

Utilisation d'un rince-bouche à base de morphine pour le traitement des mucosites liées à la chimiothérapie

Jessika Truong, Thanh-Thao Ngo

Résumé

Objectif : Présenter une discussion sur la pathophysiologie et les différentes modalités de traitement des mucosites liées à la chimiothérapie à la suite de la présentation d'un cas.

Description du cas : Il s'agit d'un patient traité pour un ostéosarcome avec une mucosite grave nécessitant des doses élevées de morphine intraveineuse destinée à soulager la douleur. Afin de minimiser les effets secondaires systémiques de la morphine, il entame un traitement avec un gargarisme à base de morphine 2 mg/ml (à retenir dans la bouche pendant 2 minutes puis à cracher), et les résultats sont prometteurs. Bientôt, le patient n'a plus recours à la morphine par voie parentérale, et on observe une amélioration rapide dans son apport nutritionnel.

Conclusion : Malgré la présence fréquente de mucosites lors des traitements de chimiothérapie et l'éventail d'agents disponibles pour les prévenir et les traiter, peu d'agents se sont montrés efficaces lors d'études cliniques. Le gargarisme à base de morphine s'avère une option thérapeutique intéressante, mais nécessite de nouvelles études.

Mots-clés : mucosite, rince-bouche, morphine, chimiothérapie

Introduction

La mucosite constitue une complication fréquente chez les patients soumis à un traitement de chimiothérapie¹⁻³. Malgré la fréquence de sa présence et un grand éventail d'agents disponibles, il n'existe pas de lignes de traitement claires pour traiter cette complication, qui entrave souvent la qualité de vie des patients. Nous rapportons aujourd'hui un cas où la morphine en solution orale a été utilisée chez un patient pour lequel tout autre traitement s'était avéré inefficace.

Présentation du cas

Un patient de 18 ans, ayant reçu un diagnostic d'ostéosarcome du tibia proximal gauche, est admis à l'étage d'hémo-oncologie pour une neutropénie fébrile et mucosite. Dix jours plus tôt le patient avait reçu de la doxorubicine et de l'ifosfamide comme traitement de chimiothérapie. Pour le traitement de sa neutropénie fé-

brile, on commence l'administration empirique de la pipracilline/tazobactam et de la tobramycine selon le protocole de notre institution. Dans les 24 heures suivant le début de la prise des antibiotiques, le patient est afebrile, et sa température reste dans les valeurs normales jusqu'à son congé de l'hôpital. Les cultures de sang redeviennent négatives et on ne note aucune particularité sur la radiographie pulmonaire. Les valeurs du décompte absolu de neutrophiles s'améliorent rapidement passant de $0,43 \times 10^9/l$ au jour 1 à $1,67 \times 10^9/l$ (jour 3) et par la suite à $5,43 \times 10^9/l$ (jour 6).

Outre le problème de neutropénie fébrile, le patient présente à l'admission une mucosite de degré III. À l'examen de la muqueuse buccale, on note un érythème important et des plaques blanches. Le médecin prescrit alors de l'acyclovir et de la fluconazole par voie intraveineuse en attente des résultats de culture de gorge. De plus, pour traiter la mucosite, on entreprend l'utilisation d'un rince-bouche à base de diphenhydramine, nystatine et lidocaïne. Pour soulager la douleur secondaire à la mucosite, on prescrit de la morphine intraveineuse à raison de 5 mg toutes les 2 à 4 heures selon les besoins. Ce traitement ne soulage pas le patient malgré la régularité de l'administration du médicament. De plus, l'évaluation de la douleur par le patient se situe autour de 6 à 8 sur 10. Après une consultation avec l'équipe de spécialistes de la douleur, on place une pompe d'analgésie contrôlée par le patient (ACP). Elle permet à celui-ci de s'administrer lui-même des bolus de morphine (2 mg/ml) - kétamine (2 mg/ml) à partir d'une pompe informatisée. Le lendemain, le niveau d'analgésie est insatisfaisant malgré l'ACP. Pour remédier à la situation, on augmente la dose de perfusion continue et les doses de bolus et on ajoute la clonidine orale à l'arsenal thérapeutique. À la suite de l'augmentation des doses de morphine-kétamine, notre patient est soulagé mais présente de la nausée, et les infirmières notent qu'il est de plus en plus somnolent. De plus, la constipation vient compliquer la situation. Afin de minimiser les effets secondaires morphiniques, on décide

Jessika Truong, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au département de pharmacie de l'Hôpital pour enfants de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

