

COMMENT JE TRAITE...

la mucite bucco-pharyngée lors d'une radiothérapie cervico-faciale

P. PIRET (1), J.M. DENEUBOURG (2)

RÉSUMÉ : La mucite bucco-pharyngée constitue l'effet secondaire aigu majeur d'une radiothérapie cervico-faciale. Elle est plus marquée en cas de fractionnement accéléré ou de chimiothérapie concomitante et peut conduire à une interruption ou un arrêt du traitement préjudiciables à son résultat. Il n'existe pas, actuellement, de protocole standard codifié. Les mesures préventives et thérapeutiques se fondent sur les mécanismes pathogéniques impliqués : atteinte radique des cellules prolifératives de la couche basale de la muqueuse, réaction inflammatoire surajoutée, perte de l'effet protecteur de la salive et colonisation microbienne de la cavité buccale. Un programme strict d'hygiène locale et générale est recommandé de même que la prescription d'antalgiques est souvent requise. Protégeant les glandes salivaires, l'amifostine exerce indirectement une influence bénéfique. Les facteurs de croissance de type GM-CSF et G-CSF favorisent la cicatrisation par stimulation cellulaire. Le rôle de barrière du sucralfate est confirmé. Par son bon effet anti-inflammatoire local, son innocuité et son faible coût, l'extrait de camomille possède une place établie. La supériorité de la polyvidone iodée sur la chlorhexidine est largement démontrée en ce qui concerne l'action antiseptique et la tolérance. Une association de polymyxine E, de tobramycine et d'amphotéricine B en pastilles a montré son pouvoir de décontamination microbienne sélective.

ORAL RADIOMUCOSITIS

SUMMARY : Oral mucositis is the major acute effect of head and neck radiotherapy. According to the degree, irradiation may be compromised in dose and overall time with consequences on outcome. Up to now there is no standard accepted protocol. A strict program of local and general hygiene is mandatory. Analgesics are often required. Amifostine acts as a protector of salivary glands. GM-CSF and G-CSF stimulate proliferation of mucosal basal cells. Sucralfate plays a barrier role. Camomile plant extract is anti-inflammatory, well tolerated and cheap. Povidone-iodine is better than chlorhexidine as an antiseptic agent. PTA lozenges with polymyxin E, tobramycin and amphotericin B showed a marked power of selective microbial decontamination.

KEYWORDS : *Oral mucositis - Head and Neck radiotherapy - G-CSF - Povidone-Iodine - Camomile plant*

INTRODUCTION

La radiothérapie est largement utilisée dans le traitement des cancers cervico-faciaux, en particulier de la cavité buccale et de l'oropharynx où elle montre une réelle efficacité, à titre exclusif ou en complément à la chirurgie.

Au cours de la dernière décennie, ses indications se sont étendues dans le cadre du concept de préservation d'organe. Ses modalités d'application se sont diversifiées afin d'accroître ses effets, d'une part en modifiant le fractionnement de la dose (radiothérapie hyperfractionnée accélérée), d'autre part en lui associant une chimiothérapie antimétabolique concomitante.

IMPORTANCE DE LA RADIO-MUCITE

La mucite bucco-pharyngée constitue l'effet secondaire majeur et le plus généralisé d'une radiothérapie cervico-faciale. Son intensité et sa durée augmentent en cas d'irradiation hyperfractionnée accélérée. Le recours à une chimiothérapie concomitante aggrave également la sévérité des réactions muqueuses (1). Cette

manifestation aiguë a des répercussions importantes : douleurs, odynodysphagie et dysgueusie engendrant une déshydratation et une dénutrition, affectant ainsi la qualité de vie. Une mucite sévère prédispose à une infection locale ou même parfois générale (2).

La tolérance au traitement s'en trouve amoindrie avec le risque d'une interruption momentanée, à l'origine d'une repopulation tumorale. De manière plus délétère encore, il peut s'ensuivre un abandon du traitement par décision du patient ou un arrêt définitif médicalement motivé, nécessitant des mesures intensives de support. Dans ce cas, le traitement n'aura pas été administré tel que prévu en dose, ni en intensité. Le contrôle local risque d'être compromis avec une influence négative sur le résultat thérapeutique (3).

