



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2017

Thèse N° 207/17

**PRÉVALENCE ET FACTEURS ASSOCIÉS DES NAUSÉES
ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS :**
**Étude prospective à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
(À propos de 70 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/10/2017

PAR

M. KABBAT MEHDI

Né le 02 janvier 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer - Nausée - Vomissement - Chimiothérapie

JURY

M. HACHIMI MOULAY AHMED.....PRÉSIDENT
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation

M. FETOHI MOHAMED..... RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale

M. OUARSSANI AZIZ
Professeur agrégé de Pneumo-phtisiologie

Mme. EI BOUKHRISSI FATIMA..... } JUGES
Professeur agrégé de Biochimie

M. ZINEBI ALI.....
Professeur agrégé de Médecine interne

M. BAZINE AZIZ MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Oncologie Médicale

PLAN

ABREVIATION.....	6
INTRODUCTION	9
PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE.....	12
I. GENERALITES.....	13
1. Définitions	13
a. La nausée et le haut-le-cœur.....	13
b. Le vomissement ou « emesis »	14
2. Physiopathologie des nausées et vomissements	17
a. Le contrôle nerveux du réflexe émétique.....	19
b. Le réflexe émétique : organisation et coordination :	20
i. Le « centre du vomissement » :	20
ii. Les afférences centrales :	20
iii. Les afférences périphériques :	22
iv. Les voies efférentes périphériques	22
II. LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS :	24
1. Classification des nausées et vomissements chimio-induits :	24
a. Nausées et vomissements aigus :	24
b. Nausées et vomissements retardés :	26
c. Nausées et vomissements anticipés :	27
2. Facteurs associés aux nausées et vomissements chimio-induits:.....	28
a. Facteurs liés au patient :	28
i. Facteurs de risque :	28
ii. Facteurs protecteurs :	31

b. Facteurs liés à la chimiothérapie :.....	32
3. Les conséquences des nausées et vomissements chimio-induits:	37
4. Moyens de prévention et de traitement des nausées et vomissements chimio-induits :	40
a. Les agents antiémétiques:	40
i. Sétrons:	40
i. Anti-NK1 :	43
i. Corticoïdes:	45
ii. Antagoniste dopaminergique:	48
iii. Benzodiazépines:	52
iv. Autres:	53
b. Thérapeutiques complémentaires :.....	56
i. Acupuncture:	57
i. Phytothérapie :.....	59
ii. Homéopathie :	60
iii. Aromathérapie :	61
c. Mesures non médicamenteuses :	63
i. Education du patient:	63
ii. Conseils hygiéno-diététiques:	63
5. Schémas de prémédication antiémétique :	66
a. Chimiothérapie très faiblement émétisante :	66
b. Chimiothérapie faiblement émétisante :	66
c. Chimiothérapie modérément émétisante :	66

d. Chimiothérapie fortement émétisante :	67
e. Situations particulières :.....	68
i. Chimiothérapie à haute dose :.....	68
ii. Chimiothérapie sur plusieurs jours :.....	68
i. Chimiothérapie orale:.....	70
ii. NVCI non maîtrisés ou réfractaires :	72
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	74
I. OBJECTIFS	75
II. MATERIEL ET METHODES :.....	75
1. Type d'étude :	75
2. Durée et lieu de l'étude :	75
3. Sélections des patients :	75
a. Critères d'inclusion:.....	75
b. Critères d'exclusion:	75
4. Méthode de recueil des données :.....	76
5. Saisie et analyse des données:	76
6. Considérations éthiques :	76
III. RESULTATS :.....	77
1. Description de la population étudiée :.....	77
2. Description des nausées et vomissements chimio-induits :	79
3. Adhésion aux recommandations et présence des NVCI :.....	83
4. Lien entre les facteurs de risque et les NVCI :.....	86
a. Age :.....	86

b. Sexe :	86
c. Tabac :	87
d. Alcool :	87
e. Mal des transports :	87
f. Nausées gravidiques :	88
g. Antécédent de cancer :	88
h. NVCI antérieurs :	89
5. Evaluation de la prise en charge des NVCI :	90
IV. DISCUSSION :	90
1. Prévalence des NVCI :	91
2. Type de NVCI :	91
a. Selon leur ordre chronologique:	91
b. Selon leur grade:	91
c. Selon le niveau émettant de la chimiothérapie reçue :	92
3. Adhésion aux recommandations et présence des NVCI :	92
4. Lien entre les facteurs de risque et les NVCI :	94
CONCLUSION.....	95
RESUMES	98
ANNEXES.....	102
BIBLIOGRAPHIE	107

ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

AC	: Doxorubicine et cyclophosphamide
AFSOS	: Agence Française des Soins Oncologiques de Support
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANV	: Nausées et vomissements anticipés
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antécédant
BEAM	: Carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan
BEP	: Bléomycine, d'étoposide et de cisplatine (Platinol AQ)
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
CHOP	: Cyclophosphamide , Hydroxyadriamycine, Oncovin Prednisone
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTZ	: Chemoreceptor trigger zone
CVP	: Cyclophosphamide, vincristine et prednisone
CYP 450	: Cytochromes P450
DASRI	: Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
EMA	: European Medicines Agence
ESHAP	: Etoposide, méthylprednisolone, cytarabine et cisplatine
ESMO	: European Society of Medical Oncology
GABA	: Acide γ -aminobutyrique
HAS	: Haute autorité de santé
HDJ	: Hôpital de jour
HE	: Huiles essentielles
HMPC	: Committee on Herbal Medicinal Products
INR	: International Normalized Ratio
ISRS	: Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

IV : Intra veineuse

MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

NCCN : National Compréhensive Cancer Network

NK-1 : Neurokinin 1

NVCI : Nausées et vomissements chimio-induits

P6 : Pericardium 6

SNC : Système nerveux central

THC : Tétrahydrocannabinol

INTRODUCTION

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) sont un des effets indésirables redoutés par les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse. La perception comparée des patients et des soignants montre qu'il existe encore un écart important pouvant être préjudiciable dans l'optimisation des traitements antiémétiques [1].

Le mauvais contrôle des NVCI a un impact majeur sur :

- la qualité de vie.
- les activités quotidiennes.
- les activités professionnelles.
- la vie sociale et relationnelle.

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans la susceptibilité aux NVCI. Il y'a tout d'abord les facteurs liés au patient lui-même : un jeune âge (<50 ans), le sexe féminin, des antécédents de mal des transports, de nausées gravidiques ou de chimiothérapie antérieure. Il s'agit de facteurs qui augmentent le risque de survenue de NVCI, tandis qu'un éthyisme chronique, un âge supérieur à 50 ans et le sexe masculin sont des facteurs protecteurs. [2,3] Les protocoles de chimiothérapie sont également à prendre en compte, ils sont classés en 4 niveaux émétisants qui seront détaillés par la suite.

Il y'a 30 ans, les moyens à disposition pour lutter contre ce problème étaient peu nombreux, mais aujourd'hui, il est possible de les prévenir chez 70 à 80% des patients sous chimiothérapie hautement émétisante [4,5].

La Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) et l'European Society of Medical Oncology (ESMO) ont établi des recommandations officielles internationales pour la prescription des antiémétiques et l'Agence Française des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) a mis en place un référentiel interrégional [6,7].

Les objectifs principaux de cette étude sont de connaître la prévalence des NVCI dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Moulay Ismail de Meknès et d'observer l'influence de certains facteurs propres au patient dans l'apparition de ces NVCI. L'objectif secondaire est de déterminer si les prescriptions réalisées dans notre service coïncident avec les recommandations officielles.

PREMIERE PARTIE

ETUDE THEORIQUE

I. GENERALITES

1. Définitions

a. La nausée et le haut-le-cœur

La nausée peut être considérée comme « une sensation subjective, désagréable et non douloureuse provenant de la partie haute du tractus digestif, associée au besoin de vomir ou à la sensation que les vomissements sont imminents » [8]. Cet état de malaise est l'expression d'une stimulation du système nerveux autonome. Les nausées sont considérées comme sévères si elles s'accompagnent de signes d'activation du système nerveux sympathiques : tachycardie, sueurs froides, vasoconstrictions cutanées (pâleur), mydriase [9]. On observe également, lors des nausées, une modification de l'activité du système parasympathique : sialorrhée, diminution du tonus gastrique et augmentation du tonus duodénal avec un péristaltisme rétrograde. Ces symptômes sont les signes prodromiques caractéristiques de la sensation de nausée [10,11]. Au niveau physiologique, il existe une corrélation entre les nausées induites par la chimiothérapie anticancéreuse et les perturbations hormonales observées chez les patients. On note, par exemple, une modification des taux de vasopressine, de cortisol, d'adrénaline, d'hormone de croissance, de prolactine. Ces perturbations hormonales contribuent-elles à l'épisode nauséux ? L'enjeu des futures recherches est de comprendre si ces hormones sont impliquées dans la genèse des nausées ou au contraire secondaires à cet état de malaise [12]. On observe également une fréquence anormale de l'activité myéloélectrique de l'estomac lors de nausées liées à la chimiothérapie ou à la grossesse. La nausée est une expérience psychique, donc difficile à définir et à quantifier en raison du seuil variable de perception selon les patients. Elle n'est pas toujours suivie de