Thanh-Thao Ngo, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au département de pharmacie de l'Hôpital pour enfants de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

de diminuer les doses de bolus et de faire un essai avec la morphine en gargarisme. La pharmacie prépare une solution de 2 mg/ml, et le patient commence un gargarisme de 15 ml toutes les 3 heures, avec la consigne de se gargariser puis de recracher la solution. Le lendemain, le soulagement de la douleur se maintient malgré une diminution, la veille, des doses de morphine. On décide alors d'interrompre l'utilisation de la pompe ACP. À la suite de cette interruption, on prescrit un relais oral de morphine, soit 5 mg toutes les quatre heures régulièrement. Les effets secondaires s'améliorent, le patient présente moins de nausée et aucune altération de l'état mental. De plus, le patient est allé à la selle. Le contrôle inadéquat de la douleur secondaire à la mucosite a nécessité le recours à l'alimentation parentérale pendant 2 jours. En effet, il ne pouvait ni manger ni boire sans ressentir une vive douleur. Toutefois, la situation s'améliore, et lors de son congé de l'hôpital, il est en mesure de boire et de manger des aliments mous. À son départ de l'hôpital, on lui remet une prescription de morphine orale à raison de 5 mg toutes les 4 heures en cas de nécessité, de co-trimoxazole, 160 mg (de triméthoprime) per os deux fois par jour, 3 jours par semaine, pour la prophylaxie de la pneumonie à pneumocystis carinii et des suppléments nutritionnels Ensure^{MD}.

Analyse

Le terme mucosite fait référence à une inflammation aiguë de la muqueuse orale. Elle est caractérisée par un érythème localisé, de l'ulcération, des saignements et une possibilité de surinfections bactériennes et/ou fongiques^{2,3}. La mucosite est l'une des complications liées à la chimiothérapie et à la radiothérapie les plus fréquentes et débilitantes. En effet, en plus de la douleur qui lui est associée, elle peut retarder la chimiothérapie ou entraîner une diminution des doses, augmenter le risque d'infections bactériennes et/ou fongiques, prolonger la durée de l'hospitalisation ainsi qu'aggraver le statut nutritionnel du patient¹⁻³. Conséquemment, la présence de mucosites peut entraîner par exemple la nécessité d'insérer un tube nasogastrique ou le recours à l'alimentation parentale. Il existe plusieurs systèmes de classification de la gravité des mucosites basés sur les signes, les symptômes et la fonction orale du patient. Selon celui de l'Organisation mondiale de la santé, les mucosites peuvent être distribués en cinq degrés, de zéro à 4, celui-ci étant le plus grave^{2,3}.

Tableau I : Classification des mucosites par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Degrés de différenciation	Signes et symptômes
0	Aucun
1	Sensibilité orale, érythème
2	Sensibilité orale, érythème, ulcération, alimentation solide tolérée
3	Ulcération, alimentation uniquement liquide tolérée
4	Alimentation orale impossible

Pendant des années, nous avons cru que les mucosites étaient simplement une conséquence directe mais non spécifique de la destruction des cellules à multiplication rapide de l'épithélium de la muqueuse orale³. Ainsi, puisqu'il n'y avait pas de nouvelles générations de cellules à la suite d'une attaque des agents cytotoxiques, la muqueuse orale s'atrophiait et risquait davantage les traumas et l'ulcération. Cependant, on a démontré plus récemment que la mucosite résulte d'un processus plus complexe^{2,3}. Tout d'abord, les thérapies cytotoxiques provoquent une formation de radicaux libres responsables des dommages causés aux cellules mucosales. Puis on assiste à une libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , interleukine-1 (IL-1), IL-2 et IL-6) et à une activation des macrophages. Des régions d'érosion localisées deviennent alors évidentes, coïncidant habituellement avec le nadir. L'ulcération peut être sérieuse, et le risque d'infections bactériennes, fongiques ou virales augmente grandement. Finalement, lorsque les globules blancs remontent à des valeurs normales, une régénération spontanée de l'épithélium survient, et les symptômes de la mucosite sont résolus. Il est important de noter que, malgré une apparence normale de la muqueuse orale, le patient demeure exposé à des risques de dommages subséquents, car l'environnement normal a été altéré de façon radicale².

Dans ce modèle, l'inflammation joue un rôle clé et devient une cible thérapeutique intéressante. La morphine en application topique pourrait être une option plus intéressante que l'administration parentérale. Outre l'élimination des effets secondaires systémiques courants des opioïdes (altération de l'état mental, constipation, prurit, dépendance physique et psychologique), la morphine topique aurait également comme avantage un effet potentialisé en présence d'inflammation⁴. En effet, des récepteurs opioïdes périphériques apparaissent quelques minutes à quelques heures suivant une réponse inflammatoire, et la durée d'analgésie de la morphine augmente de façon linéaire avec la durée de l'inflammation. De plus, il semblerait que des ligands opioïdes avec une préférence pour les récepteurs μ , tels que la morphine, auraient un effet plus puissant sur les tissus enflammés⁴.

