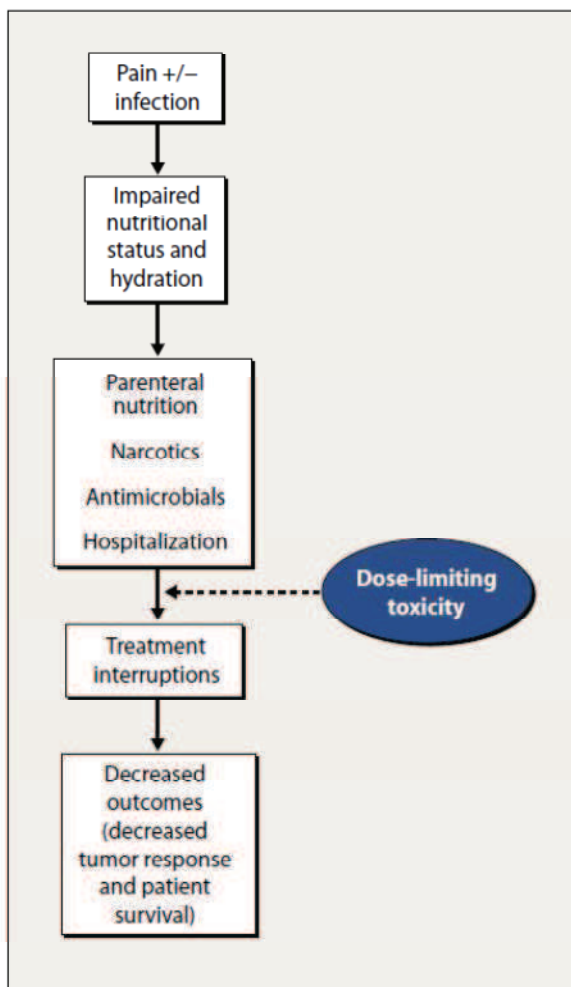
Certains patients présentent une prédisposition à développer une mucite.

- Une mauvaise hygiène bucco dentaire ou une parodontopathie chronique sont des terrains favorables aux infections et exposent les muqueuses à des traumatismes physiques qui peuvent provoquer des altérations de celles-ci [12].
- La xérostomie iatrogène induite par une radiothérapie antérieure de la région cervico-faciale, une irradiation corporelle totale durant un conditionnement de greffe ou par certains médicaments (opiacés, antidépresseurs, neuroleptiques...) se caractérise par une salive plus visqueuse, plus acide et contenant un taux d'immunoglobuline A moindre. Elle est favorable au développement de caries et à la colonisation bactérienne [10].
- Le polymorphisme génétique pourrait aussi expliquer des variations individuelles.
  - Des variations d'expressions des facteurs de transcription peuvent modifier la réponse inflammatoire [8].
  - Des variations d'expressions d'enzymes peuvent modifier le métabolisme de l'agent cytotoxique. Par exemple, l'administration de méthotrexate est associée à différents grades de sévérité de mucite selon le polymorphisme du gène codant pour la 5,10-méthylentetrahydrofolate reductase (MTHFR). Les patients porteurs du génotype MTHFR TT présentent une baisse de l'activité enzymatique, qui se traduit par l'apparition de mucites plus sévères [13].

- L'âge

La corrélation entre le développement de la mucite et l'âge des patients n'est pas clairement établie dans la littérature [14]. Les données sont contradictoires : Sonis et al. montrent une augmentation de la prévalence des mucites chez les enfants comparés à des adultes atteints de la même pathologie [15] tandis que McCarthy et al. rapportent une tendance à l'augmentation de la prévalence et sévérité de la mucite chez les patients plus âgés [16].

## 6. Conséquences de la mucite buccale (figure 3)



- La douleur est le principal symptôme de la mucite buccale. Elle est souvent associée à une dysphagie et à une dysphonie. Ses symptômes sont source d'inconfort pour le patient, d'altération de la qualité de vie. La prise en charge repose sur des antalgiques de palier II ou III. Chez des patients recevant une greffe de CSH, dans les formes sévères de mucite, la PCA (patient controlled analgesia) de sulfate de morphine constitue le traitement de choix [17].

**Figure 3 :** Conséquences de la mucite buccale (d'après PETERSON DE, [18])

- Les difficultés pour manger et boire peuvent compromettre le statut nutritionnel du patient. Dans une étude récente, il a été observé que la mise en place d'une nutrition parentérale s'est avérée nécessaire chez 59% des patients recevant une autogreffe de CSH et souffrant d'une mucite sévère [19].

- L'altération de la muqueuse, qui sert normalement de barrière chimique limitant la pénétration des microorganismes dans l'épithélium, constitue une véritable porte d'entrée aux agents infectieux notamment chez les patients immunodéprimés.

Les patients neutropéniques qui ont une mucite présentent 4 fois plus de risque de faire un sepsis comparé à un groupe de patients sans mucite [20].

- Le développement d'une mucite sévère pourra justifier une modification du schéma thérapeutique, une réduction des doses ou un espacement des cycles suivants [21]. Ceci est une réelle perte de chance pour le patient.

- La prise en charge de toutes ces complications a un impact économique. Dans une étude menée par Sonis et al. sur 92 patients recevant une greffe de CSH (autogreffe ou allogreffe), les patients qui ont présenté une mucite (score OMAS > 0) ont une durée d'hospitalisation rallongée en moyenne de 3,4 jours, une durée de traitement par opiacés injectables de 5,8 jours supplémentaires, une nutrition parentérale exclusive de 1,9 jours supplémentaires et un risque infectieux majoré par deux. Ceci engendre bien évidemment des coûts supplémentaires [22].

## 7. Principes de la prise en charge

La prise en charge de la mucite a fait l'objet de nombreuses publications témoignant de l'importance du sujet. Pour autant, aucun consensus ne se dégage à ce jour et les pratiques restent hétérogènes.

De nombreuses substances actives ont été testées selon des méthodologies plus ou moins rigoureuses avec des résultats le plus souvent peu probants.

Deux revues récentes Cochrane [23, 24] proposent une synthèse de 89 études publiées sur la prévention des mucites et de 32 études publiées sur le traitement des mucites des patients cancéreux. Leur interprétation est délicate car les stratégies étudiées présentent des différences importantes et dans la plupart des cas, leur efficacité reste à démontrer par des études multicentriques à grande échelle et par des études comparatives.

Toutefois, la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), association internationale, multidisciplinaire dédiée aux soins de supports chez les patients atteints de cancer et l'International Society of Oral Oncology (ISOO), association impliquée dans la prise en charge des complications de la muqueuse buccale induite par le cancer et ses traitements, ont publié en 2004 des recommandations d'après les données de la littérature. Les recommandations qui suivent sont reliées à différents niveaux d'évidence, de I (évidence forte) à IV et différents grades de recommandations des experts, de A (forte recommandation) à D (annexe 2).

#### a. Mesures générales

- Hygiène bucco-dentaire

Il est important d'évaluer l'état bucco-dentaire du patient avant instauration des traitements cytotoxiques afin de prévenir et/ou d'éliminer les sources infectieuses potentielles telles que les caries. Si des soins bucco-dentaires (extractions, détartrage, soins parodontaux) sont envisagés, le programme est convenu en fonction de l'urgence de la mise en route de la chimiothérapie. Si les soins se déroulent après le début de la chimiothérapie, il faudra tenir compte du risque hémorragique du geste si le patient est thrombopénique et du risque infectieux si le patient est leucopénique [25].

- Soins de bouche

Il est recommandé de faire pratiquer des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% ou chlorure de sodium 0,9% 4 à 6 fois par jour. Ces pratiques ne reposent pas sur des études scientifiques mais elles visent à maintenir une bouche saine. Aucune étude ne privilégie un bain de bouche par rapport à l'autre mais on peut penser que le pH alcalin du bicarbonate de soude limitera la prolifération des levures, présentes dans la cavité buccale. L'utilisation concomitante d'une brosse à dent chirurgicale, très souple, peut être suggéré (sauf si le taux de plaquettes est inférieur à 20 G/L)

- Education du patient (niveau de preuve et recommandation : III, B)

Il est nécessaire que les soignants sensibilisent les patients sur les principes d'une bonne hygiène bucco-dentaire, les signes précoces de la mucite et l'importance des soins de bouches dans la prise en charge de cet effet indésirable. Un patient qui est impliqué dans cette prise en charge sera d'autant plus observant [26].

L'absence de recommandations pour les professionnels de santé est une limite à l'implantation de protocole d'éducation [27].

#### b. Mesures spécifiques

##### ▪ Les antiseptiques locaux et systémiques

L'utilisation systématique, de façon préventive, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiseptiques est controversée. Leur efficacité sur la prévention du développement des mucites ou dans la diminution des risques infectieux reste discutée.

La chlorhexidine n'est pas recommandée en prévention de la mucite buccale chez les patients traités par radiothérapie (II, B), ni dans le traitement des mucites chimio-induites (II, A) [28 ; 29].

L'aciclovir et ses analogues, par voie systémique, ne sont pas recommandés en prophylaxie de la mucite des chimiothérapies à doses standards (II, B). L'herpes simplex virus (HSV) ne semble pas jouer un rôle dans l'apparition de la mucite [28].

Toutefois, la Société Française d'Hématologie (SFH) préconise, chez les patients recevant une allogreffe de CSH, une prophylaxie avec une solution antifongique buvable à avaler, après rinçage de la bouche 4 fois par jour et un traitement antiviral préventif systémique : aciclovir 250 mg/m<sup>2</sup>/12h (si sérologie HSV positive) [30].

##### ▪ La cryothérapie

Cette technique consiste à sucer des glaçons pour entraîner une vasoconstriction locale au niveau de la muqueuse buccale et vise ainsi à diminuer l'effet de la chimiothérapie sur la muqueuse pendant son administration. Trois essais

comparatifs randomisés, non aveugles, ont évalué l'intérêt de sucer un glaçon pour réduire l'incidence des mucites orales sévères.

La cryothérapie est valable pour des molécules à demi-vie courte comme le 5 fluoro-uracile et le melphalan (II, A).

Chez des patients traités par melphalan [31] dans le cadre d'un conditionnement d'autogreffe de CSH, sucer des glaçons durant 6 heures 30, en débutant 30 minutes avant la perfusion de melphalan a été comparé à des bains de bouche au sérum physiologique réalisés toutes les 30 minutes à température ambiante. L'incidence des mucites orales sévères a été réduite avec des glaçons : 14% versus 74% ( $p < 0,0005$ ), ainsi que la durée moyenne des mucites orales sévères (0,5 jour versus 4,6 jours), la durée d'alimentation parentérale (2 jours versus 5,5 jours) et la durée d'utilisation d'antalgiques intraveineux (0 jour versus 5,5 jours).

En hématologie, cette technique semble inappropriée. D'une part, les chimiothérapies sont souvent administrées en continu (peu de bolus), et d'autre part la vasoconstriction va empêcher la diffusion du cytotoxique au niveau des muqueuses, des capillaires sanguins et l'atteinte des cellules malignes circulantes à ces endroits.

- La laserthérapie basse fréquence (II, B)

Cette technique constitue un traitement des lésions permettant de réduire la sévérité et la durée des mucites, chez des patients atteints de cancers ORL et traités par radiothérapie ainsi que les patients traités par chimiothérapies hautes doses.

Le laser basse fréquence, comme le laser Hélium/Néon, a une action antalgique, anti inflammatoire et accélératrice de la cicatrisation via une action directe sur le système mitochondrial, par diminution de la production de radicaux libres induits

par les traitements anticancéreux et par activation de la transformation des fibroblastes en myofibroblastes [32]. Aucune toxicité précoce ou tardive n'a été rapportée (application préventive de lunettes opaques pour protéger la rétine).

La littérature est aujourd'hui suffisante pour le recommander en prévention chez les patients traités par hautes doses de chimiothérapie avec ou sans TBI dans les programmes de greffes, avec également une utilité en cas de chimiothérapie conventionnelle [33].