DÉCOURS CLINIQUE

Lors d'une irradiation exclusive délivrée sur le mode conventionnel (2 Grays par jour à raison de 5 séances par semaine jusqu'à une dose totale de 60 à 70 Grays), un érythème avec sensation de brûlure apparaît au cours de la deuxième semaine du traitement. Il est suivi d'un exsudat fibrineux punctiforme dont les dépôts blanchâtres s'élargissent progressivement en pseudo-membranes, d'abord isolées (fig. 1) puis confluentes (fig. 2). Le voile du palais, la muqueuse jugale, la face ventrale de la langue et le plancher buccal sont atteints préférentiellement.

Cette évolution de plus en plus douloureuse culmine vers la quatrième semaine. L'alimentation solide puis liquide devient difficile, elle peut même être impossible. Dans les cas les plus

(1) Résident-Spécialiste.

(2) Chargé de Cours ULg, Chef de Service, Service de Radiothérapie-Oncologie, CHU Sart Tilman, Liège.

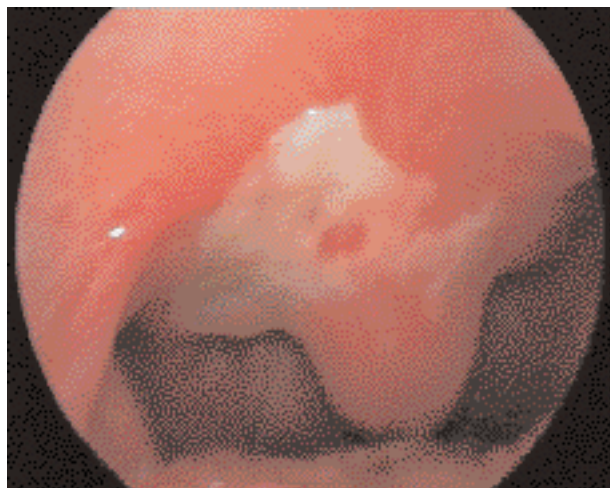


Fig. 1. Mucite en plaques

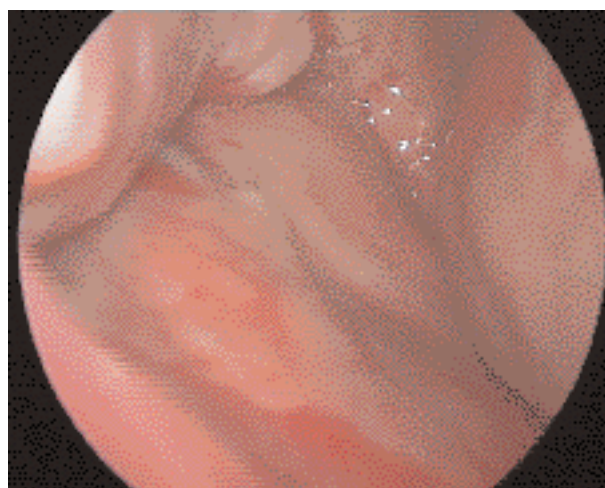


Fig. 2. Mucite confluyente

graves, les lésions muqueuses prennent la forme d'ulcérations, de nécroses ou d'hémorragies. Ces manifestations restent toutefois exceptionnelles en ce qui concerne la radiothérapie exclusive conventionnelle. La cicatrisation débute généralement en fin de traitement et est complète endéans les 3 semaines pour plus de 90 % des patients (2).

En cas de fractionnement alternatif (par exemple 3 séances quotidiennes de 1,5 Grays administrées sur 12 jours comme dans le schéma CHART (4)), la plupart des malades présentent une toxicité sévère plus fréquente (de 25 % à 44 %, de 60 % à 90 % selon les séries). Les manifestations sont plus précoces et durent plus longtemps (1, 3).

Une chimiothérapie concomitante (5-fluorouracile, dérivés du platine, bléomycine, taxanes, étoposide, mitomycine,...) ajoute ses effets secondaires propres à son action de sensibilisation aux radiations. Le degré de mucite en est fortement accru et son incidence passe de 39 % à 71 % (3).

En ce qui concerne la curiethérapie interstitielle, les réactions muqueuses s'observent en moyenne 8 jours après l'implantation, sont maximales après 15 jours et disparaissent endéans quelques semaines (2).