Deux études de Cerchiatti et coll. ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la morphine en gargarisme pour pallier la douleur associée à des mucosites à la suite de traitements myélosuppressifs pour soigner un carcinome de la tête ou du cou. L'incidence de mucosite oropharyngée dans cette population s'élève pour atteindre 90 à 100 %. Dans leur étude pilote en deux phases, ils ont tout d'abord tenté de trouver une concentration de morphine efficace pour dix patients subissant un traitement de radiothérapie et chimiothérapie pour un carcinome de la région de la tête et du cou⁴. Ils ont conclu que la solution de morphine, à raison de 2 mg/ml, permettait un meilleur soulagement de la douleur comparativement à la solution de 1 mg/ml (soulagement à 80 % contre 60 %, $p = 0,0238$). Ensuite, ils

ont administré la solution de 2 mg/ml à 22 autres patients présentant les mêmes caractéristiques que les patients participant à la première phase de l'étude. Les patients avaient comme instruction de se gargariser avec 15 ml de solution, de la garder dans la bouche pendant 2 minutes puis de la cracher. Les patients ont ressenti un soulagement partiel (50 %) ou complet (100 %) de la douleur en 28 (\pm 12) minutes, et ce soulagement durait pendant 216 (\pm 25) minutes. Presque tous les patients (95 %) ont ressenti au moins un effet secondaire local avec le gargarisme, la dysgueusie et la xérostomie étant les deux symptômes les plus fréquents. Dans leur deuxième étude, Cerchiotti et coll. ont comparé le gargarisme de morphine 2 mg/ml avec une suspension de « rince-bouche magique » (suspension composée de magnésium et d'hydroxyde d'aluminium, de diphenhydramine et de lidocaïne visqueuse 2 % à parts égales) traduction du terme *Magic Mouthwash*⁵. Dans chaque groupe, les patients devaient se gargariser avec 15 ml de solution, la garder dans la bouche pendant 2 minutes puis la cracher. Cette procédure était répétée toutes les 3 heures, 6 fois par jour. La solution de morphine 2 mg/ml s'est avérée plus efficace, puisque la douleur intense persistait pendant 3,5 jours de moins que dans le groupe qui utilisait le « rince-bouche magique » ($p = 0,032$). De plus, seuls 3 des 14 patients (21 %) qui utilisaient la morphine ont eu recours à des analgésiques supplémentaires (oraux ou parentéraux) alors que ce fut le cas pour 8 des 12 patients (67 %) utilisant le « rince-bouche magique » ($p = 0,019$). Finalement, un plus grand nombre de patients ont ressenti des effets secondaires locaux (salive visqueuse, bouche sèche, perte de perception du goût) avec le « rince-bouche magique » qu'avec la morphine (41,6 % contre 7 %, $p = 0,007$). Les auteurs ont donc conclu que la morphine 2 mg/ml en gargarisme s'avère une option thérapeutique intéressante pour le traitement des mucosites chez les patients traités pour un carcinome de la région de la tête et du cou, mais que

d'autres études étaient nécessaires pour confirmer ces conclusions. La morphine présente en outre deux avantages importants, soit une facilité d'administration et un faible risque d'effets secondaires.

Discussion

Actuellement, il n'existe pas de méthodes satisfaisantes pour le traitement de la mucosite orale chez les patients sous chimiothérapie, malgré la fréquence de cette condition. Une grande variété d'agents sont actuellement utilisés pour la prévention et le traitement des mucosites, mais les études sur le sujet sont peu nombreuses et il existe donc peu de preuves de leur efficacité^{1,6}.

La prise en charge de la mucosite implique trois étapes importantes^{1,2,6} : santé orale générale, agents préventifs et traitement palliatif. Tout patient devrait avoir subi une évaluation de sa santé orale avant qu'un traitement myélosuppressif soit entrepris. Puis, parmi les agents préventifs, on retrouve la cryothérapie (efficace seulement lors d'un traitement à base de bolus de 5-fluorouracil), la glutamine, la chlorhexidine et l'amifostine. Pour le traitement des mucosites, les analgésiques oraux (souvent les opiacés), les anesthésiants topiques et les diverses préparations de « rince-bouche magiques » demeurent les principaux agents utilisés pour les patients. Il est intéressant de constater que, malgré la fréquence de leur utilisation, les « rince-bouche magiques », peu importe leur composition, ont une efficacité qui n'est pas clairement démontrée pour le traitement de la douleur associée aux mucosites. En 2007, la palifermine, un facteur de croissance recombinant humain des kératinocytes, a été approuvée par Santé Canada pour le traitement des mucosites chez les patients subissant une greffe de cellules souches^{1,6}.