vomissement ; cependant si celui-ci a lieu, il peut procurer un soulagement et une disparition des nausées. Les nausées et vomissements sont souvent associés, mais il n'est pas démontré que la physiopathologie de ces deux phénomènes soit semblable. Les fibres afférentes de la partie haute du tractus gastro-intestinal semblent jouer un rôle dans ces deux signes cliniques. On considère que les nausées sont dues à un stimulus de plus faible intensité par rapport à celui des vomissements. Le mécanisme nerveux des nausées est peu connu. De plus, il est difficile de trouver un modèle animal, en raison de la nature subjective du phénomène. A l'inverse des haut-le-cœur, les nausées ne sont pas considérées comme le début du réflexe émétique. Ces derniers précèdent les vomissements, mais n'y aboutissent pas systématiquement [8]. Le haut-le-cœur est caractérisé par des contractions rythmiques du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles intercostaux externes conjointement à une glotte fermée. Ces contractions entraînent des modifications de la pression intraabdominale et intra-thoracique, aboutissant à la remontée du cardia en position intrathoracique. La barrière anti reflux gastro-œsophagienne est ainsi soulevée. A cela s'ajoute un rétro péristaltisme de l'intestin proximal et un relâchement de l'estomac. Les haut-le cœur donnent donc lieu à une remontée incomplète du contenu gastro-intestinal jusqu'à l'œsophage ou la bouche, sans y être rejeté [13].

b. Le vomissement ou « emesis »

Le vomissement et le haut-le-cœur sont des expériences objectives. Le caractère involontaire et brutal de l'expulsion du contenu gastro-intestinal par la bouche permet de définir le vomissement comme un réflexe de défense de l'organisme. Il se retrouve chez l'homme comme chez les animaux. Le vomissement, comme le haut-le-cœur, débute par un péristaltisme rétrograde vers

l'anse gastrique. Puis, l'ouverture des deux sphincters (cardia et pylore) concomitante aux violentes contractions rythmiques de la musculature abdominale, du diaphragme et des muscles respiratoires, aboutit à une importante force d'éjection. Il en résulte l'expulsion du contenu gastro-intestinal. L'estomac joue un rôle passif dans le vomissement. L'augmentation de la pression dans le thorax et l'abdomen aboutit à une compression de celui-ci. Le réflexe émétique est accompagné de symptômes spécifiques : sueurs, bradycardie, sialorrhée et, plus rarement, de défécation ou de troubles du rythme cardiaque. Pour prévenir l'aspiration du bol alimentaire par les poumons, on observe, lors des vomissements, la fermeture des voies respiratoires par la glotte. On note également une inhibition de la respiration se traduisant par une cyanose transitoire pendant le réflexe émétique [13].

Les vomissements résultent d'une stimulation suffisante des centres du vomissement pour que le processus soit enclenché [8,11].

Tableau 1 : Taux de succès dans la maîtrise des NVIC avec les antiémétiques actuels [9,14] .

Potentiel hautement émétisant avec cisplatine
<ul style="list-style-type: none"> - Vomissements aigus maîtrisés à 90 % - Vomissements retardés maîtrisés à 81 %
Potentiel modérément émétisant avec cyclophosphamide ± doxorubicine, épirubicine
<ul style="list-style-type: none"> - Vomissements aigus maîtrisés à 88 % - Vomissements retardés maîtrisés chez 81 % des patients - Vomissements retardés maîtrisés chez 20-30 % des patients avec échec lors de la prévention des NVIC immédiats (sans aprépitant)
Chimiothérapie à haute dose sur plusieurs jours
<ul style="list-style-type: none"> - Vomissements aigus et retardés maîtrisés à 20-30 % (sans inhibiteur NK-1)

Les NVIC peuvent entraîner des complications importantes qui, très souvent, auront un impact négatif sur la qualité de vie du patient (Tableau 2) [10]. Bien gérer ces effets indésirables et y intégrer l'ensemble des nouvelles pratiques dans la prévention des NVIC devient par conséquent essentiel.