EVALUATION

L'importance de la mucite est le plus souvent quantifiée en fonction de la classification de l'OMS. L'échelle du NCI (5) et celle du DAHANCA / EORTC (6) sont également utilisées. Selon le cas, seuls des critères objectifs sont considérés : énanthème, plaques pseudo-

membraneuses isolées ou confluentes, présence d'ulcérations. Pour un même grade de toxicité, ces éléments objectifs peuvent aussi être combinés à des critères subjectifs (sensation douloureuse, alimentation solide ou liquide, dysphagie totale (2)). Aux fins d'une étude personnelle, une classification propre a été élaborée, dissociant les signes cliniques des symptômes, compte tenu de discordances observées quant à leur sévérité respective. Un score d'intolérance global plus précis peut ainsi être calculé (tableau I) (7).

TABLEAU I. EVALUATION DE L'INTOLÉRANCE MUQUEUSE

<i>A. Critères objectifs</i>	
Grade 0 :	pas de réaction muqueuse
Grade 1 :	congestion muqueuse - énanthème
Grade 2 :	mucite punctiforme - rares dépôts fibrineux
Grade 3 :	dépôts fibrineux restant isolés
Grade 4 :	confluence des dépôts fibrineux
Grade 5 :	ulcérations-hémorragies-nécroses
<i>B. Critères subjectifs</i>	
Grade 0 :	pas de plaintes
Grade 1 :	légère difficulté d'avaler-alimentation normale possible
Grade 2 :	dysphagie modérée-aliments hâchés ou moulus
Grade 3 :	dysphagie sévère-alimentation liquide seule
Grade 4 :	dysphagie marquée aux liquides
Grade 5 :	dysphagie totale-alimentation entérale/parentérale
<i>C. Score d'intolérance (C = A + B)</i>	
Intolérance mineure :	C < 3
Intolérance modérée :	3 ≤ C ≤ 5
Intolérance majeure :	C > 5

PATHOGÉNIE

La pathogénie de la mucite bucco-pharyngée n'est pas complètement élucidée mais paraît bien impliquer des mécanismes directs et indirects.

La muqueuse normale est en état de constant renouvellement. Les cellules superficielles sont éliminées et remplacées par des cellules ayant proliféré à partir de la couche basale. La durée du turn-over varie de 5 à 14 jours (8).

Les radiations provoquent une mort mitotique et/ou apoptotique empêchant le renouvellement épithélial. La muqueuse s'amincit et des ulcérations apparaissent. Un exsudat fibrineux recouvre les zones dénudées, formant des pseudo-membranes (9).

Parmi les effets indirects, on distingue une phase initiale de nature inflammatoire avec libération de médiateurs (radicaux libres et cytokines tels l'interleukine 1 β et le TNF α (2)).

L'effet protecteur habituel de la salive est altéré par la réduction de sa production et l'augmentation de sa viscosité. L'acidification, la diminution des immunoglobulines A, du lysozyme, de l'activité sialoperoxydasique et de la teneur en facteur de croissance épidermique (EGF) jouent également un rôle (10).

A l'état normal, une flore variée d'origine bactérienne, mycotique et virale colonise la cavité buccale. Elle peut constituer une source importante d'infection locale en cas de modification du milieu et d'atteinte de la barrière muqueuse. La libération secondaire d'endotoxines renforce les phénomènes inflammatoires. La présence d'une tumeur surinfectée et une neutropénie chimio-induite constituent des circonstances aggravantes (11).

TRAITEMENT

L'action directe sur les cellules basales, les réactions inflammatoires, les modifications salivaires et les phénomènes infectieux constituent autant de cibles potentielles des mesures préventives et curatives (tableau II).

HYGIÈNE

Un programme strict d'hygiène locale appliqué à titre prophylactique réduit l'incidence de la radiomucite. Les rinçages à l'eau pure, au liquide physiologique ou avec une solution de bicarbonate de soude exercent un effet mécanique bénéfique et diminuent la colonisation microbienne par dilution. Des instructions précises seront données quant aux soins dentaires (utilisation d'une brosse souple, pratique d'irri-

TABLEAU II : PRISE EN CHARGE DE LA MUCITE BUCCO-PHARYNGÉE RADIO-INDUITE

Hygiène	Locale Générale
Antalgie	
Protection cellulaire	Amifostine Glutamine Transforming growth factor β 3
Stimulation cellulaire	Facteurs de croissance hématopoïétiques (GM-CSF / G-CSF) Facteur de croissance kératinocytaire (KGF) Prostaglandines E1 et E2 β -Carotène Nitrate d'argent Laser hélium-néon
Rôle de barrière	Sucralfate Alginate de sodium
Effet anti-inflammatoire	Corticoïdes Anti-inflammatoires non stéroïdiens Benzydamine Immunoglobulines humaines Extrait de Camomille Azélastine
Action anti-microbienne	Antiseptiques Eau oxygénée Chlorhexidine Polyvidone iodée Antibiotiques Polymixine E + Tobramycine + Amphotéricine B Iséganan Antiviraux Acyclovir

gations, port de prothèses déconseillé). Tabac, boissons alcoolisées et acides, mets épicés sont à éviter. Condition d'une cicatrisation optimale et du maintien d'un état immunitaire satisfaisant, un apport nutritionnel correct nécessitera les conseils diététiques adéquats (12, 13).