Tableau II : Protocole d'utilisation de la morphine en gargarisme de l'Hôpital pour enfants de Montréal

Choix du patient	Mucosite de degré = 2 Patients doivent être capables de retenir un petit volume de liquide dans leur bouche sans l'avaler ensuite.	Effectuer un test avec de l'eau avant l'administration du gargarisme de morphine.
Préparation du gargarisme	2 000 mg de sulfate de morphine (forme injectable) dans un volume final de 1 000 ml Concentration finale de 0,2 % ou 2 mg/ml	Stabilité : 48 heures à la température de la pièce ⁴
Dose	Prendre 15 ml de solution, la garder dans la bouche pendant 2 minutes puis la cracher. Répéter toutes les 3 heures au besoin.	Le soulagement de la douleur devrait être ressenti 30 minutes plus tard environ. On peut poursuivre le traitement au rince-bouche magique, mais l'arrêter 2 heures avant la prise du gargarisme de morphine.
Suivi	Échelle de douleur Effets secondaires topiques et systémiques	Effets secondaires : - Picotements, irritation, démangeaisons - Sensation de brûlure - Bouche sèche

Dans le cas de notre patient, les agents habituels étaient non seulement peu efficaces mais causaient des effets secondaires délétères à sa qualité de vie. La morphine en gargarisme s'est avérée efficace et sans danger pour lui. Rappelons que l'absorption transmucoale des médicaments dépend de leur liposolubilité, du pH de l'environnement, de la concentration et de la durée du contact avec l'agent. La morphine est faiblement lipophile et est ionisée à un faible pH (lors de radiothérapie, le pH oral passe de 7 à 5,5 ou moins)⁴ et est donc peu absorbée. La démonstration a également prouvé que la rétention sublinguale, pendant dix minutes, d'une solution de morphine dont le taux de concentration est de 5 mg/ml pendant 10 minutes ne produisait qu'une biodisponibilité de 9 %. Lors de la première étude de Cerchietti, un patient avait avalé 1 ml de solution de morphine 2 mg/ml. Aucune concentration détectable de morphine n'a ensuite été décelée chez ce patient (inférieure à 10 ng/ml)⁴. Le gargarisme de morphine présente donc peu d'effets secondaires, puisque le risque d'absorption systémique est quasiment nul.

Par contre, certains patients ne pourraient pas être admis à recevoir ce traitement, notamment les plus jeunes, qui ne peuvent retenir un liquide dans leur bouche sans l'avaler. Un protocole a été développé à l'Hôpital de Montréal pour la sélection et le suivi des patients pouvant être admis à recevoir le traitement de gargarisme à base de morphine.

Conclusion

La mucosite constitue une comorbidité fréquente liée aux traitements myélotoxiques, mais il n'existe pas de traitement définitif pour la prévenir et soulager les patients de la douleur qui lui est associée. Si ces patients ne peuvent recevoir de soulagement efficace, leur condition peut rapidement se détériorer et même entraver le traitement du cancer. La morphine en solution de gargarisme est une option thérapeutique, puisque son utilisation est facile et que le risque d'effets secondaires est minime. Par contre, d'autres études sont nécessaires pour valider son utilisation auprès d'un plus large éventail de patients en oncologie.

Pour toute correspondance:

Jessika Truong

Département de pharmacie

Hôpital de Montréal pour Enfants

2300, rue Tupper

Montréal (Québec) H3H 1P3

Téléphone : 514 412-4400 ext : 22215

Télécopieur : 514 412-4361

Courriel : jessika.truong@muhc.mcgill.ca

Abstract

Objective: Following a case presentation, to discuss the pathophysiology and different treatment options for mucositis secondary to chemotherapy.

Case description: A patient treated for an osteosarcoma had severe mucositis requiring high doses of intravenous morphine for pain relief. In order to minimize the systemic side effects of morphine, a 2 mg/ml morphine-based mouthwash was started (to be kept in the mouth for 2 minutes, then spit out), with promising results. Soon after, the patient no longer needed parenteral morphine and a rapid improvement in nutritional intake was observed.

Conclusion: Despite the frequency of mucositis during chemotherapy treatment and the array of available agents for treatment and prevention, few have been shown to be effective in a clinical study context. The morphine-based mouthwash is an interesting therapeutic option but new studies are required.

Key words: mucositis, mouthwash, morphine, chemotherapy

Références

1. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et coll. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-31.
2. Saadeh CE. Chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis : review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005;25:540-54.
3. Treister N, Sonis S. Mucositis : biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:123-9.
4. Cerchietti LCA, Navigante AH, Körte MW, Cohen AM, Quiroga PN, Villaamil EC et coll. Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study. *Pain* 2003;105:265-73.
5. Cerchietti LCA, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002;95:2230-6.
6. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD000978.