- Sulfate de zinc [34]

Le zinc est un co facteur de nombreuses enzymes comme l'ADN polymérase et l'ARN polymérase. Il joue un rôle important dans la prolifération cellulaire (dont les kératinocytes et les fibroblastes), le système immunitaire, la protection anti oxydante et la cicatrisation. Des études ont ainsi été réalisées afin de mettre en évidence l'intérêt d'un apport d'élément zinc en prévention de la mucite chimio-induite. A ce jour, les résultats obtenus ne sont pas concluants.

- Caphosol®

Il s'agit d'une solution électrolytique sursaturée de phosphate de calcium pour bain de bouche.

Il est indiqué comme adjuvant aux traitements standards d'hygiène buccale pour la prévention et le traitement de la mucite induite par une radiothérapie ou chimiothérapie haute dose.

Le Caphosol® a le statut de dispositif médical classe I. Il permet d'hydrater, lubrifier et nettoyer les muqueuses de la bouche, de la langue et de l'oropharynx mais n'a aucune action pharmacologique. L'effet tampon favoriserait le retour du pH de la cavité buccale à une valeur normale. Les ions calcium et phosphate



exerceraient un effet bénéfique par diffusion dans les espaces intercellulaires de l'épithélium et pénétration dans les lésions de la muqueuse en cas de mucite.

Les données cliniques ne permettent pas d'établir l'intérêt de Caphosol® dans les indications décrites ci-dessus [35].

- Les nouvelles thérapies

Les progrès récents dans la connaissance de la physiopathologie de la mucite ont permis la mise au point de nouvelles thérapies, qui ciblent le processus de développement de la mucite (tableau 2).

AGENT	POSSIBLE MECHANISM(S) OF ACTION
Topical amphotericin B, tobramycin, polymyxin B troches (selective decontamination)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimicrobial</li> <li>• Attenuation of pro-inflammatory cytokines (tobramycin, polymyxin B)</li> </ul>
Amifostine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Free radical scavenger</li> <li>• Attenuation of pro-inflammatory cytokines</li> </ul>
Benzydamine hydrochloride	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attenuation of pro-inflammatory cytokines</li> <li>• Reactive oxygen species scavenger</li> <li>• Membrane stabilization</li> <li>• Antimicrobial</li> </ul>
N-acetylcysteine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antioxidant</li> <li>• Suppression of NF-κB activation</li> </ul>
Keratinocyte growth factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epithelial mitogens</li> <li>• Attenuation of reactive oxygen species-mediated injury by upregulation of Nrf2</li> <li>• Reduction of epithelial apoptosis by increasing <i>Bcl-2</i> expression</li> </ul>
Glutamine supplementation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Counteracts treatment-induced deficiency</li> </ul>
Sphingomyelin/ceramide pathway inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Block ceramide-induced apoptosis</li> </ul>

**Tableau 2 :** Exemples de nouvelles thérapies ciblées sur le processus de développement de la mucite (d'après SONIS ST. [36])

Parmi ces nouvelles thérapies nous retrouvons :

- La palifermine, Kepivance® (I, A)

C'est un facteur de croissance des kératinocytes qui stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales [37].

C'est la seule molécule approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) qui est indiquée « dans la réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite buccale chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloablatif associé à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques ».

Le Kepivance<sup>®</sup> a fait l'objet d'une restriction d'indication le 21 mai 2010, il est désormais indiqué chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant une radiochimiothérapie myéloablative associée à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un apport autologue par des cellules souches hématopoïétiques. Cette décision, prise par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), est issu des résultats d'une étude clinique menée chez des patients recevant uniquement une chimiothérapie myéloablative dans laquelle il a été observé un manque d'efficacité de la palifermine associé à une fréquence plus élevée des effets indésirables graves comparativement au placebo [38].

Les risques à long terme, en particuliers de cancers, sont mal connus.

## 8. Les pratiques locales

Au CHU de Grenoble (CHUG), le traitement local des mucites repose sur l'association empirique de bains de bouche à visée préventive et curative. Il n'existe pas de protocoles locaux de prise en charge (ce qui est également le cas dans la majorité des établissements de santé)

Les traitements « standards » disponibles sont les suivants : un bain de bouche préparé au sein du CHUG par le laboratoire de pharmacotechnie, intitulé « bain de bouche pédiatrique » et une solution de bicarbonate de sodium 1,4%.

La formule du « bain de bouche pédiatrique » est la suivante :

- Xylocaïne® 1% solution injectable (lidocaïne) 20 ml
- Eludril® (chlorhexidine, chlorobutanol et menthol) 4 ml
- Bicarbonate de sodium 4,2% 33 ml
- Eau distillée Q.S.P 100 ml

Le bain de bouche est obtenu par simple mélange des solutions et conditionné dans un flacon de 60 ml. Il se conserve 1 mois au réfrigérateur avant utilisation et 24 heures après ouverture, à température ambiante. Il ne doit pas être avalé.

Le flacon de bicarbonate de sodium 1,4% mis à disposition des patients est changé quotidiennement par les soignants.

Depuis juillet 2009, le Caphosol® a été référencé au sein du CHUG. Il peut être associé aux autres traitements disponibles dans la prévention et le traitement de la mucite chimio-induite et/ou radio-induite.

Plusieurs antifongiques à visée locale sont disponibles :

- Deux suspensions buvables : la Fungizone® 10% (amphotéricine B), le Triflucan® 50 mg/5ml (fluconazole, action locale et systémique) et un gel buccal : le Daktarin® 2% (miconazole).

Ces 3 spécialités sont à conserver dans la bouche 2 ou 3 minutes avant de les avaler. Elles sont à utiliser après les bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% s'ils sont prescrits conjointement.

- Des comprimés gingivaux muco-adhésifs, Loramyc® 50 mg (miconazole), appliqués une fois par jour, de préférence le matin. Cette forme galénique peut avoir un intérêt chez les patients peu observants.

Face aux diverses possibilités de traitements et à l'absence de consensus, il nous a paru important de réaliser un état des lieux de la prise en charge de la mucite buccale en hématologie au CHUG afin de mieux connaître les pratiques locales.

**II. ETUDE OBSERVATIONNELLE DE LA PRISE EN  
CHARGE DE LA MUCITE BUCCALE CHIMIO ET/OU  
RADIO-INDUITE EN HEMATOLOGIE AU CHU DE  
GRENOBLE**

## 1. Objectif de l'étude :

Notre objectif est de réaliser un état des lieux de la prise en charge de la mucite buccale chimio-induite dans les 2 services d'hématologie adulte (Soins intensifs d'hématologie et Hématologie clinique) du CHUG.

## 2. Matériel et méthode :

Cette étude est observationnelle et prospective. Tous les patients hospitalisés en unités de soins d'hématologie du CHUG, entre le 1<sup>er</sup> mai 2011 et le 31 août 2011, traités par chimiothérapie (+/- irradiation corporelle totale) fortement mucitogène, sont éligibles dans l'étude.

On a considéré comme traitement fortement mucitogène : les conditionnements d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), les conditionnements myéloablatifs d'allogreffe de CSH et les chimiothérapies d'induction de leucémie aigüe (LA). (Protocoles de chimiothérapie prescrits en annexe 3)

- Les critères principaux de cette étude sont l'incidence et la sévérité de la mucite buccale dans notre cohorte de patients en fonction du type de pathologie traitée, du traitement cytotoxique utilisé et des modalités de prise en charge de la mucite.
- Les critères secondaires évaluent l'impact de la mucite buccale en examinant : sa durée, ses répercussions sur la qualité de vie du patient (douleur, dénutrition), l'observance des patients vis-à-vis des bains de bouche et le ressenti des patients ainsi que celui des soignants et médecins par rapport à la prise en charge de la mucite buccale.

▪ Le recueil des données :

Il est fait à partir d'une fiche de recueil qui comprend les informations suivantes (annexe 4) :

- Caractéristiques du patient
  - Date de naissance
  - Date d'entrée / de sortie
  - Pathologie traitée
  - Protocole de chimiothérapie et/ou radiothérapie prescrit (DCI, posologie, date d'administration)
  - Etat buccal initial
  - Antécédents de mucite buccale
- Bains de bouche donnés au patient (date d'instauration/ d'arrêt)
- Prophylaxie anti infectieuse systémique
- Evaluation quotidienne de la mucite buccale
- Evaluation de la douleur induite par la mucite buccale
- Support alimentaire, nutrition parentérale
- Présence de nausées et/ ou vomissements
- Observance du patient par rapport aux soins de bouche qui lui sont donnés, d'après le soignant

Le recueil des données a été réalisé par l'interne et l'externe en pharmacie du service, de l'admission du patient à la résolution de la mucite buccale ou à la sortie d'hospitalisation.

La sévérité de la mucite buccale est évaluée quotidiennement par le médecin ou l'externe en médecine, selon l'échelle OMS. Cette échelle a été choisie pour sa simplicité d'utilisation. La durée de la mucite buccale équivaut au nombre de jours pour lequel le grade de la mucite est supérieur à 0.

La douleur est auto-évaluée par le patient en utilisant l'échelle visuelle analogique (EVA), plusieurs fois par jours, avec l'aide de l'équipe soignante. 0 correspond à « pas de douleur » et 10 correspond à « une douleur insupportable ». En cas de douleur autre que celle induite par la mucite, un commentaire figure sur la fiche. Les données sur la consommation d'antalgique sont récupérées à partir des prescriptions informatisées Cristalnet.

Tous les patients de l'étude sont vus avant leur sortie d'hospitalisation (ou contactés par téléphone quand l'entretien n'est pas possible). C'est par une approche qualitative, à partir d'un questionnaire standardisé, que nous avons cherché à mieux connaître le ressenti des patients vis-à-vis de la prise en charge de la mucite. Les questions posées sont les suivantes (annexe 5) :

- Sont-ils satisfaits des informations qui leur ont été données sur la mucite et sa prise en charge (bains de bouche)?
- Un support écrit avec des explications sur les différents bains de bouche leur paraît-il utile ?
- Quels bains de bouche ont-ils réalisés ? Combien de fois par jour ? Y en a-t-il un en particulier qui leur a paru plus efficace ?
- Pour les utilisateurs du Caphosol<sup>®</sup>, l'ont-ils trouvé pratique, facile d'utilisation ?



Nous avons également interrogé les médecins et les soignants pour avoir leur ressenti sur la prise en charge globale de la mucite buccale et leur satisfaction concernant l'utilisation récente du Caphosol<sup>®</sup> (questionnaire médecin/ soignant en annexe 6).

### 3. Résultats

#### a. Caractéristiques des patients

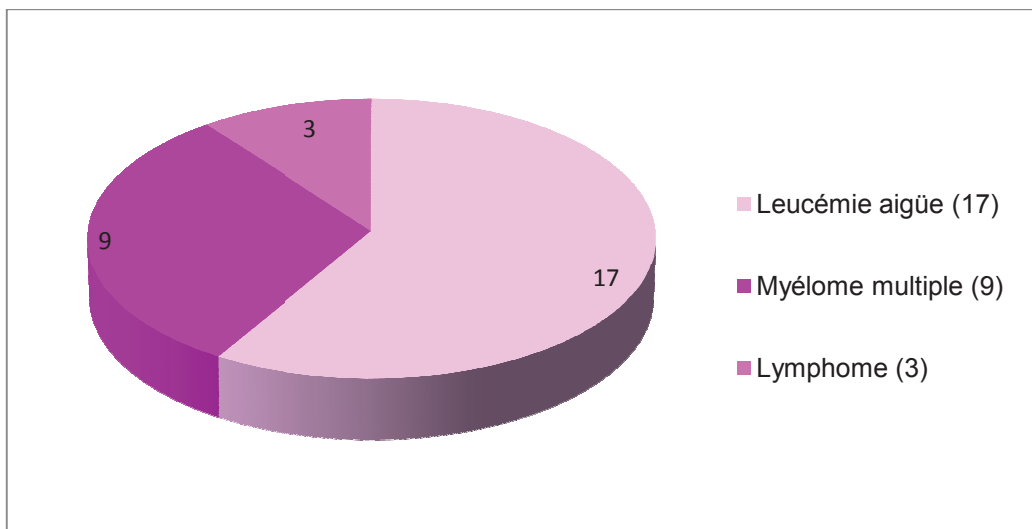
Durant les 4 mois d'inclusion, 31 patients étaient éligibles dans l'étude. A noter, qu'une patiente n'a pas été retenue du fait des difficultés à répondre au questionnaire de sortie et qu'une patiente est décédée au cours de la chimiothérapie d'induction de leucémie aigüe. Au total, l'analyse a donc porté sur 29 patients dont une patiente suivie à la fois pour une chimiothérapie d'induction de leucémie aigüe puis pour un conditionnement myéloablatif d'allogreffe de CSH.