ANTALGIE

Une prescription d'anti-douleurs adaptée aux plaintes du patient est requise et le recours aux morphiniques souvent indiqué. Les anesthésiques locaux telle la lidocaïne (Xylocaïne® visqueuse à 2%) aident à la déglutition mais comportent un risque de fausse route (3).

PROTECTION CELLULAIRE

Plusieurs agents peuvent être administrés dans le but de prévenir ou d'atténuer l'effet direct des radiations au niveau cellulaire.

L'amifostine (Ethyol®) est un thiophosphate organique injecté sous forme d'une prodrogue qui est déphosphorylée en son métabolite actif par la phosphatase alcaline. Le thiol libre exerce une action anti-radicalaire sélective au niveau des tissus normaux par rapport aux tissus néoplasiques en raison d'une différence de concentration enzymatique. Les glandes salivaires bénéficient particulièrement de cette radioprotection par leur propriété de captation préférentielle de ce composé et leur haute teneur en phosphatase alcaline. Atténuant l'hyposialie, l'amifostine agit favorablement sur les réactions muqueuses. Par contre, son effet protecteur direct sur les cellules basales en prolifération reste débattu et plusieurs essais randomisés concluent contradictoirement. Un taux élevé d'effets secondaires (nausées, vomissements, hypotension et hypocalcémie) est responsable d'une mauvaise compliance allant jusqu'à l'abandon du traitement. Le coût élevé de cette molécule doit également être pris en considération (3, 14).

La glutamine joue un rôle dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale en cas de radiothérapie. En bains de bouche répétés, cet acide aminé non essentiel a été signalé comme susceptible de réduire la mucite bucco-pharyngée tant en incidence, qu'en sévérité et en durée. Par contre, la voie orale ou parentérale ne se révèle pas efficace (15).

Le TGF β 3 (transforming growth factor) inhibe la prolifération cellulaire par arrêt en phase G1, période du cycle mitotique relativement radiorésistante. Des études en cours visent à exploiter cette propriété en vue d'une protection sélective (16).

STIMULATION CELLULAIRE

Certains traitements font prévaloir la régénération des cellules muqueuses sur leur dépopulation, favorisant ainsi la cicatrisation.

Les facteurs de croissance hématopoïétiques ont été assez largement testés à titre préventif et curatif, tant en usage local qu'en administration systémique.

Le molgramostim (GM-CSF) a la propriété de stimuler la lignée granulocytaire ainsi que les macrophages, les fibroblastes et les kératinocytes. En bains de bouche, ce facteur peut diminuer la sévérité et la durée de la mucite (17, 18).

Par voie générale, son action est plus rarement retrouvée, probablement du fait d'une moindre accumulation muqueuse (10).

Le filgastrim (Neupogen®) et le lenogastrim (Granocyte®) exercent également un effet régénérateur. Au cours d'une radiothérapie hyperfractionnée, une réduction de 66% du nombre d'interruptions de traitement est observée après injection de G-CSF à la dose moyenne de 4 microgrammes par kg/jour (9).

Dans une étude pilote, nous avons montré l'influence bénéfique de G-CSF sur les réactions aiguës bucco-pharyngées. 21 patients ayant reçu 3 microgrammes par kg/jour de filgastrim durant 6 jours dès la dernière séance d'irradiation ont été comparés à 68 témoins, les deux séries recevant par ailleurs les mêmes mesures de support. L'évaluation a été effectuée selon les critères définis plus haut (tableau I). 33 % des patients du groupe traité ont présenté une mucite modérée à sévère contre 75 % des témoins, 14 % contre 51 % en ce qui concerne la dysphagie. L'intolérance globale était majeure chez 6 % des cas seulement comparée à 51 % (tableau III). Aucun effet secondaire indésirable n'a été remarqué (7).

Le facteur de croissance kératinocytaire (KGF) pourrait également avoir une influence bénéfique en augmentant le nombre de cellules clonogéniques et en accélérant les processus de différenciation et de migration cellulaires (19).

