

Numéro spécial EBMT 2010

Le dernier congrès de la Société Européenne de Greffe de Moelle Osseuse - EBMT 2010 - vient de se dérouler à Vienne en Autriche. La mucite buccale y a fait l'objet de nombreuses communications à l'attention des médecins ou du personnel infirmier.

Les résultats de 3 études confirmant l'intérêt de Caphosol® en prévention de la mucite buccale chez des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont été présentés.

EUSA Pharma a décidé de s'impliquer fortement dans l'aide à la prise en charge de la mucite buccale en signant un partenariat avec l'EBMT Nursing Group. Premier projet issu de ce partenariat, le lancement d'un site internet dédié à la mucite buccale (MouthsMadeGood.com) a été annoncé par Erik Aerts, Président de l'EBMT-NG lors de l'ouverture des sessions infirmières.

Un autre événement s'est déroulé durant l'EBMT : le 'Caphosol Scientific Meeting' a rassemblé 85 hématologues et infirmiers(ères) venant de tous les pays d'Europe pour faire le point sur la prise en charge de la mucite chez les patients recevant une greffe de CSH et sur leur expérience avec Caphosol.

Cette Lettre Caphosol vous présente les faits marquants autour de la mucite buccale présentés lors de ce congrès.

Un traitement prometteur dans la prévention des mucites buccales...

Le Dr Rzepecki et ses collaborateurs (Varsovie, Pol) ont étudié l'impact de Caphosol sur l'incidence, la sévérité et la durée de la mucite buccale chez 23 patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

3 patients ont reçu une allogreffe précédée d'un conditionnement composé de fludarabine 150mg/m² et de melphalan 140mg/m². Les 20 autres patients ont reçu une autogreffe avec un conditionnement BEAM (n=17) ou melphalan (n=3). Caphosol était initié le jour précédant le début du conditionnement et administré 4 fois par jour jusqu'à la fin de l'hospitalisation.

Les résultats ont été comparés à un groupe contrôle identique composé de patients n'ayant pas reçu Caphosol.

Comparée au groupe contrôle, l'administration de Caphosol était associée à une réduction significative de :

- L'incidence de mucite de grade II-IV (échelle OMS) (0% vs 50%, p<0,001)

- La durée de la mucite (4/5 jours vs 10/12 jours, p<0,001)
- La durée de la prise de morphine (0-3 jours vs 0-22 jours, p<0,001)
- La durée de la prise d'antibiotiques (0-7 jours vs 7-20 jours, p=0,002)

Ces différences ont été observées quel que soit le type de greffes, autologues ou allogéniques.

Aucun effet indésirable n'a été observé.

Les auteurs concluent :

« Caphosol est un traitement prometteur dans la prévention des mucites buccales chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques précédée d'une chimiothérapie à haute dose ».

[P. Rzepecki et al. P465]*

Quelque chose qui marche...

L'équipe du Dr Mourao (Lisboa, Port) rapporte les résultats d'une étude dont l'objectif était d'estimer l'efficacité de Caphosol en prévention de la mucite buccale chez des patients recevant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Tous les patients ont reçu le protocole de conditionnement BEAM. De février à septembre 2009, 10 patients ont reçu Caphosol de 4 à 10 fois par jour en fonction des symptômes. Les résultats ont été comparés à des données historiques chez des patients similaires mais n'ayant pas reçu Caphosol.

Comparés au groupe contrôle, les patients ayant reçu Caphosol ont moins souffert de mucite, ont eu moins de douleur et ont eu

moins recours à la morphine. Aucun patient n'a eu besoin de sonde gastrique alors que leur utilisation dans le groupe contrôle était en moyenne de 5,4 jours.

Les auteurs concluent sur l'efficacité de Caphosol dans la réduction de l'incidence et de la sévérité de la mucite buccale chez les patients recevant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

[E. Mourao et al. P1188]*

Des résultats prometteurs

Le Dr Ilemova (Prague, CZ) rapporte son expérience avec Caphosol chez 20 patients recevant une autogreffe de CSH. Caphosol était administré en début d'aplasie (NDLR : les recommandations sont de débuter l'utilisation de Capho-

sol dès le début du conditionnement).

La majorité des mucites constatées étaient de grade ≤ II. Trois patients ont souffert de mucite de grade III-IV. Quatre patients ont reçu de la morphine et 6 une nutrition parentérale. 6 patients se sont déclarés satisfaits à très satisfaits, 2 n'étaient pas satisfaits du trai-

tement avec Caphosol.