##### o Sexe/ âge

Les patients sont majoritairement des femmes (55,2%). La moyenne d'âge est de 54 ans (avec des extrêmes de 38 ans et 75 ans) et la médiane est de 51 ans.

- Pathologie traitée

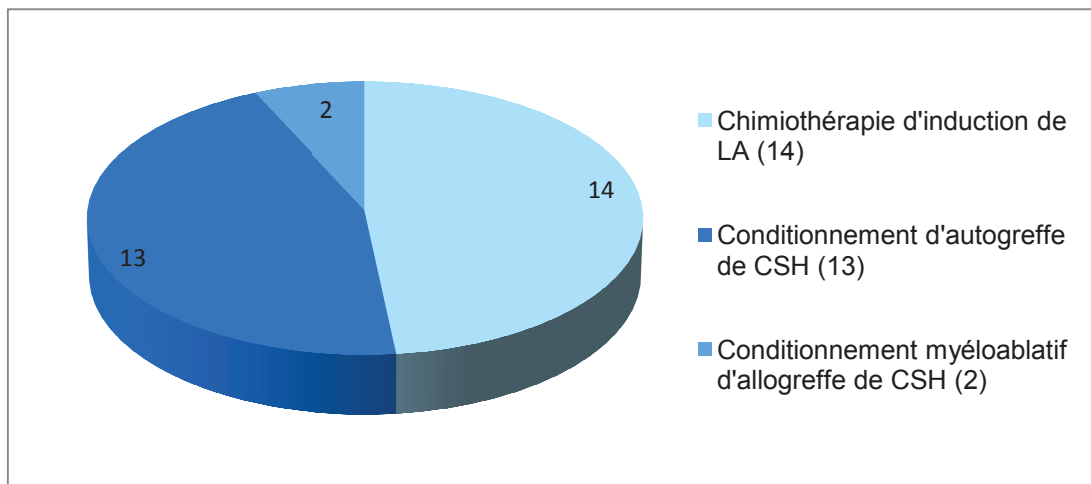
Parmi les 29 patients suivis, 9 sont atteints d'un myélome multiple, 3 sont atteints de lymphome (1 lymphome B à grandes cellules, 1 lymphome de Hodgkin et 1 lymphome folliculaire) et 17 sont atteints d'une leucémie aigüe (12 leucémies aigües myéloïdes et 5 leucémies aigües lymphoïdes) (figure 3).



**Figure 3 :** Répartition des patients en fonction de la pathologie traitée

- Traitement cytotoxique administré (Protocoles de chimiothérapie prescrits en annexe 3)

Nous notons que sur les 29 patients, 14 sont traités par un protocole de chimiothérapie d'induction de leucémie aigüe, 13 reçoivent un conditionnement d'autogreffe de CSH (9 patients atteints d'un myélome multiple, 1 patient atteint d'une leucémie aigüe myéloïde et 3 patients atteints d'un lymphome) et 2 reçoivent un conditionnement d'allogreffe de CSH (2 patients atteints d'une leucémie aigüe lymphoïde) (figure 4).



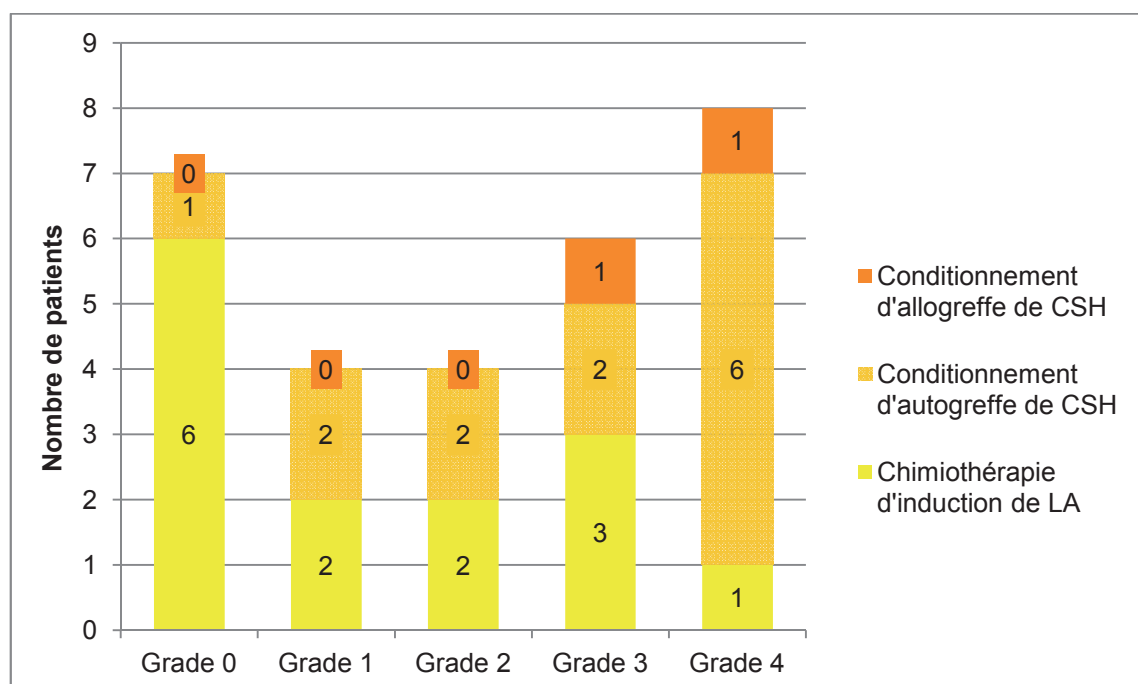
**Figure 4 :** Répartition des patients en fonction du traitement cytotoxique administré

b. Sévérité de la mucite buccale (figure 5)

Parmi les 29 patients, 7 n'ont pas développé de mucite buccale au cours de leur hospitalisation, 8 ont développé une mucite buccale légère à modérée (grade 1 ou 2 selon l'échelle OMS).

Quatorze patients ont développé une mucite buccale sévère (grade 3 ou 4 selon l'échelle OMS) :

- 4 patients sur 14 (28,6%) traités par une chimiothérapie d'induction de LA
- 8 patients sur 13 (61,5%) traités par un conditionnement d'autogreffe de CSH
- 2 patients sur 2 (100%) traités par un conditionnement d'allogreffe de CSH.



**Figure 5 :** Sévérité de la mucite buccale en fonction du traitement cytotoxique administré

c. Etat buccal initial

Il est satisfaisant chez tous les patients inclus.

d. Antécédent de mucite

Six patients déclarent avoir déjà eu des aphtes ou une sensation de gêne au niveau de la bouche (sécheresse buccale) lors d'une cure de chimiothérapie antérieure.

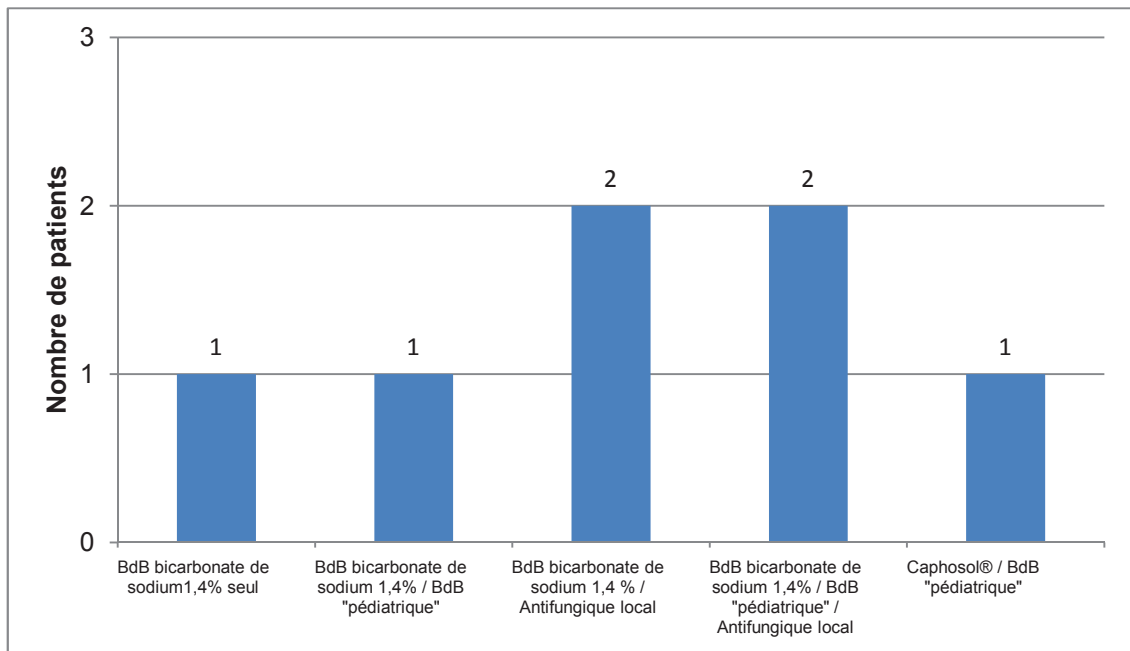
Quatre d'entre eux ont développé une mucite sévère.

#### e. Stratégies de prise en charge de la mucite buccale

- Concernant les 7 patients qui n'ont pas eu de mucite buccale (figure 6):
  - Les 6 patients traités par une chimiothérapie d'induction de LA ont fait des bains de bouche (BdB) quotidiens avec une solution de bicarbonate de sodium 1,4%, tout au long de leur hospitalisation, excepté 1 patient, qui n'a commencé qu'à J8 du début de la chimiothérapie.

Quatre d'entre eux ont réalisé des BdB avec une suspension buvable de Fungizone<sup>®</sup> (amphotéricine B, antifongique à action locale) après des gargarismes au bicarbonate de sodium 1,4%, plus ou moins associés à des BdB « pédiatriques ».