La PGE2 (Prostin E2) favorise l'activité mitotique et la migration des cellules vers la surface de l'épithélium. En application topique, elle aide à la cicatrisation des ulcères de jambe chro-

TABLEAU III. INFLUENCE DU G-CSF DANS LE TRAITEMENT DE LA MUCITE BUCCO-PHARYNGÉE

	<i>Filgastrim</i>	<i>Témoins</i>
<u>Grade de mucite (%)</u>		
1	33	4
2	34	21
3	33	68
4	0	7
	p < 0.01	
	<i>Filgastrim</i>	<i>Témoins</i>
<u>Grade de dysphagie (%)</u>		
1	29	8
2	57	41
3	14	44
4	0	7
	p < 0.06	
	<i>Filgastrim</i>	<i>Témoins</i>
<u>Score d'intolérance (%)</u>		
mineur	11	2
modéré	83	47
majeur	6	51
	p < 0.01	

niques (20). Au niveau buccal, où sa résorption est négligeable, elle réduit la sensation douloureuse et raccourcit la phase de régénération muqueuse (21).

Il en est de même de la PGE1 (Misoprostol) en rinçages quotidiens (15 ml d'une solution à 1,5 mg/ml) (22).

Le β -carotène intervient dans la croissance et la différenciation épithéliales et peut être prescrit à raison de 250 mg par jour per os (23).

En application locale, le nitrate d'argent possède un effet caustique susceptible d'induire une multiplication réactionnelle des cellules de la muqueuse buccale (24).

L'utilisation du laser hélium-néon à basse énergie, connu pour accélérer la cicatrisation des plaies, s'est montré efficace dans le traitement de la mucite radio-induite (25).

RÔLE DE BARRIÈRE

Le sucralfate (Ulcogant®) est un aluminium-sulfate de saccharose se liant sélectivement aux protéines recouvrant le fond des ulcérations et formant une couche protectrice. Il a également la propriété de stimuler la production de prostaglandine E2. L'utilisation clinique (1 g en suspension 4 fois par jour) a donné lieu à des résultats divergents avec toutefois une tendance à la positivité, en particulier en ce qui concerne un effet antalgique (10, 26, 27).

La suspension d'alginate de sodium, en usage topique prophylactique, améliore la tolérance à la radiothérapie (2).

EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE

Peu d'études envisagent l'effet de corticoïdes utilisés localement, par exemple l'hydrocortisone en pastilles (Buccalsone®).

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'indométhacine (Indocid®) retarde significativement l'apparition de la radio-mucite (28, 29).

La benzydamine inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires. A signaler que des sensations douloureuses ont été observées lors de bains de bouche avec cette substance (30).

L'injection d'immunoglobulines humaines diminue les réactions muqueuses et renforce les défenses locales : l'action n'est manifeste qu'en cas de chimiothérapie associée (31).

L'extrait de camomille (Kamillosan®) possède des propriétés anti-inflammatoires établies attribuées à sa teneur en chamazulène et en flavo-

noïdes. Cette substance diffère notablement l'apparition de la mucite. Le stade en plaques isolées est atteint après 40 Grays contre 20 Grays dans le groupe témoin, ce qui correspond à un délai de 2 semaines. La posologie habituelle est de 4 rinçages bucco-pharyngés quotidiens avec 20 gouttes d'extrait alcoolique diluées dans 200 ml d'eau tiède. L'intérêt du produit réside aussi dans l'absence d'effet secondaire ainsi que dans son faible coût (13, 32).

Anti-allergique connu, l'azélastine (Allergodil®) intervient à titre anti-inflammatoire (et secondairement anti-oxydant) dans la réduction de l'incidence et de la sévérité des conséquences muqueuses d'une radio-chimiothérapie (33).

ACTION ANTI-MICROBIENNE

ANTISEPTIQUES

L'eau oxygénée (solution de 1 % à 3,5 %) est abandonnée en raison d'un manque d'activité et d'une aggravation possible des lésions (2, 12).

La chlorhexidine (Corsodyl®), bien qu'utilisée à grande échelle comme traitement d'élimination de la flore buccale pathogène, ne possède pas les propriétés escomptées. Plusieurs études rapportent même des effets délétères par rapport à un placebo avec accentuation de la mucite dans ses signes et symptômes. A la concentration usuelle (0,1% à 0,2%), ce chlorophénylbiguanide est toxique pour les leucocytes, les macrophages et les fibroblastes avec possibilité d'atteinte de la matrice extra-cellulaire et retard de la cicatrisation. On observe en outre une modification du goût ainsi qu'une coloration brunâtre des dents (34, 35, 36, 37).