Les auteurs concluent sur la bonne tolérance de Caphosol et sur les résultats prometteurs demandant à être confirmés sur une plus large cohorte. [Ilemova V et al. P1194]*



Comment mettre en place un protocole de prise en charge de la mucite dans un service de greffe

Les complications buccales rencontrées au décours d'une greffe de CSH sont multiples et affectent la qualité de vie des patients. Les coûts associés à leur prise en charge sont importants. Il existe maintenant des recommandations pour la prise en charge de ce type d'évènement, axées en particulier sur la prévention et le traitement de la mucite buccale. La mise en place de ces recommandations dans les services de greffe peut s'avérer être une tâche ardue. Il est donc important d'identifier les différents freins et difficultés et de mettre en place une stratégie adaptée pour s'assurer du succès du projet.

A cette fin, les équipes des hôpitaux de Lei-

den et d'Utrecht (NL) en mettant en place une approche par étapes. La première d'entre elles a été d'identifier les freins à la mise en place d'un protocole de prise en charge de la mucite. Quatre obstacles ont pu être identifiés :

- Une évaluation inconstante de la cavité buccale des patients
- L'absence d'outils d'aide au diagnostic
- Un attachement fort aux pratiques établies (frein au changement)
- Une absence de collaboration interdisciplinaire

Fortes de ces conclusions, la deuxième étape a consisté en la création d'un groupe de travail incluant des infirmières, un hématologue et un dentiste puis en la formation de ces derniers (facteurs de risque, diagnostic, recommandations,...). Ce groupe a ensuite établi le nouveau protocole et développé le matériel de formation pour le personnel soignant. Une formation continue a ainsi été mise en place ainsi que des outils d'aide au diagnostic et de suivi des patients. Cette mise en place s'est effectuée graduellement. Enfin, suivi et évaluation pour identifier les problèmes rencontrés ont été réalisés régulièrement.

En conclusion, la mise en place d'un protocole de prise en charge de la mucite buccale est un processus dynamique et complexe demandant du temps et une approche structurée bien définie. Un suivi et une adaptation constants sont deux éléments indispensables. L'efficacité des efforts mis en place fera l'objet d'une évaluation future dans le but d'établir des recommandations pour réduire l'incidence de la mucite buccale. [J Schilstra et al. P1174]*



La mucite buccale, une complication douloureuse et fréquente chez les patients greffés.

L'incidence et les caractéristiques de la mucite buccale ont été rapportées dans de nombreuses communications durant ce congrès. Voici les plus significatives d'entre elles.

Principale source de douleur

La mucite buccale représente une source de douleur importante pour les patients. C'est ce que confirme Tendias (Rome, IT) dont l'équipe a suivi de manière quotidienne et systématique 27 patients recevant une greffe de CSH (auto ou allo). Les douleurs buccales représentent la première plainte des patients (45% des épisodes de douleurs rapportés). [Tendias A et al. P1195]*

Des mucites plus sévères et tardives pour l'allogreffe

Le Dr Chou (Ottawa, CA) a étudié la cinétique d'apparition de la mucite buccale chez des patients recevant soit une autogreffe (n=39), soit une allogreffe (n=17). La mucite est plus sévère ($p<0,05$) et apparaît plus tard lors d'une allogreffe que pour une autogreffe. Alors que la sortie d'aplasie coïncide avec la disparition de la mucite lors d'une autogreffe, celle-ci est plus tardive dans le cas de l'allogreffe (NB: les patients recevaient une prophylaxie de

la GvH post-greffe avec du méthotrexate). [Chou A et al. P471]*

Autogreffe

Les travaux de plusieurs équipes confirment l'incidence importante de mucites souvent sévères associées aux différents protocoles de conditionnement.

L'équipe du Dr Salvadori (Trévise, IT) a évalué l'incidence de la mucite buccale en conduisant une étude prospective chez 99 patients recevant une autogreffe de CSH. Le conditionnement incluait soit du melphalan, soit les protocoles BEAM ou BAVC. Au total 48,5% des patients ont souffert de mucite, de grades OMS III-IV pour 43,8% des cas. Une nutrition parentérale a été nécessaire chez 62% des patients ainsi que le recours aux morphiniques pour 54% d'entre eux. [Salvadori U et al. P1283]*

Le Dr Fernandes-Aviles (Barcelone, ES) rapporte une incidence de 41% de mucites buccales de grade II-IV chez les patients (n=45) recevant le protocole BEAM contre 5% ($p=0,005$) chez des patients dont le conditionnement consistait en du melphalan. [Fernandes-Aviles F et al. P1275]*

Une incidence de 100% de mucites buccales est rapportée par l'équipe du

Dr Scalzully (San Giovanni IT). Les patients (n=20) avaient reçu un conditionnement de type BEAM / TEAM / FEAM ou mitoxantone + melphalan. L'incidence de mucites sévères (grade III-IV) était de 30%. [Scalzully PR et al. P1355]*