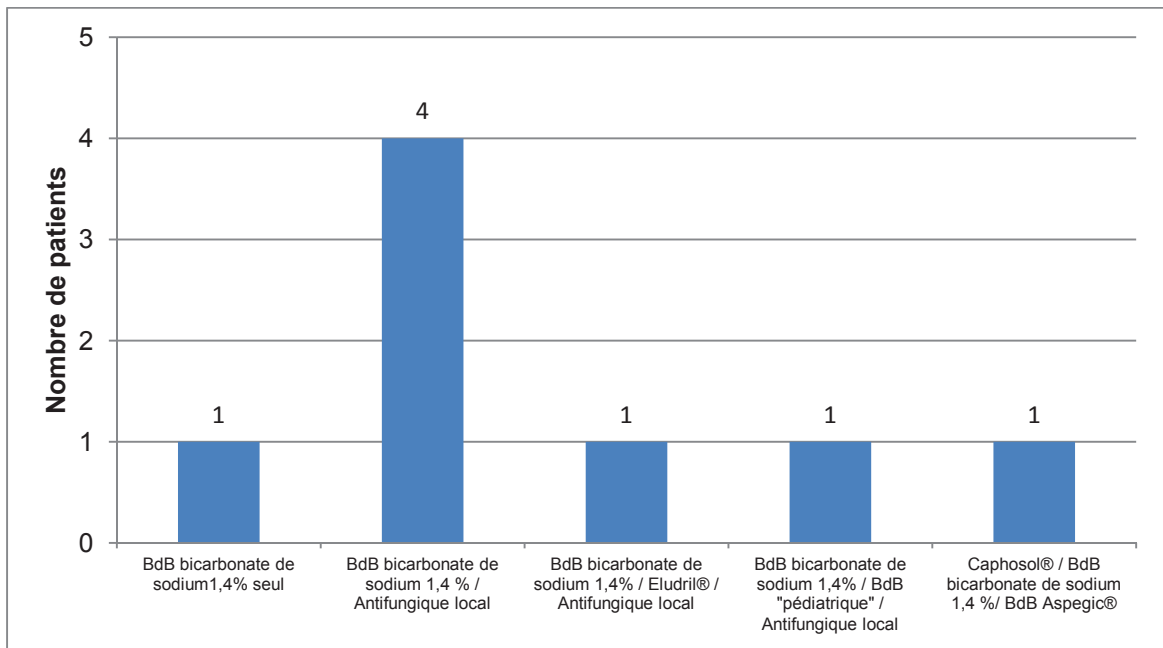
Le nombre de bains de bouche réalisé par ce groupe de patients est compris entre 2 et plus de 6 par jour.
  - Le seul patient autogreffé qui n'a pas eu de mucite, a fait 3 BdB Caphosol<sup>®</sup> par jour pendant toute l'hospitalisation, associés à des BdB « pédiatriques ».



**Figure 6 :** Bains de bouche réalisés par les patients qui n'ont pas eu de mucite buccale

- Concernant les 8 patients qui ont développé une mucite buccale légère à modérée (grade 1 ou 2 selon l'échelle OMS) (figure 7) :
- Tous les patients ont réalisé des BdB au bicarbonate de sodium 1,4% pendant toute la durée de leur hospitalisation.
- Six d'entre eux ont également bénéficié d'un antifongique local (ATF): une suspension buvable de Fungizone<sup>®</sup> (amphotéricine B), un gel buccal de Daktarin<sup>®</sup> (miconazole), une suspension buvable de Triflucan<sup>®</sup> (fluconazole) ou un comprimé gingival muco-adhésif Loramyc<sup>®</sup> (miconazole) dès l'apparition des symptômes de la mucite, plus ou moins associé à des BdB « pédiatriques » ou à la spécialité Eludril<sup>®</sup>.
- Quatre des 8 patients de ce groupe ont bénéficié des mêmes traitements à savoir l'association BdB bicarbonate de sodium 1,4% / suspension buvable de Fungizone<sup>®</sup>
- Le nombre de bains de bouche réalisé par ce groupe de patients varie de 2 à 6 par jour.
- Un patient autogreffé s'est vu prescrire du Caphosol<sup>®</sup>, 3 fois par jour, 21 jours sur 24 jours d'hospitalisation, plus 1 bain de bouche à base d'Aspegic<sup>®</sup> 1 jour seulement (obtenu après le mélange d'un sachet 1 gramme d'acétylsalicylate de lysine dans 500 ml d'une solution de bicarbonate de sodium 1,4%) et des BdB au bicarbonate de sodium 1,4%.





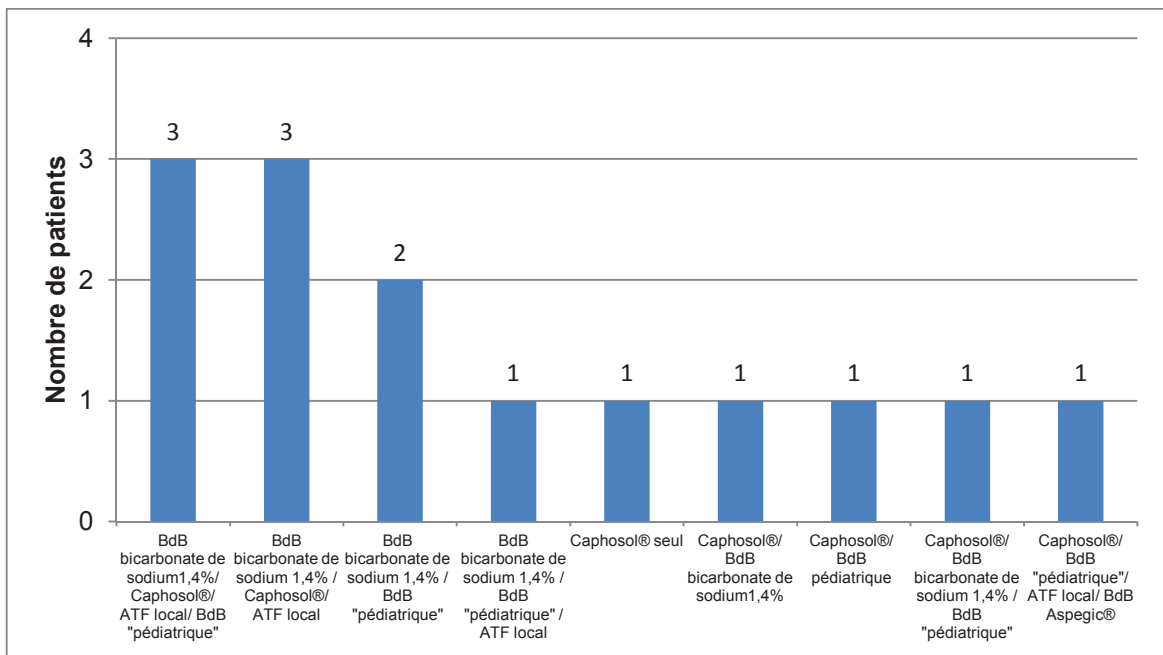
**Figure 7 :** Bains de bouche réalisés par les patients qui ont eu une mucite légère à modérée

- Concernant les 14 patients qui ont développé une mucite sévère (grade 3 ou 4 selon l'échelle OMS) :

On retrouve de nombreuses combinaisons de bains de bouche (figure 8).

- Onze d'entre eux ont réalisé des BdB Caphosol<sup>®</sup> mais pas tous au même stade d'apparition de la mucite buccale. En effet, 5 l'ont reçu pendant toute la durée d'hospitalisation, 3 uniquement pendant la phase symptomatique de la mucite buccale et 3 en prévention (traitement arrêté à l'apparition des premières lésions). Le Caphosol<sup>®</sup> a été plus ou moins associé au bicarbonate de sodium 1,4% et aux BdB « pédiatriques ».
- Huit patients se sont vus administrer un antifongique local (suspension buvable de Fungizone<sup>®</sup>, amphotéricine B) dès l'apparition des symptômes de la mucite.
- Un patient s'est vu prescrire un bain de bouche à base d'Aspegic<sup>®</sup> (2 jours seulement), en association à d'autres BdB.
- Chez 5 patients, le BdB « pédiatrique » est instauré pendant la phase symptomatologique de la mucite buccale.
- On retrouve 2 combinaisons de traitements administrées chacun à 3 patients.
  - BdB bicarbonate de sodium 1,4% + Caphosol<sup>®</sup> + ATF local  
+/- BdB « pédiatrique »
  -

Cette prise en charge est illustrée par un cas clinique en annexe 7.



**Figure 8 :** Bains de bouche réalisés par les patients qui ont eu une mucite buccale sévère

- Analyse des prescriptions en fonction des prescripteurs et des unités de soins

Au sein du service des soins intensifs, on note l'utilisation d'un assistant de saisie informatique pour toutes les prescriptions de Caphosol<sup>®</sup> et plusieurs associations BdB bicarbonate de sodium 1,4% / suspension buvable Fungizone<sup>®</sup>.

Plusieurs BdB, Caphosol<sup>®</sup>, bicarbonate de sodium et BdB « pédiatrique » ne figurant pas sur la prescription informatisée, ont été administrés aux patients, à l'initiative des soignants ou suite à une prescription orale.

Le nombre de médecins qui sont intervenus sur ces prescriptions varie de 1 à 3 par patient (à l'exception d'un patient pour lequel on ne retrouve aucune prescription de BdB).

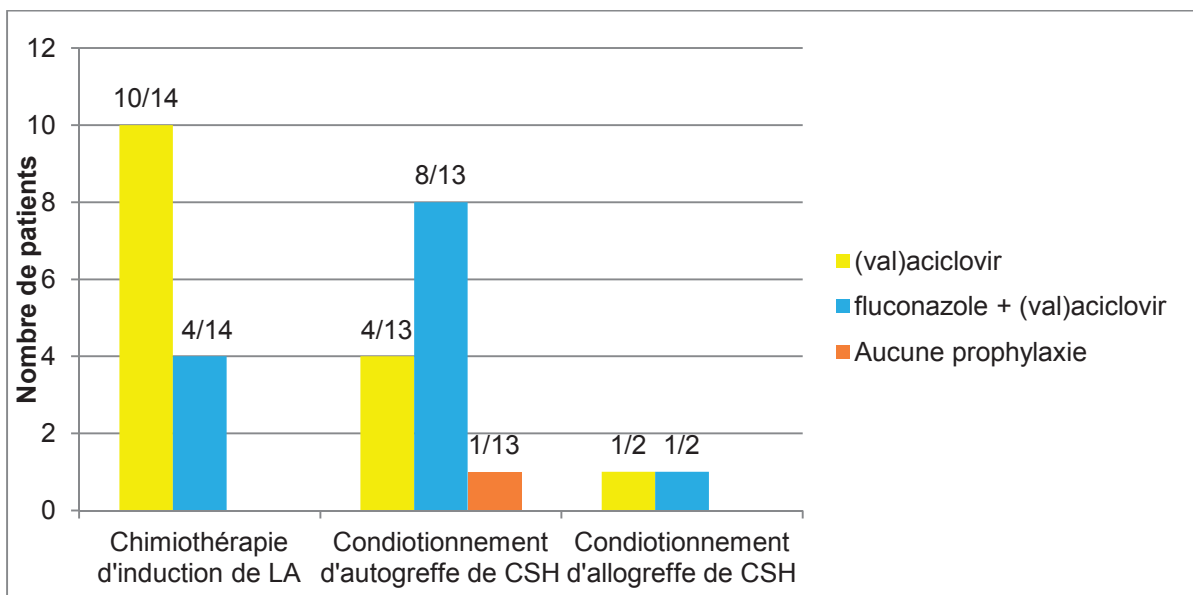
f. Prophylaxie anti-infectieuse systémique (figure 9)

Parmi les 29 patients, 28 se sont vus prescrire un antiviral anti-HSV (herpes simplex virus), Zelitrex<sup>®</sup> (valaciclovir) 500 mg 2 fois/ jour per os ou aciclovir 500 mg 3 fois par jour IV.

Les sérologies HSV sont connues pour 24 patients et sont revenues positives pour 19 d'entre eux.

Treize patients se sont vus prescrire du fluconazole (Triflucan<sup>®</sup>), un antifongique par voie systémique à 200 ou 400 mg/ jour. Un patient allogreffé n'a pas eu de prescription de fluconazole car il était déjà traité par voricoanzole 200 mg 2 fois par jour pour une aspergillose invasive.

Un seul patient, traité pour un myélome multiple, n'a eu aucune prophylaxie anti-infectieuse. Il a développé une mucite de grade 1.



**Figure 9 :** Prescription d'une prophylaxie anti-infectieuse systémique

g. Durée de la mucite

Tous grades confondus, la durée moyenne de la mucite est de 11,1 jours (avec des extrêmes de 4 à 21 jours) ; la médiane est de 8 jours.

La mucite sévère a duré en moyenne 12,7 jours (avec des extrêmes de 6 à 21 jours) ; la médiane est équivalente.