La polyvidone iodée (Isobétadine®) est douée d'un large spectre anti-infectieux incluant une activité bactéricide (germes aérobies et anaérobies), antimycosique (*Candida albicans*), sporicide et virucide (*Herpès simplex*). En cours de radiochimiothérapie, on observe une réduction d'incidence (d'un tiers environ), d'importance (mucite légère versus sévère) et de durée moyenne (trois fois moindre) des manifestations indésirables. Les soins sont entrepris 3 à 4 fois par jour dès le début de l'irradiation et poursuivis jusqu'à disparition des réactions aiguës.

La résorption de l'iode libre par la muqueuse est négligeable et les paramètres de la fonction thyroïdienne (T3, T4, TSH) ne sont d'ordinaire pas modifiés. Il est toutefois déconseillé d'avalier la solution lors d'un gargarisme (38).

ANTIBIOTIQUES

L'association (PTA) de polymyxine E (2 mg), de tobramycine (1,8 mg) et d'amphotéricine B (10 mg) conditionnée en pastilles de 1 g ("lozenges") décontamine sélectivement la cavité buccale (bacilles gram- et levures). Une administration 4 fois par jour garantit un temps de contact optimal. Par rapport à un groupe témoin, la formation de pseudo-membranes n'a pas lieu et aucune sonde naso-gastrique n'est nécessaire (39).

L'iseganan est un analogue de la protégrine 1, peptide naturel doué d'une activité antimicrobienne à large spectre. Se fondant sur des résultats positifs en cas de mucite chimio-induite, cet antibiotique est en cours d'investigation en ce qui concerne la radiothérapie (rinçage buccal à raison de 9 mg 6 fois par jour (40)).

ANTIVIRAUX

A signaler que les agents antiviraux (par exemple de type acyclovir) n'ont, jusqu'à présent, pas montré d'efficacité (41).

DISCUSSION

La mucite bucco-pharyngée constitue l'effet secondaire majeur et le plus généralisé d'une radiothérapie cervico-faciale. En cas de fractionnement accéléré ou de chimiothérapie concomitante, l'intolérance est d'autant plus grande. Elle s'accompagne de douleurs et de dysphagie parfois totale. Ces manifestations peuvent conduire à une interruption ou même un arrêt définitif du traitement, préjudiciable au contrôle local de la tumeur et hypothéquant la survie. Outre leurs conséquences immédiates sur la qualité de vie, les réactions aiguës peuvent influencer le degré des effets secondaires tardifs (43). A propos d'une série de patients guéris d'un cancer du larynx par irradiation, nous avons montré l'existence d'une corrélation entre ces deux types de toxicité (7).

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de protocole thérapeutique standard codifié dont l'efficacité serait acceptée de manière unanime, tant à titre préventif que curatif. On admet cependant l'utilité d'un programme strict d'hygiène locale et générale. De même, la prescription d'antalgiques est souvent requise. Les effets des traitements proposés sont difficiles à comparer en raison de la variabilité des protocoles utilisés pour un même agent ainsi que de la compliance différente des patients. Une substance peut intervenir à plusieurs niveaux de la pathogénie, rendant malaisée une administration optimale.

L'utilisation d'un mélange de principes actifs, dans l'optique d'en élargir le spectre d'intervention, ne permet pas de les distinguer sur le plan du résultat. Néanmoins, la preuve a été faite qu'une intervention thérapeutique était préférable à l'abstention (1). L'appréciation d'un effet positif est statistiquement différente selon qu'elle est effectuée par le prescripteur ou par le patient, ce dernier se déclarant généralement moins satisfait (1). Cette observation confirme le bien-fondé d'une échelle d'évaluation séparant les critères objectifs des subjectifs (7).

Le rôle protecteur attribué à l'Ethyol® procède plus que probablement d'un mécanisme indirect par épargne des glandes salivaires que d'un effet direct sur les cellules prolifératives de la couche basale de la muqueuse. De plus, une possibilité de radioprotection tumorale a été mise en évidence en expérimentation animale (44). Compte tenu de ce risque, la Food and Drug Administration (FDA) n'a retenu pour l'amifostine qu'une indication en radiothérapie post-opératoire.