Les protocoles BUMEL et MEL200 sont aussi associés à une incidence importante de mucite buccale. Le Dr Aguita-Arance (Jaén, ES) rapporte que celle-ci représente l'évènement indésirable le plus important pour 31% des patients recevant l'un de ces deux protocoles. [Aguita-Arance M et al. P581]*

L'incidence de mucites est de 48,3% chez les patients pédiatriques et de 59,1% chez l'adulte recevant un même conditionnement (BuMel) avant une autogreffe dans le traitement du sarcome d'Ewing. [Abate ME et al. R1301]*



Mucites plus sévères avec une ICT

L'incidence et la sévérité de la mucite buccale sont significativement plus élevées lorsque le conditionnement myéloablatif avant une allogreffe inclut une irradiation corporelle totale (12 Gy, hyperfractionnée). C'est ce que démontre le Dr Parma à partir de données rétrospectives chez 83 patients. Le grade OMS médian chez les patients recevant une ICT était de 3,5 contre 2,5 chez les patients sans ICT. [Parma C et al. R1285]*

Mucite et risque infectieux majeur

Le Dr Facchini (Barcelone, ES) a analysé les facteurs de risque de développement d'une neutropénie fébrile et plus particulièrement d'une infection bactérienne sévère à partir de données provenant de 195 patients recevant une allogreffe précédée d'un conditionnement réduit. 72% des patients ont souffert de neutropénie fébrile et 14% d'infections bactériennes sévères (infections à Staph. Coag Neg, infect. urinaires et pneumonies exclues). Cette



et al. P459]*

analyse fait apparaître que la mucite buccale ou une diarrhée de grade 2-3 sont des facteurs de risques d'apparition de neutropénie fébrile et d'infection bactérienne sévère précoces (p=0,03). [Facchini L et al. P778]*

Conditionnement réduit

45 patients consécutifs ont reçu un conditionnement réduit (fludarabine 25mg/m²/j de j-6 à j-2 ; melphalan 70mg/m² à j-1). L'incidence de mucites buccales (grade OMS II) était de 20%. [Yañes L et al. R1304]*

Lymphome non-hodgkinien

Le Dr Koeningsmann (AL) a mené une étude de phase II chez des patients

souffrant d'un lymphome non-hodgkinien agressif ou en rechute. Le protocole de traitement incluait une chimiothérapie à haute dose (R)-TEC (treosulfan haute dose, etoposide, carboplatine + rituximab si LNH à cellules B). 61% des patients ont souffert de mucite. [Koeningsmann M et al. P833]*

Poids et surface corporelle

Le Dr Volkurka (Pilsen, CZ) a mené une étude rétrospective sur 38 patients souffrant de LAM et ayant reçu une allogreffe de CSH. Tous les patients ont reçu le même traitement de conditionnement : melphalan (140 mg/m²) + fludarabine (120 mg/m²). L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact du poids corporel sur l'efficacité et la toxicité du melphalan (dose calculée en fonction de la surface corporelle), selon que les patients avaient reçu plus ou moins de 3,4 mg/kg de melphalan. Aucune différence n'a été constatée sur les critères d'efficacité. Par contre, chez les patients de même surface corporelle mais avec un poids inférieur (ayant donc reçu une dose de melphalan supérieure à 3,4 mg/kg), l'incidence de mucites buccales sévères de grade III et IV était significativement plus importante que chez ceux avec un poids plus élevé (48% vs 24%, p=0,05). [Volkurka S

Effet de la glutamine

L'administration IV de glutamine chez des patients recevant une greffe de CSH pourrait réduire la perte protéinique et le stress oxydatif et donc prévenir les dommages au niveau des muqueuses digestives. L'étude prospective, randomisée en double aveugle menée par le Dr Uderzo (Monza, IT) chez 118 patients pédiatriques a montré que l'ajout de glutamine dans la solution de nutrition parentérale n'apportait aucun bénéfice aussi bien sur l'incidence et la sévérité de la mucite buccale que sur les résultats cliniques. [Uderzo C et al. O125]*

Prévention de la mucite buccale

A Svanberg (Upsala, SU) a présenté lors

de la session poster infirmier les résultats d'une étude prospective étudiant l'association entre la cryothérapie et une solution lipidique buccale bioadhésive (episil) chez 12 patients recevant une autogreffe de CSH. L'incidence de la mucite, ainsi que la douleur, le recours à une nutrition parentérale étaient réduits par rapport au groupe n'ayant bénéficié que de la cryothérapie. [Svanberg A. P1185]*

Le Dr Milone (Catania, It) a comparé 40 patients ayant bénéficié d'une autogreffe de CSH et traités avec de la palifermine en prophylaxie de la mucite buccale avec 150 patients n'en ayant pas reçu. L'utilisation de la palifermine était associée à une réduction significative de l'utilisation de morphine, du recours à une nutrition parentérale, des épisodes fébriles et de la durée d'hospitalisation. Par contre, il n'a pas été démontré de réduction de l'incidence de la mucite buccale. Les auteurs soulignent que les effets indésirables associés à la palifermine (rash épithélial et œdème) ont rendu difficile le diagnostic de mucite. [Milone et al. P767]*

Mucite et GvH liées?