- Moyenne de 13,75 jours pour les patients traités par un conditionnement d'autogreffe de CSH avec mucite sévère
- Moyenne de 11,5 jours pour les patients traités par un conditionnement d'allogreffe de CSH avec mucite sévère
- Moyenne de 11,25 jours pour les patients traités par chimiothérapie d'induction de LA avec mucite sévère

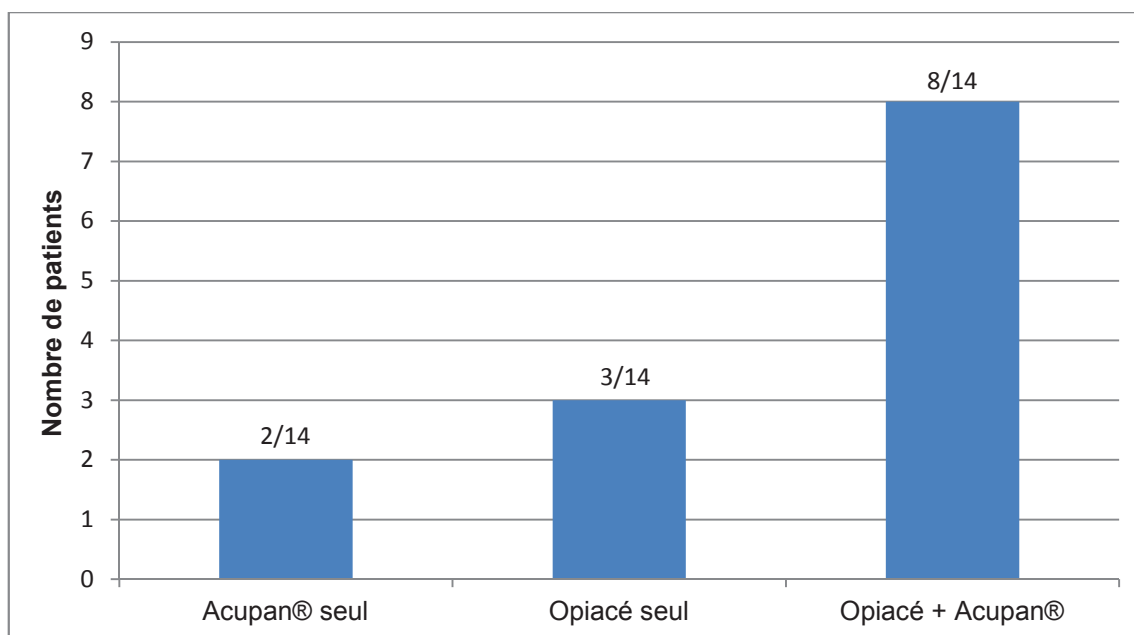
#### h. Douleur liée à la mucite buccale et sa prise en charge

Les patients atteints d'une mucite sévère ont évalué leur douleur, en moyenne, à 6 d'après l'échelle EVA (avec des extrêmes allant de 4 à 10) ; la médiane est à 7,5.

Des antalgiques de palier III (morphine et oxycodone) sont prescrits pour 11 des 14 patients atteints de mucite sévère (78,5 %) et associés à l'Acupan® (nefopam) pour 8 patients.

Nous notons le recours à l'Acupan® (nefopam) seul pour 2 patients avec mucite sévère.

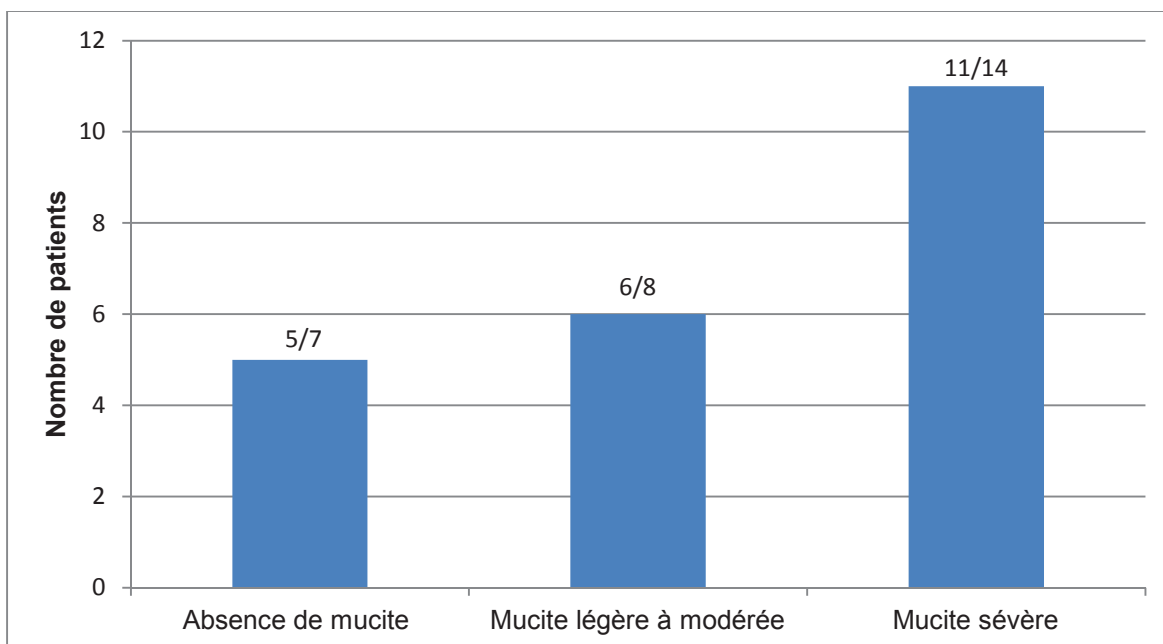
Un patient avec une mucite de grade 3 a eu recours uniquement à un antalgique de palier I (paracétamol).



**Figure 10 :** Utilisation d'antalgique palier III et/ou Acupan® chez les patients atteints de mucite sévère

i. Support alimentaire

Nous notons que 22 patients (75 %) ont bénéficié de nutrition parentérale. La moitié d'entre eux sont des patients atteints de mucite sévère.



**Figure 11** : Administration de nutrition parentérale



j. Observance aux bains de bouche

D'après l'équipe soignante, elle est estimée bonne chez la majorité des patients (86 %).

k. Explications fournies sur la prise en charge de la mucite buccale

Vingt trois patients sont entièrement satisfaits des explications qui leur ont été données à ce sujet, lors de l'entrée dans le service ou au cours de leur séjour. Seulement 6 patients auraient souhaité avoir davantage d'informations.

Sept patients pensent qu'un support écrit avec des informations sur les signes évocateurs d'une mucite buccale et sur les modalités d'administration des bains de bouche au cours de la journée les aurait aidés. 50 % des médecins et soignants interrogés pensent qu'un support écrit ou visuel avec toutes ces informations serait utile.

l. Satisfaction des bains de bouche Caphosol®

Le nombre de patients traités par Caphosol® (13/29) est insuffisant pour nous permettre d'exploiter les réponses à cette question.

### **III. DISCUSSION / CONCLUSION**

La mucite est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques. Elle est source de douleurs importantes et de perturbations de l'alimentation affectant la qualité de vie des patients.

Nous avons décidé de réaliser une étude prospective afin de recueillir des informations précises concernant la mucite buccale et ne figurant pas systématiquement dans le dossier papier ou informatique du patient comme par exemple : la date des premiers symptômes de la mucite buccale, son grade exact selon l'échelle OMS, l'évaluation de la douleur induite par la mucite ou encore le type de bains de bouche réalisés par le patient. L'entretien avec le patient a permis également de compléter les informations recueillies (fréquence des bains de bouche réellement réalisée). Initialement, nous souhaitions comparer l'intérêt et l'efficacité des différents traitements dont nous disposions et plus particulièrement du Caphosol<sup>®</sup>, récemment référencé, dans la prise en charge de la mucite. Mais, un état de lieux préliminaire était indispensable.

Notre étude pilote porte sur 29 patients traités par chimiothérapie (+/- irradiation corporelle totale) fortement mucitogène. 14 patients ont développé une mucite sévère. L'incidence de la mucite sévère était de 61,5% chez les patients traités par un conditionnement d'autogreffe de CSH et de 100% chez les patients traités par un conditionnement d'allogreffe de CSH. Ces chiffres sont semblables à ceux retrouvés dans la littérature [10 ; 11]. En revanche, l'incidence de la mucite sévère des patients traités par une chimiothérapie d'induction de LA était de 28,6% dans notre cohorte, valeur plus élevée que dans les études publiées qui rapportent une incidence d'environ 10%.

La prise en charge préventive et/ ou curative de la mucite buccale s'est révélée être hétérogène au sein de notre établissement. Nous retrouvons des stratégies de prise en charge très variables en termes de types de bains de bouche utilisés, de fréquence et de séquence d'administration. Les prescripteurs ont eu recours aux traitements suivants : le bicarbonate de sodium 1,4%, le bain de bouche « pédiatrique », les antifongiques locaux (+/- systémique), le Caphosol<sup>®</sup> et pour 2 patients, un bain de bouche à base d'Aspegic<sup>®</sup>. Ces traitements ont été utilisés seuls, en association ou en relais à titre préventif et/ou curatif. Nous constatons que la majorité des patients (25 sur 29) ont fait des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% au cours de leur hospitalisation. Ces bains de bouche participent au maintien d'une bonne hygiène buccale et sont réalisés autant de fois que possible dans la journée. La solution de bicarbonate de sodium fait partie des traitements de base de la mucite. La prescription d'un antifongique local fait également partie des pratiques courantes, puisque 17 patients sur 29 en ont bénéficié. Parmi ces 17 patients, 4 n'ont pas développé de mucite et pour les 13 autres patients, le traitement a été instauré en curatif, dès l'apparition des premiers symptômes. Un patient parmi les 2 traités pour un conditionnement d'allogreffe de CSH s'est vu prescrire un antifongique local. Or l'utilisation d'antifongique local, bien que discutée dans la littérature, est préconisée par la Société Française d'hématologie en prévention chez les patients recevant une allogreffe de CSH (« utilisation d'une solution antifongique buvable à avaler après rinçage de la bouche 4 fois par jour ») [30]. L'instauration de l'antifongique local semble tardive pour nos patients. L'antifongique local était systématiquement associé aux bains de bouche de bicarbonate de sodium. Ceci s'explique selon toute vraisemblance par l'existence d'un protocole d'aide à la prescription

informatisée ou assistant de saisie associant BdB bicarbonate de sodium/ suspension buvable Fungizone<sup>®</sup>. Cette association fera partie des propositions à discuter par la suite. Le Caphosol<sup>®</sup> a été référencé au CHUG pour les indications suivantes : conditionnement myéloablatif d'allogreffe de CSH, conditionnement d'autogreffe de CSH et chimiothérapie d'induction de LA. Il a bien été prescrit aux 2 patients recevant un conditionnement d'allogreffe myéloablatif de CSH, dès le début de la chimiothérapie et maintenu au cours de l'hospitalisation. 10 des 13 patients recevant un conditionnement d'autogreffe en ont également bénéficié ; 8 de ces 10 patients ont développé une mucite sévère. Mais seulement 5/8 l'ont pris durant toute l'hospitalisation, les 3 autres patients l'ont pris en préventif et interrompu à l'apparition des symptômes. Un seul patient traité par chimiothérapie d'induction de LA a pris du Caphosol<sup>®</sup> en curatif. L'utilisation du Caphosol<sup>®</sup> n'est donc pas optimale, il n'est pas prescrit systématiquement dans toutes les indications validées (prescription dès le début de la chimiothérapie). Quant aux bains de bouche à base d'Aspegic<sup>®</sup>, la pratique reste marginale. Ils ont été prescrits à 2 patients en curatif. Les études restent limitées et l'utilisation de l'aspirine en application locale n'apparaît pas dans les recommandations MASCC/ISOO [29]. Un autre anti-inflammatoire non stéroïdien local, le benzydamine, a fait l'objet d'études mais il est pour l'instant recommandé uniquement dans la mucite radio-induite [29]. Nous ne retiendrons pas ces bains de bouche dans les propositions de prise en charge.