L'efficacité des facteurs de croissance hématopoïétiques en tant que stimulants cellulaires reste à définir. Le type d'agent (GM-CSF ou G-CSF), la voie d'administration (locale ou systémique), les doses et la durée du traitement varient de manière trop importante d'une étude à l'autre pour des séries restreintes de patients. Compte tenu des résultats, de la brièveté du traitement et de sa bonne tolérance, une étude-pilote comme la nôtre pourrait inciter à entreprendre un essai randomisé de confirmation. La question du coût doit toutefois nécessairement être prise en considération.

Selon la littérature, le rôle de barrière de l'Ulcogant® semble confirmé. Tapissant la muqueuse, le sucralfate pourrait toutefois interférer avec l'action locale d'autres médicaments qu'il serait dès lors recommandé d'espacer de quelques heures.

La place du Kamillosan® apparaît bien établie avec un index thérapeutique et un coût intéressants.

Une méta-analyse met clairement en évidence la supériorité de l'Isobétadine® par rapport au Corsodyl® : spectre anti-infectieux, efficacité et tolérance (1).

La même étude démontre l'importance de la décontamination microbienne sélective par la triple association PTA (polymyxine E, tobramycine et amphotéricine B) en pastilles.

Notre programme actuel de prise en charge de la mucite bucco-pharyngée en cas de radiothérapie cervico-faciale concorde avec les recommandations le plus souvent formulées. Les

mesures d'hygiène locale et générale sont impératives. L'antalgie fait généralement appel au tramadol (Tradonal®) et aux morphiniques (MS Contin®). Des bains de bouche au Kamillosan® alternent avec des rinçages à l'Isobétadine®. Le piroxicam (Feldène®) en suppositoire est prescrit durant une courte période.

Notre réflexion porte sur l'intégration de l'Ul-cogant® pour son rôle de barrière. Chez les patients à risque (transplantés maintenus en immunosuppression, neutropéniques sous chimiothérapie, etc), la décontamination sélective par la triple association PTA nous paraît indiquée à l'avenir. Une meilleure tolérance digestive et un effet adjuvant anti-tumoral (45) nous feront sans doute préférer le célécoxib (Célébrex®) en tant qu'anti-inflammatoire. Enfin, la mise en œuvre de G-CSF (Neupogen® ou mieux Neulasta®) sera conditionnée à la parution, sur une échelle suffisante, de résultats allant dans le même sens que ceux observés dans notre étude-pilote à propos de ce facteur de croissance.

RÉFÉRENCES

- Sutherland SE, Browman GP.— Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *I. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2001, **49**, 917-930.
- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, et al.— Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*, 2001, **51**, 290-315.
- Garden AS.— Mucositis: current management and investigations. *Seminars in Radiation Oncology*, 2003, **13**, 267-273.
- Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, et al.— Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiotherapy and Oncology*, 2003, **68**, 89-90.
- WHO handbook for reporting the results of cancer treatment. *WHO Offset Publication, Geneva*, 1979, 48.
- DCTD, NCI, NIH, DHHS.— Cancer Therapy Evaluation Program: *Common toxicity criteria*. Version 2.0, 1998.
- Deneufbourg JM, Piret P, Boniver F, et al.— *Possible role of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in the management of radiation induced oral mucositis and dysphagia*. Proceedings 4th International Conference and Head and Neck Cancer, Toronto, 1996, 212-570.
- Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, et al.— Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *I. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2002, **52**, 911-917.
- Mascarin M, Franchin G, Minatel E, et al.— The effect of granulocyte colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients treated with hyperfractionated radiotherapy. *Oral Oncology*, 1999, **35**, 203-208.
- Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, et al.—Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. *I. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2000, **46**, 525-534.
- Wijers OB, Levendag PC, Harms ERE, et al.—Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *I. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2001, **50**, 343-352.
- Symonds RP.—Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *British Journal of Cancer*, 1998, **77**, 1689-1695.
- Carl W, Emrich PhD.—Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: A study of 98 patients. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 1991, **66**, 361-369.
- Noël G, Mazon JJ.—Analyse d'essais cliniques. *Cancer/Radiother*, 2001, **5**, 202-204.
- Huang EY, Wan Leung S, Wang CJ, et al.—Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *I. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2000, **46**, 535-539.
- Wymenga AN, van der Graaf WT, Hofstra LS, et al.—Phase I study of transforming growth factor-beta 3 mouthwashes for prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Clin Cancer*, 1999, **5**, 1363-1368.
- Sprinzel GM, Galvan O, de Vries A, et al.— Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *European Journal of Cancer*, 2001, **37**, 2003-2009.
- Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, et al.— Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *I. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2002, **54**, 479-485.
- Dörr W, Spekl K, Farrell C.— Amelioration of acute oral mucositis by keratinocyte growth factor: fractionated irradiation. *I. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2002, **54**, 245-251.
- Eriksson G, Johansson C, Aly C, et al.— Prostaglandin E for chronic leg ulcers. *Lancet*, 1986, 905.
- Sinzinger H, Porteder H, Matejka M, et al.— Prostaglandin in irradiation induced mucositis. *Lancet*, 1989, 556.
- Hanson W, Marks J, Reddy S, et al.— Protection from radiation-induced oral mucositis by a mouth rinse containing the prostaglandin E1 analog, misoprostol: a placebo controlled double blind clinical trial. *Adv Exp Med Biol*, 1997, **400B**, 811-818.
- Miles EE.— The modifying effect of betacarotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer*, 1988, **57**, 416-417.
- Maciejewski B, Zajusz A, Pilecki, et al.— Acute mucositis in the stimulated repopulation on oral mucositis associated with radiotherapy. *Nippon Gan Chiryō Gakkaï Shi*, 1990, **25**, 1129-1137.
- Sonis S, Kunz A.— Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck cancer malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1988, **65**, 19-22.