Tableau 2 : Complications associées aux NVIC [10].

Physiques / psychologiques
<ul style="list-style-type: none"> - Anorexie ou malnutrition pouvant entraîner une diminution du poids - Faiblesse / léthargie pouvant entraîner une limitation dans les activités (sociales, physiques) - Déshydratation pouvant conduire à un déséquilibre électrolytique - Perte de moral et dépression - Diminution de la qualité de vie (perception négative de son traitement) - Nausées / vomissements par anticipation pouvant devenir un problème important - Mauvaise adhésion des schémas thérapeutiques et limitation de leurs effets bénéfiques - Retard pour les cycles futurs de chimiothérapie pouvant aller jusqu'au refus
Autres problèmes (plus rares, mais plus graves)
<ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie d'aspiration - Cachexie secondaire à l'anorexie - Perforation de l'œsophage - Déchirures œsophagiennes (syndrome de Mallory-Weiss) - Fractures pathologiques

2. Physiopathologie des nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements sont un système de défense de l'organisme face à une agression telle que les agents de chimiothérapie. Les nausées correspondent à un système d'alarme et elles peuvent être suivies de vomissements ou non. Elles sont accompagnées de sueurs, pâleur, palpitations, salivation, et d'une modification de la motilité gastrique [11]. L'action de vomir correspond à l'expulsion du contenu gastrique par la bouche, permise par une contraction simultanée de nombreux muscles avec une augmentation de la pression intra-abdominale [6]. Les nausées sont beaucoup plus difficiles à qualifier, quantifier et traiter que les vomissements.

Les nausées et vomissements sont classés selon 5 grades dans le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [15] (Tableau 3).

Le risque principal est la déshydratation et la perte trop importante de poids, ainsi que la diminution de la qualité de vie pouvant entraîner un désir d'arrêt du traitement. De plus, des vomissements répétés peuvent entraîner une ulcération et/ou une hémorragie digestive, ainsi que des troubles métaboliques tels qu'une hypokaliémie ou une alcalose pour lesquels un remplissage peut être nécessaire [14,16].

Les molécules utilisées en chimiothérapie entraînent des nausées et des vomissements par stimulation de différents chimiorécepteurs. Elles n'entraînent pas toutes la même sévérité de nausées et vomissements, elles sont donc classées selon leur niveau émétisant.

Tableau 3 : Classification des nausées et vomissements selon le CTCAE

Grade	1	2	3	4	5
Nausées	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique ou hydrique insuffisant, nutrition parentérale ou hydratation IV $\geq 24h$	-	-
Vomissements	1 - 2 épisodes (Espacés de 5 minutes) en 24h	3 - 5 épisodes (Espacés de 5 minutes) en 24h	≥ 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h ; Alimentation parentérale ou hydratation IV $\geq 24h$	Risque vital	Décès

a. Le contrôle nerveux du réflexe émétique

Le mécanisme du vomissement est un acte réflexe hautement complexe. Le système nerveux central, particulièrement le tronc cérébral, joue le rôle d'interface. Il reçoit les différents influx nerveux, les intègre et émet une réponse motrice efférente vers le tube digestif et la musculature de la paroi du thorax et de l'abdomen. Cette réponse aboutit au réflexe émétique.

Les premiers chercheurs découvrent l'existence d'un « centre du vomissement » impliqué dans la coordination de l'emesis. En 1950-1951, Wang et Borison localisent cette zone anatomique dans la medulla, plus particulièrement, dans la partie dorsolatérale de la formation réticulée du tronc cérébral. Au départ, ce « centre » était considéré comme le point de convergence de toutes les afférences. Cependant, le concept du « centre du vomissement » comme une zone anatomiquement définie est abandonné (8,9). Maintenant, on considère plutôt des réseaux de neurones diffus dans la medulla oblongata, impliqués ensemble dans l'intégration des messages afférents pour coordonner le réflexe émétique (Figure 1) [13].