C'est ce que montre le Dr Hanajiri en liant l'absence d'alimentation des patients à une incidence accrue de GvH. La mucite fait partie des causes (avec les nausées, vomissements et diarrhées) de la non-alimentation de ces patients. [Hanajiri R et al. P552]*

* BMT 2010;45:Supp 2



La mucite, ce n'est plus une fatalité
Premier site international sur la mucite buccale,
maintenant en français

mouths made good.com



- Solution sursaturée de calcium et de phosphate
- Conçue pour aider à préserver l'intégrité de la cavité buccale
- Diffusion dans les espaces inter-cellulaires de l'épithélium
- pH physiologique
- Une présentation favorisant l'observance du patient :
 - Un conditionnement en unidoses
 - Une intégration très facile dans le protocole thérapeutique
 - Très peu de manipulation par le personnel soignant ou le patient.
 - Un goût neutre et sans alcool
- Une posologie flexible adaptée aux symptômes :
 - Il est recommandé de commencer la prise de Caphosol dès le début du traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie ou du conditionnement de greffe.
 - La posologie habituelle de Caphosol est de 4 à 10 bains de bouche par jour, en fonction des symptômes. Caphosol est à utiliser pour la durée du traitement ou selon les instructions du médecin. Pour plus de détails, se référer au tableau ci-après.



Stades*	Symptômes* (pouvant également être apparus lors d'une cure précédente)	Nbre de soins conseillé par jour
Prévention (Grade 0)	Pas de mucite	4
Grade 1	Erythème, sensation désagréable (douleur)	4 à 6
Grade 2	Erythème, ulcères, alimentation solide possible	
Grade 3	Ulcères, alimentation liquide uniquement possible	6 à 10
Grade 4	Alimentation orale impossible, alimentation par sonde	

* Echelle OMS - Adapté de WHO 1979

Notice d'information Caphosol

Conditionnement. Une boîte contient 1 x 30 ou 4 x 30 doses de traitement. 1 dose de traitement = 2 récipients unidoses de 15 ml chacun, mélangés ensemble. **Forme pharmaceutique.** Solution pour bain de bouche. Solution aqueuse. Caphosol® est une préparation composée de deux solutions aqueuses sous conditionnements séparés, une solution de phosphate (Caphosol A) et une solution de calcium (Caphosol B). Lorsque les deux solutions sont mélangées à volume égal, elles forment une solution sursaturée à la fois en ions calcium et en ions phosphate. **Ingrédients.** 0,032 d'hydrogénophosphate de sodium, 0,009 de dihydrogénophosphate de sodium, 0,052 de chlorure de calcium, 0,569 de chlorure de sodium, eau purifiée qs (% m/m). **Actions.** Caphosol® est une solution électrolytique conçue pour hydrater, lubrifier et nettoyer la cavité buccale, y compris les muqueuses de la bouche, de la langue et de l'oropharynx. **Indications.** Sécheresse de la bouche et de l'oropharynx (hyposalivation, xérostomie), quelles qu'en soient la cause et la durée, temporaire ou permanente. Caphosol® est notamment indiqué comme adjuvant aux traitements standards d'hygiène buccale pour la prévention et le traitement de la mucite causée par une radiothérapie ou une chimiothérapie à haute dose. Le soulagement de la sécheresse de la muqueuse buccale dans ces conditions est associé à une diminution de la douleur. **Mode d'administration.** (1) Mélanger 1 récipient unidosé bleu (Caphosol A) et 1 récipient unidosé transparent (Caphosol B) dans un verre propre. (2) Rincer la bouche soigneusement pendant 1 minute avec la moitié de la solution et recracher. (3) Répéter avec le reste de la solution et recracher. Utiliser immédiatement après avoir mélangé les deux récipients unidoses. **Posologie.** 4 à 10 bains de bouche par jour. Utiliser pour la durée du traitement ou selon les instructions du médecin. **Interaction avec d'autres traitements.** Il n'y a pas d'interaction connue avec d'autres médicaments ou produits. **Précautions particulières d'emploi.** Évitez de manger ou boire pendant au moins 15 minutes après utilisation. Ne pas utiliser le récipient unidosé s'il n'est plus scellé ou s'il présente des signes de fuite ou de dommage. Contient du sodium (71 mg par dose de traitement de 30 ml). Les patients suivant un régime alimentaire pauvre en sodium doivent consulter leur médecin avant utilisation. Tenir hors de la portée des enfants. Ne pas congeler. Aucun effet indésirable n'est attendu si Caphosol® est avalé accidentellement.