D'après l'analyse des différentes stratégies employées, il ne semble pas y avoir de corrélation entre le type de pathologie traitée, le traitement cytotoxique prescrit, le médecin prescripteur et les modalités de prise en charge. Le nombre de prescripteurs intervenant pour un patient était compris entre 0 et 3, ceci est un

facteur d'hétérogénéité de la prise en charge. On a également constaté des discordances entre les traitements prescrits informatiquement et les bains de bouche réellement administrés (informations obtenues par la fiche de recueil et par les entretiens avec les patients). Il s'agissait de bains de bouche (bicarbonate de sodium 1,4%, BdB « pédiatrique » ou Caphosol®) donnés par les soignants, en plus de ceux prescrits par les médecins. Cela s'explique par le fait que ce sont les soignants qui apportent les traitements aux patients et qu'ils adaptent la prise en charge en fonction des « plaintes » des patients (douleur, goût du bain de bouche) ; la prise en charge est donc adaptée au cas par cas, elle est faite sur mesure.

La durée de la mucite sévère était en moyenne de 12,7 jours. Par contre, la durée de la mucite sévère a tendance à être plus élevée pour les patients recevant un conditionnement d'autogreffe de CSH (+2 jours), par rapport aux autres patients. Ces résultats pourraient être biaisés par le nombre de patients plus importants dans ce groupe. Bien qu'on ne retrouve pas de données précises sur la durée de la mucite dans la littérature, il semblerait qu'elle soit influencée par la durée d'aplasie médullaire [39]. Il serait intéressant d'analyser rétrospectivement la durée d'aplasie médullaire dans notre cohorte de patients, en fonction des traitements cytotoxiques administrés et voir si elle peut expliquer ces différences de durée de mucite.

Il existe également des variabilités interindividuelles (notamment le polymorphisme génétique et les antécédents de mucite) qui favorisent la survenue de la mucite chez certains patients.

Nous nous sommes aussi intéressés à la prise en charge des complications de la mucite sévère, la douleur et le recours à la nutrition parentérale. En ce qui

concerne la douleur, elle a nécessité la prescription d'antalgique de palier III pour 11 des 14 patients (78,5%). 8 d'entre eux se sont vus prescrire une association opiacé/Acupan<sup>®</sup>, 2 patients se sont vus prescrire de l'Acupan<sup>®</sup> seul. L'EVA moyenne des patients avec Acupan<sup>®</sup> seul ou opiacé/Acupan<sup>®</sup> était identique, égale à 6. On note qu'un patient souffrant d'une mucite de grade 3, avec une EVA à 6, s'est vu administré un antalgique de palier I, du paracétamol. Dans une étude de Bellm et al. [2], 66% de patients autogreffés ou allogreffés de CSH souffrant d'une mucite sévère, reçoivent des antalgiques de palier III, cette valeur est inférieure à celle de notre cohorte. Les prescriptions d'antalgiques ne sont pas toujours adaptées à l'EVA. Le patient traité par paracétamol a présenté une EVA du même ordre que les autres patients traités par opiacés +/- Acupan<sup>®</sup>. La morphine reste l'antalgique de référence dans la prise en charge de la douleur induite par la mucite [17]. Par ailleurs, la mucite n'est pas la seule indication de prescriptions d'opiacés. Ces derniers peuvent être prescrits pour d'autres douleurs, notamment osseuses, chez les patients atteints de myélome multiple. Pour soulager la douleur de la mucite, on retrouve également l'utilisation du bain de bouche « pédiatrique » qui contient de la lidocaïne. Bien qu'il n'y ait pas d'étude d'efficacité des anesthésiques locaux dans des essais comparatifs, pour cette indication, la lidocaïne permet de soulager le patient temporairement, le temps de boire ou manger [28]. Toutefois, la formule de cette préparation hospitalière est empirique, une étude de compatibilités physico-chimiques, de stabilité et d'efficacité des principes actifs présents en mélange serait nécessaire. Le pH de cette préparation est à 8,1 à 19°C, or l'activité antiseptique de la chlorhexidine est maximale à des pH compris entre 5,5 et 7 et la stabilité optimale de la lidocaïne est comprise entre 4 et 7. D'après une enquête réalisée

précédemment auprès de plusieurs centres hospitaliers, nous sommes les seuls à réaliser une préparation hospitalière.

En ce qui concerne la nutrition parentérale (NP) nous observons un taux de mise en place de 75% (22 patients sur 29). McCann S et al. rapportent, pour des patients recevant un conditionnement d'autogreffe, la mise en place d'une nutrition parentérale pour 59% de patients souffrant d'une mucite sévère et 19% de patients n'ayant pas développé de mucite [19]. Dans notre cohorte, la nutrition parentérale a été instaurée chez 11 patients parmi les 14 atteints d'une mucite sévère (78,5%) et chez 11 des 15 autres patients (73,3%), valeurs plus élevées que dans la littérature. Le recours à la nutrition parentérale pour les patients n'ayant pas développé de mucite sévère se justifie par des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou un état de dénutrition marqué. Selon Sonis et al, l'utilisation de la nutrition parentérale fait partie des conséquences de la mucite sévère qui ont un impact économique sur la prise en charge globale [22]. Le coût moyen par jour d'une poche d'un mélange ternaire industriel avec ajout de vitamines et oligo-éléments est d'environ 31€ au CHUG. Il est à noter que la mise en place d'une NP n'est pas uniquement liée à la présence d'une mucite sévère, donc le surcoût engendré par la NP n'est pas toujours imputable à la mucite. Le recours fréquent à la NP pourrait diminuer en développant les techniques de supplémentation entérale (plus physiologiques, moins de risque septique, moins chères...).

L'observance des patients a été estimée bonne pour la majorité d'entre eux. Ceci s'explique sans doute par les informations transmises et répétées par tous les intervenants du service - médecins, soignants et interne en pharmacie – au sujet



de la mucite, sa prise en charge et l'importance de réaliser les bains de bouche fréquemment. Un patient qui a une bonne compréhension de ses traitements et qui adhère à la prise en charge en sera d'autant plus observant [26].

Notre travail est une étude descriptive et bien que le nombre de patients inclus ne soit pas assez important pour nous permettre de faire des comparaisons statistiques, il est un reflet des pratiques locales.

Les limites de notre étude sont notamment :

- le fait que l'évaluation de l'observance ne repose pas sur une méthode validée, standardisée comme cela existe pour les médicaments (nous nous sommes basés sur les déclarations des patients et des soignants, d'après la consommation des bains de bouche donnés quotidiennement)
- le fait que les données recueillies par le questionnaire de satisfaction des soignants, médecins et patients sont déclaratives et donc subjectives.

En conclusion, bien que les résultats soient très disparates, ils vont nous permettre de faire évoluer les pratiques. Plusieurs points vont pouvoir être discutés dans un groupe de travail multidisciplinaire, afin de proposer des protocoles de prise en charge des mucites buccales standardisés en fonction du type de pathologie traitée et du protocole de chimiothérapie prescrit. Voici quelques points à discuter :

- Instauration de BdB au bicarbonate de sodium 1,4% à l'admission de tous les patients
- Prescription d'un antifongique local en prévention chez les patients recevant un conditionnement d'allogreffe de CSH

- Ne pas faire de BdB à l'Aspegic®
- Protocoliser la prescription d'antalgique de palier III pour les patients atteints de mucite sévère
- Intérêt du « BdB pédiatrique » par rapport à l'utilisation d'un gel de Xylocaïne® visqueuse
- Indication du Caphosol® en préventif pour tous les patients à risque de développer une mucite sévère
- Poursuite du traitement préventif en cas d'apparition d'une mucite, le relayer par un traitement curatif ou surajouter les prescriptions préventives/curatives

La société européenne d'oncologie médicale [40], la MASCC et l'ISOO recommandent d'ailleurs la mise en place de groupe de travail pour harmoniser les pratiques locales. Ces protocoles seront validés en interne et ils pourront ensuite faire l'objet de protocoles informatisés d'aide à la prescription (type(s) de bains de bouche, fréquence d'administration). Ils favoriseront l'homogénéité de la prise en charge et éviteront notamment les omissions ou les retards de prescriptions.

Afin d'arriver à un consensus de prise en charge, la méthode Delphi pourra être suggérée. Cette méthode a pour but de rassembler des avis d'experts sur un sujet précis et mettre en évidence des convergences et des consensus sur un sujet en soumettant ces experts à des vagues successives de questionnements.

Une fois ces mesures prises, une nouvelle étude sera réalisée, afin d'évaluer l'efficacité de ces protocoles par rapport aux résultats retrouvés dans notre pilote. Un nombre suffisant de patients permettrait de réussir des analyses en sous groupes, en fonction du type de pathologie traitée et du type de traitements cytotoxiques prescrits.

## **CONCLUSIONS**

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Caroline VINCENT

**TITRE :** Étude observationnelle de la prise en charge de la mucite buccale chimio-induite en unités de soins d'hématologie au CHU de Grenoble

### **Conclusion**

La mucite buccale est un effet indésirable fréquent et invalidant des traitements cytotoxiques, avec une incidence comprise entre 15% et 90%. A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus validé de prise en charge en préventif ou en curatif. De nombreux traitements sont disponibles, mais leur utilisation se base davantage sur les connaissances de la physiopathologie de la mucite que sur des preuves d'efficacité.

L'objectif de notre travail était d'établir un état des lieux de la prise en charge de la mucite buccale au sein des 2 services d'hématologie adulte du CHU de Grenoble. Pour cela, nous avons mené une étude pilote, observationnelle et prospective, durant 4 mois, auprès de l'ensemble des patients hospitalisés dans les unités concernées, et traités par chimiothérapie plus ou moins radiothérapie fortement mucitogène. Différents critères ont été relevés comme l'incidence et la sévérité de la mucite buccale ainsi que ses conséquences chez le patient (durée, douleur, dénutrition), l'observance des patients vis-à-vis des différents traitements et leurs ressentis ainsi que ceux des soignants et médecins par rapport à la prise en charge de la mucite.

Parmi les 29 patients inclus, 7 n'ont pas développé de mucite buccale, 8 ont développé une mucite buccale légère à modérée et 14 une mucite buccale sévère. Tous ont bénéficié d'un traitement préventif et/ou curatif de la mucite, et après

analyse, nous avons mis en évidence une hétérogénéité importante des pratiques de prise en charge. Ces dernières sont en effet très variables en termes de types de bains de bouche utilisés, de fréquence et de séquence d'administration (utilisation de bains de bouche seuls, en association ou en relais). On ne retrouve pas non plus de stratégie commune quant à l'initiation du traitement (avant ou à l'apparition de la mucite). Il ne semble pas y avoir de corrélation entre le type de pathologie traitée, le traitement cytotoxique utilisé et les modalités de prise en charge de la mucite.

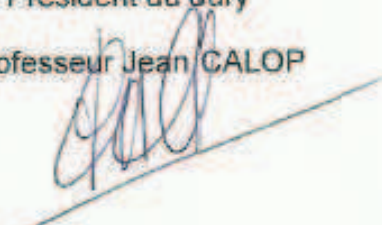
A l'issue de notre étude et au vu des résultats disparates, il paraît important de proposer des protocoles clairs de prise en charge des mucites buccales en fonction du type de pathologie traitée et du protocole de chimiothérapie prescrit. Ces propositions seront validées en interne par un groupe de travail multidisciplinaire.

Une fois les pratiques locales harmonisées par ce biais, une nouvelle étude sera réalisée afin d'évaluer l'efficacité de ces protocoles par rapport aux résultats retrouvés dans notre étude pilote.

#### VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 3/10/2011 Pr Jean CALOP  
Pôle Pharmacie  
Pav. Moidieu CHU de Grenoble  
38700 La TRONCHE

Le Président du Jury  
Professeur Jean CALOP



Le Doyen  
Professeur Christophe RIBUOT



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. SONIS ST, ELTING LS, KEEFE D, PETERSON DE, SCHUBERT M, HAUER-JENSEN M et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100 (Suppl 9): 1995-2025
2. BELLM LA, EPSTEIN JB, ROSE-PED A, MARTIN P, FUCHS HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; 8: 33-39
3. ROSE-PED A, BELLM LA, EPSTEIN JB et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers: the patient's perspective. *Cancer Nurs* 2002; 25:461-467
4. SONIS ST. The Pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 277-284
5. QUINN B, POTTING CMJ, STONE R, BLIJLEVENS NMA, FLIEDNER M, MARGULIES A et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *European Journal of Cancer* 2008; 44: 61- 72
6. SONIS ST, EILERS JP, EPSTEIN JB, LEVEQUE FG, LIGGETT WH, MULAGHA MT et al. Validation of a New Scoring System for the Assessment of Clinical Trial Research of Oral Mucositis Induced by Radiation or Chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2103-2113
7. SCHUBERT MM, WILLIAMS BE, LLOID ME, DONALDSON G, CHAPKO MK. Clinical assessment scale for the rating of the oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation: development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992; 69: 2469- 2477
8. NISCOLA P, SCARAMUCCI L, ROMANI C, CUPELLI L, TENDAS A, DENTAMARO T et al. Mucositis in the treatment of haematological malignancies. *Annals of oncology* 2008; 19 (Suppl 7): vii 141- vii145
9. KÖSTLER WJ, HEJNA M, WENZEL C, ZIELINSKI CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: option for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 290- 315
10. PETERSON DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 261-266
11. BLIJLEVENS N, SCHWENKLENKS M, BACON P, D'ADDIO A, HERMANN E, MAERTENS J, et al. Prospective oral mucositis in patients receiving high dose Melphalan or BEAM conditioning chemotherapy – European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1519-1525
12. DJURIC M, HILLIER-KOLAROV V, BELIC A, JANKOVIC L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 2006; 14: 137- 146



13. ROBEIN K, SCHUBERT MM, CHAY T, BIGLER J, STORB R, YASUI Y et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genotypes modify oral mucositis severity following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 799-800
14. BARASCH A, PETERSON DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology* 2003; 39: 91- 100
15. SONIS ST, SONIS AL, LIEBERMAN A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978; 97: 468- 472
16. McCARTHY GM, AWDE JD, GHANDI H, VINCENT M, KOCHA WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998; 34: 484-490
17. CODA BA, O'SULLIVAN B, DONALDSON G, BOHL S, CHAPMAN CR, SHEN DD. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain* 1997; 72: 333- 346
18. PETERSON DE, New Strategies for Management of Oral Mucositis in Cancer Patients. *J Support Oncol* 2006; 4 (Suppl 1): 9-13
19. McCANN S, SCHWENKLENKS M, BACON P, EINSELE H, D'ADDIO A, MAERTENS J et al. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 141- 147
20. ELTING LS, BODEY BH, KEEFE BH. Septicemia and shock syndrome due to viridians streptococci: a case control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1201-1207
21. ELTING LS, COOKSLEY C, CHAMBERS M, CANTOR SB, MANZULLO E, RUBENSTEIN EB. The Burdens of Cancer Therapy, Clinical and Economic Outcomes of Chemotherapy –Induced Mucositis. *Cancer* 2003; 98: 1531-1539
22. SONIS ST, OSTER G, FUCHS H, BELLM L, BRADFORD WZ, EDELSBERG J et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2201- 2205
23. WORTHINGTON HV, CLARKSON JE, EDEN TOB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane database of systematic reviews* 2007, Issue 4
24. CLARKSON JE, WORTHINGTON HV, FURNESS S, McCabe M, KHALID T, MEYER S, Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane database of systematic reviews* 2010, Issue 8

25. MORAND JM. Les soins dentaires chez l'enfant atteint de leucémie. *Inf Dent* 1998 ; 1 : 23- 28
26. EILERS J. Nursing Interventions and Supportive Care for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Associated With Cancer Treatment. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31 (Suppl 4): 13- 23
27. DANIEL BT, DAMATO KL, JOHNSON J. Educational issues in oral care. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20: 48-52
28. RUBENSTEIN EB, PETERSON DE, SCHUBERT M, KEEFE D, McGUIRE D, EPSTEIN J et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *Cancer* 2004; 100 (Suppl 9): 2026- 2046
29. KEEFE DM, SCHUBERT MM, ELTING LS, SONIS ST, EPSTEIN JB, RABER-DURLACHER JE et al. Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820- 831
30. YAKOUB-AGHA I, ROCHANT H, Pratiques d'harmonisation dans les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, Prise en charge de la mucite. *Hématologie* 2011 : 17(Suppl 3) : 20- 22
31. LILLEBY K, GARCIA P, GOOLEY T, McDONNELL P, TABER R, HOLMBERG L et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 1031-1035
32. SCHUBERT MM, FRANQUIN JC, NICCOLI-FILHO F, MARCIAL F, LLOID M, KELLY J. Effects of low-energy laser on oral mucositis: a phase I:II pilot study. *Cancer Res Wkly* 1994; 7: 14
33. Communication orale "Actualisation du référentiel de prise en charge des mucites chimio et radio-induites : le laser ou rien" LALLA R .Congrès MASCC/ISOO 2011
34. MANSOURI A, HADJIBABAIE M, IRAVANI M, SHAMSHIRI AR, HAYATSHAHI A, JAVADI MR et al. The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Hematol Oncol* 2011
35. HAS. CAPHOSOL, solution électrolytique pour bain de bouche; Avis défavorable au remboursement dans la prévention et le traitement de la mucite secondaire à une radiothérapie ou à une chimiothérapie à haute dose. 2010 avril; [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/caphosol\\_06\\_avril\\_2010\\_2378\\_synthese\\_davis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/caphosol_06_avril_2010_2378_synthese_davis.pdf)

36. SONIS ST. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2: 21- 36
37. KEEFE D, LEES J, HORVATH N. Palifermin for oral mucositis in the high-dose chemotherapy and stem cell transplant setting: the Royal Adelaide Hospital Cancer Centre experience. *Support Care Cancer* 2006; 14: 580- 582
38. AFSSAPS. Lettre aux professionnels de santé – Restriction de l’indication du palifermin (Kepivance) aux patients recevant à la fois une radiothérapie et une chimiothérapie préalables à une transplantation autologue de cellules souches – publiée le 21/05/2010 <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Restriction-de-l-indication-du-palifermin-Kepivance-aux-patients-recevant-a-la-fois-une-radiotherapie-et-une-chimiotherapie-prealables-a-une-transplantation-autologue-de-cellules-souches-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
39. VAGLIANO L, FERAUT C, GOBETTO G, TRUNFIO A, ERRICO A, CAMPANI V et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haemotopoietic SCT – results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 727- 732
40. PETERSON DE, BENSADOUN R-J, ROILA F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Suppl 4): iv 174- iv 177

## **ANNEXES**

## Annexe 1 : Les classifications d'évaluation de la sévérité de la mucite buccale D'après SONIS ST et al. [1]

**TABLE 1**  
**Measurement of Oral Mucositis**

Scale (use)	Source	Elements measured	Advantages	Disadvantages
<b>Simple, combined-variable mucositis scoring scales</b>				
NCI-CTC (clinical and research)	Trotti et al., 2000 <sup>40</sup> (see also <a href="http://ctep.cancer.gov/forms/CTCx20_4-30-992.pdf">http://ctep.cancer.gov/forms/CTCx20_4-30-992.pdf</a> ) <sup>41</sup>	Combined elements: symptom (pain), signs (erythema, ulceration); function: type of dietary intake	Used widely in research and clinical care settings; specific scales for mucositis in patients undergoing head/neck radiation, chemotherapy, or HSCT	Research assessment potentially confounded by combination of symptoms, signs, and functional changes
WHO (clinical and research)	WHO, 1979 <sup>42</sup>	Combined elements: symptom (pain), signs (erythema, ulceration); function: type of dietary intake	Used widely in research and clinical care settings; specific scales for mucositis in patients undergoing head/neck radiation, chemotherapy, or HSCT	Research assessment potentially confounded by combination of symptoms, signs, and functional changes
RTOG (clinical and research)	RTOG (see <a href="http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.htm">http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.htm</a> ) <sup>43</sup>	Combined elements: symptom (pain), signs (unspecified); function: unspecified	Used widely in research and clinical care settings	Research assessment potentially confounded by combination of symptoms, signs, and functional changes
<b>Detailed, objective mucositis scoring scales</b>				
OMI for HSCT (research)	Schubert et al., 1992 <sup>44</sup>	Thirty-four mucosal changes: signs (atrophy, erythema, ulceration/pseudomembrane, edema, and selected sites); pain scores (separate VAS)	Specific to 11 oral anatomic sites, thereby permitting subanalyses of changes across the oral mucosa; eliminates confounders of symptoms and functional disturbances; cores consistent with NCI and WHO scales	Requires more examiner experience and time than NCI-CTC and WHO scales; only tested in patients undergoing HSCT
Twenty-item OMI for HSCT (research)	McGuire et al., 2002 <sup>45</sup>	Twenty mucosal changes: signs (atrophy, erythema, ulceration/pseudomembrane edema, and selected sites)	Specific to nine oral anatomic sites; clinical objective changes scored as in full OMI	Requires less expertise than OMI
OMAS for chemotherapy, radiation, and HSCT (research)	Sonis et al., 1999 <sup>46</sup>	Signs (erythema, ulceration)	Same advantages as OMI with fewer oral anatomic sites scored	Requires more examiner experience and time than NCI-CTC and WHO scales but less time than OMI
Spijkervet Radiation Mucositis Scale (research)	Spijkervet, 1989 <sup>47</sup>	White discoloration, erythema, pseudomembrane ulceration	Permits objective measure of tissue injury of tissue injury	Detailed mathematical calculation required; requires further validation in multicenter setting
<b>Combined objective/functional/symptom scales</b>				
Oral Assessment Guide (clinical)	Eilers et al. (1988) <sup>47</sup>	Signs (erythema), symptoms (pain, salivary changes), functional disturbances (swallowing, voice)	Global scale that can reflect clinical status/outcomes suitable for nursing care decision making	Not all variables necessarily link with clinical status; some variables not continuous
Western Consortium for Cancer Nursing Scale (clinical)	Western Consortium for Cancer Nursing Research, 1991 <sup>49</sup>	Lesions, color, bleeding, subjective variables	Global scale that can reflect clinical status/outcomes; refined in 1998, based on elimination of five measures other than lesions, color, or bleeding	Mixed objective, subjective, and functional variables; difficult to score precisely
Walsh Quantitative Scoring System for Oral Mucositis (clinical and research)	Walsh et al., 1999 <sup>50</sup>	Mucosal changes, functional changes, salivary function, pain	Conceptual elements of NCI or WHO scale applied to specific anatomic sites; moderate training	Not validated; only tested in HSCT patients
Tardieu Quantitative Scale of Oral Mucositis for HSCT (research)	Tardieu et al., 1996 <sup>51</sup>	Mucosal changes, salivary function, function (voice, swallow), pain	Includes four anatomic sites, range of severity	Not validated (pilot study only); only tested in HSCT patients; detailed, requires moderate to significant training
Daily Mucositis Scale for HSCT (research and clinical)	Donnelly et al., 1992 <sup>52</sup>	Erythema, oral edema, pain, dysphagia	Global scale that can reflect clinical status/outcomes; less detailed than most	Validation in multicenter study needed
MacDibbs Mouth Assessment (research and clinical)	Dibble et al., 1996 <sup>53</sup>	Patient symptoms, ulcerations, erythema/hyperkeratosis, sputum smear/herpes simplex virus culture	Ease of administration generalized assessment (not oral site-specific)	Only reported for radiation mucositis; not validated (pilot study only)
<b>In vitro measurement</b>				
Epithelial Viability Scale (research)	Wymenga et al., 1997 <sup>54</sup>	Trypan blue-based exclusion, based on oral epithelial smears	Easily administered; in vitro objective measure; studied with both chemotherapy-induced and radiation-induced mucositis	Early in development; requires additional validation

NCI-CTC: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; WHO: World Health Organization; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; VAS: visual analog scale; OMI: Oral Mucositis Scale; OMAS: Oral Mucositis Assessment Scale.