26. Cengiz M, Ozyvar E, Ozturk D, et al.— Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol*, 1999, **21**, 760-766.
27. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, et al.— Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy ? A double-blind randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*, 1998, **47**, 149-153.
28. Pillsbury H, Webster W, Rosenman J.— Prostaglandin inhibitor and radiotherapy in advanced head and neck cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986, **112**, 552-553.
29. Northway MG, Libshitz HI, Osborne BM, et al.— Radiation esophagitis in the opossum: radioprotection with indomethacin. *Gastroenterology*, 1980, **78**, 883-892.
30. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, et al.— Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis : results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*, 2001, **92**, 875-885.
31. Mose S, Adamietz IA, Saran F, et al.— Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis ? *Am J Clin Oncol*, 1997, **20**, 407-411.
32. Patzelt-Wenzler R, Ponce-Pöschl E.— Proof of efficacy of kamillosan cream in atopic eczema. *Eur J Med Res*, 2000, **5**, 171-175.
33. Osaki T, Ueta E, Yoneda K, et al.— Prophylaxis of oral mucositis associated with chemoradiotherapy for oral carcinoma by Azelastine hydrochloride (Azelastine) with other antioxidants. *Head Neck*, 1994, **16**, 331-339.
34. Mariotti AJ, Rumpf DAH.— Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *J Periodontol*, 1999, **70**, 1443-1448.
35. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al.— Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *Journal of Clinical Oncology*, 1994, **12**, 2630-2633.
36. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, et al.— Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *ONF*, 1996, **23**, 921-927.
37. Spijkervet FKL, van Saene HKF, Panders AK, et al.— Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg*, 1989, **67**, 154-160.
38. Adamietz IA, Rahn R, Böttcher HD, et al.— Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Support Care Cancer*, 1998, **6**, 373-377.
39. Spijkervet FKL, Hendrik KF, Joris JM, et al.— Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *Journal of Surgical Oncology*, 1991, **46**, 167-173.
40. Gilles FJ, Redman R, Yazji S, et al.— Iseganan HCl: a novel antimicrobial agent. *Expert Opin Investing Drugs*, 2002, **11**, 1161-1170.
41. Bublely GJ, Chapman B, Chapman SK, et al.— E. Effect of acyclovir on radiation-and chemotherapy-induced mouth lesions. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, **33**, 862-865.
42. Dörr W, Hendry JH.— Consequential late effects in normal tissues. *Radiotherapy and Oncology*, 2001, **61**, 223-231.
43. Piret P, Deneufbourg JM.— *Arguments in favour of a consequential component in late effects among irradiated laryngeal cancer patients*. Proceedings 32nd Annual Meeting European Society Radiation Biology, Liege, 2002, 59.
44. Lindegaard JC, Grau C.— Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? *Radiotherapy and Oncology*, 2000, **57**, 113-118.
45. Snyderman M.— Biologically useful responses of human neoplasia to celecoxib and lovastatin. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2001, abstract 2624.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur P. Piret, Service de Radiothérapie-Oncologie, CHU Sart Tilman, Liège.