**Annexe 2 :** Niveaux d'évidence, grades de recommandation (d'après Somerfield et al. ASCO clinical practice guidelines : process, progress, pitfalls, and prospects. Classic Papers Current Comments 2000; 1: 861- 866)

Niveaux d'évidence	Source du degré d'évidence
I	Méta-analyse ou plusieurs études randomisées bien conduites concordantes, avec peu de biais (faux positifs ou faux négatifs) = forte puissance
II	Au moins une étude expérimentale bien conduite ; études randomisées avec des biais possiblement importants (faux positifs ou faux négatifs) = faible puissance
III	Études quasi expérimentales bien conduites, telles que des études contrôlées non randomisées, études de cohorte, séries avec groupe témoin
IV	Études non expérimentales bien conduites, telles qu'études comparatives, rétrospectives bien documentées
V	Présentation de cas cliniques isolés, ou d'exemples cliniques.
<b>Grades de recommandation</b>	
A	Présence d'un niveau d'évidence de type I, ou résultats concordants et multiples de plusieurs études avec niveau d'évidence de types II, III ou IV
B	Présence de niveaux d'évidence de types II, III ou IV avec des résultats en général concordants
C	Présence de niveaux d'évidence de types II, III ou IV avec des résultats inconstants ou non concordants
D	Peu d'évidence, ou évidence fondée uniquement sur l'empirisme.
<b>Classification</b>	
Recommandation	Réservée aux recommandations fondées sur des niveaux d'évidence de type I ou II
Suggestion	Utilisée pour les recommandations fondées sur des niveaux d'évidence de type III ou IV (parfois V). La suggestion implique un consensus du panel d'experts sur l'interprétation des niveaux d'évidence
Pas de recommandation possible	Utilisée quand il n'existe pas suffisamment d'évidence pour proposer des recommandations, ce qui implique : 1) qu'il y ait peu d'évidence concernant la pratique en question, ou 2) que le panel d'experts n'ait pas trouvé de consensus sur l'interprétation des niveaux d'évidence.

**Annexe 3** : Protocoles de chimiothérapies fortement mucitogènes

Protocoles de conditionnement d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

<b>BEAM 200</b>	
Carmustine 300 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Etoposide 200 mg/m <sup>2</sup> IV	J2 à J5
Cytarabine 200 mg/m <sup>2</sup> IV	J2 à J5
Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> IV	J6
Injection des CSH IV	J8

<b>BEAM 400</b>	
Carmustine 300 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Etoposide 400 mg/m <sup>2</sup> IV	J2 à J5
Cytarabine 400 mg/m <sup>2</sup> IV	J2 à J5
Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> IV	J6
Injection des CSH IV	J8

<b>Melphalan 200 ou 140</b>	
Melphalan 140 ou 200 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Injection des CSH IV	J3

<b>Busilvex/ Melphalan 140</b>	
Busulfan 0,8 mg/kg 3 fois/jour IV	J1 à J5
Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> IV	J5
Injection des CSH IV	J7

Protocoles de conditionnement d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

<b>Conditionnement Endoxan/TBI</b>	
Irradiation corporelle totale 2 Gy 2 fois/ jour	J1 à J3
Cyclophosphamide 60 mg/kg IV	J4 à J5
Injection des CSH	J7

<b>Conditionnement Endoxan/Busilvex</b>	
Busulfan 0,8 mg/kg 3 fois/jour IV	J1 à J5
Cyclophosphamide 60 mg/kg IV	J5 à J6
Injection des CSH	J8



Protocoles de chimiothérapie d'induction de leucémie aigüe

<b>Induction LAM (protocole 1)</b>	
Lomustine 200 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Cytarabine 100 mg/m <sup>2</sup> IV	J1 à J7
Idarubicine 8 mg/m <sup>2</sup> IV	J1 à J5

<b>Induction LAM (protocole 2)</b>	
Daunorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> IV	J1 à J3
Cytarabine 200 mg/m <sup>2</sup> IV	J1 à J7

<b>Induction LAM (protocole 3)</b>	
Idarubicine 8 mg/m <sup>2</sup> IV	J1 à J5
Cytarabine 100 mg/m <sup>2</sup> IV en continu	J1 à J7

<b>Induction LAM (protocole 4)</b>	
Cytarabine 1 g/m <sup>2</sup> IV 2 fois/jour	J1 à J5
Mitoxantrone 12 mg/m <sup>2</sup> IV	J2 à J5

<b>Induction LAL (protocole 1)</b>	
Cytarabine 1 g/m <sup>2</sup> IV 2 fois/jour	J1 à J5
Mitoxantrone 12 mg/m <sup>2</sup> IV	J2 à J5
Inhibiteur TK	

<b>Induction LAL (protocole 2)</b>	
Prednisolone 60 mg/m <sup>2</sup> per os	J-7 à J14
Cyclophosphamide 750 mg/m <sup>2</sup> IV	J1
Daunorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> IV 2 fois/jour	J1 à J3
Vincristine 2 mg IV	J8
Asparaginase 6000 UI/m <sup>2</sup> IV	J8, J10 et J12



**Annexe 5 : Questionnaire patient**

Aviez- vous déjà eu une mucite avant cette hospitalisation ?

Oui  Non

Les informations que l'on vous a données sur la mucite et sa prise en charge (soins de bouche) vous ont-elles satisfaites ?

Pas du tout d'accord  Moyennement d'accord  Parfaitement d'accord

Si vous n'êtes pas d'accord, pourquoi ?

.....  
.....

Un support écrit avec des explications sur les soins de bouche (comment les faire ? quand ? combien de fois par jour ?) vous paraît :

Inutile  Moyennement utile  Utile  Très utile

Sur une échelle de 0 à 10 (0 pas mal, 10 douleur intense), à combien évaluez vous la douleur liée à la mucite buccale (une moyenne) ? .....

Quel bain de bouche vous a semblé le plus efficace ?

Bain de bouche « rose » (pédiatrique):

Bain de bouche « bicarbonate » :

Bain de bouche Caphosol® :

Aucun :

Combien de bains de bouche faisiez-vous par jour (tous bains de bouche confondus) :

Moins de 3  entre 4 et 6  plus de 6

L'utilisation du Caphosol® vous a paru :

Très facile  Facile  Difficile  Très difficile

Très pratique  Pratique  Peu pratique  Pas Pratique

Commentaires :

.....  
.....

**Annexe 6** : Questionnaire médecin/ soignant

Un support papier donné aux patients, avec des explications sur la mucite et les soins de bouche vous semble :

Inutile  Moyennement utile  Utile  Très utile

D'après votre expérience, l'ajout du Caphosol<sup>®</sup> aux bains de bouche « standards » :

- diminue nettement la durée de la mucite

Pas du tout d'accord  Moyennement d'accord  Parfaitement d'accord

- diminue la sévérité de la mucite

Pas du tout d'accord  Moyennement d'accord  Parfaitement d'accord

- diminue le risque de développer une mucite

Pas du tout d'accord  Moyennement d'accord  Parfaitement d'accord

L'utilisation du Caphosol<sup>®</sup> vous paraît elle :

Très facile  Facile  Difficile  Très difficile

Très pratique  Pratique  Peu pratique  Pas Pratique

Commentaires :

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Annexe 7** : Cas clinique, Prise en charge de la mucite buccale chez une patiente hospitalisée en hématologie

Madame Y, née le 15.10.53, est hospitalisée pour réalisation d'une autogreffe de CSH en traitement de consolidation d'un myélome multiple.

**Le 16.07.11** : conditionnement d'autogreffe par Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>, soit 380 mg

**Le 18.07.11** : réinfusion du greffon de cellules souches autologues

*Stratégie de prise en charge de la mucite buccale*

**Le 17.07.11**, prescription de bains de bouche « pédiatrique » ; interrompue le 18.07.11

**Le 18.07.11**, prescription de bains de bouche Caphosol<sup>®</sup>, jusqu'à 6 fois par jour.

**Le 22.07.11**, apparition des premiers symptômes de la mucite buccale

- Prescription de bains de bouche à la Fungizone<sup>®</sup> 10%, 3 fois par jour
- Instauration d'injection d'Aciclovir 500 mg IV, 3 fois par jour (*sérologie HSV négative*)
- Instauration de nutrition parentérale, Olimel<sup>®</sup> N7 avec électrolytes 1 litre par jour avec ajout d'un flacon de Cernevit<sup>®</sup> et d'un flacon de Decan<sup>®</sup> dans la poche. La patiente ne se soufre pas de nausées, ni de vomissements.

**Le 28.07.11**, la douleur devient difficile à supporter (EVA à 7) ; la mucite buccale est évaluée grade 3 selon l'échelle OMS

Prescription d'Acupan<sup>®</sup> au pousse seringue électrique (PSE) à 120 mg/jour

**Le 30.07.11**, amélioration des symptômes

Arrêt du PSE d'Acupan<sup>®</sup>

Arrêt des bains de bouche Caphosol<sup>®</sup>, relais par bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 %

Arrêt des injections d'aciclovir IV

**Le 01.08.11**, arrêt de la nutrition parentérale

La patiente dit avoir fait 5 à 6 bains de bouche par jour, « autant que possible ».

La patiente sort du service le 04.08.11

## **SERMENT DES APOTHICAIRES**





# Serment des Apothicairez

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**Caroline VINCENT**

**Etude observationnelle de la prise en charge de la mucite buccale chimio-induite en unités de soins d'hématologie au CHU de Grenoble**

---

**Résumé**

Introduction : La mucite buccale est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques par chimiothérapie ou radiothérapie. A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus validé de prise en charge en préventif ou en curatif.

Objectif : Réaliser un état des lieux de la prise en charge de la mucite chimio-induite

Matériel et méthode : Etude observationnelle, prospective au sein des 2 services d'hématologie adulte du CHU de Grenoble. Les patients inclus sont traités par chimiothérapie +/- radiothérapie fortement mucitogène. Les critères d'évaluation sont les suivants : incidence et sévérité de la mucite (tous grades confondus selon l'échelle OMS), durée de la mucite, répercussions sur la qualité de vie du patient (douleur, dénutrition), observance des patients vis-à-vis des différents bains de bouche et ressenti des patients ainsi que celui des soignants et médecins par rapport à la prise en charge de la mucite buccale.

Résultats : Parmi les 29 patients inclus, 7 n'ont pas développé de mucite buccale, 8 ont développé une mucite légère à modérée et 14 une mucite buccale sévère. Tous ont bénéficié d'un traitement préventif et/ou curatif de la mucite mais nous avons mis en évidence une hétérogénéité importante des pratiques de prise en charge. Ces dernières sont en effet très variables en termes de types de bains de bouche utilisés, de fréquence et de séquence d'administration (utilisation de bains de bouche seuls, en association ou en relais).

Discussion : Après l'analyse des résultats, il ne semble pas y avoir de corrélation entre le type de pathologie traitée, le traitement cytotoxique utilisé et les modalités de prise en charge de la mucite.

Conclusion : Bien que les résultats soient très disparates, ils vont nous permettre de faire évoluer les pratiques, en validant des propositions de protocoles de prise en charge au sein d'un groupe de travail multidisciplinaire. Une nouvelle étude pourra alors être réalisée afin d'évaluer l'efficacité de ces protocoles.

---

**Mots clés** : Mucite, chimiothérapie, hématologie, bains de bouche

---

**Jury :**

Monsieur le Professeur Jean CALOP (Président du jury)  
Monsieur le Professeur Jean-Yves CAHN  
Monsieur le Professeur Samuel LIMAT  
Madame le Docteur Isabelle FEDERSPIEL (Directrice de thèse)  
Madame le Docteur Chrystelle REY

---

**Date de soutenance** : Vendredi 21 octobre 2011

---

**Adresse de l'auteur** : 36, Rue Bizanet – 38000 Grenoble