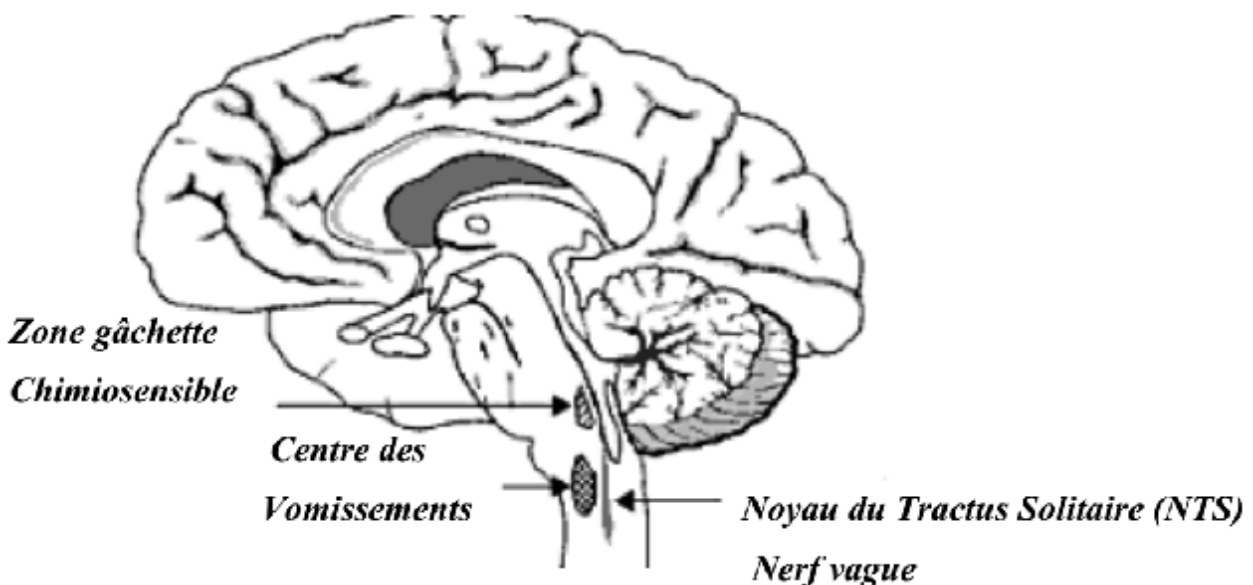


Figure 1 : Localisation des structures du réflexe émétique [15].

b. Le réflexe émétique : organisation et coordination :

i. Le « centre du vomissement » :

Cette région, appelée « central pattern generator » ou région génératrice de schéma central, se situe dans la medulla oblongata. Elle est indispensable pour l'intégration du signal émétique et la coordination des composants moteurs de l'emesis [12]. Cependant, par commodité, cette région est encore appelée « centre du vomissement ». Elle comprend le Noyau du Tractus Solitaire (NTS), le noyau dorsal moteur et les neurones situés à proximité.

Au niveau de cette interface, l'information venant des voies neuronales afférentes est centralisée pour pouvoir émettre ensuite des influx efférents moteurs [14]. Le « centre du vomissement » se situe à proximité des centres contrôlant la respiration, la salivation, la déglutition et la toux [8]. Il est activé par des afférences centrales et périphériques.

ii. Les afférences centrales :

- Zone gâchette chimiosensible ou Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) :

Ce petit organe « circumventriculaire » est situé au niveau du plancher du IV^{ème} ventricule, dans l'area postrema. En raison de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique à ce niveau du système nerveux central, la zone chémoréceptrice est sensible aux variations de composition et aux stimuli provenant de la circulation sanguine ou du liquide céphalorachidien. Cette zone est très vascularisée. Elle a la particularité d'exprimer différents types de récepteurs :

- Ø Récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2)
- Ø Récepteurs sérotoninergiques de type 3 (5-HT3)
- Ø Récepteurs muscariniques (M).

Ces récepteurs sont sensibles aux neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine et acétylcholine) et aux hormones (arginine, vasopressine, angiotensine II).

L'area postrema reçoit les influx du nerf vague en provenance du tractus gastrointestinal. Des voies nerveuses se projettent vers la partie gélatineuse du NTS. Ce dernier et l'area postrema sont intimement liés [16]. La CTZ est sensible aux substances toxiques endogènes et exogènes. Des peptides dérivés de l'intestin ou des métabolites des agents anticancéreux peuvent induire des vomissements en partie par liaison sur ce site. Cependant, ce mécanisme nécessite d'être étudié plus en détail.

- Cortex cérébral et système limbique :

Des impulsions venant des centres corticaux supérieurs peuvent jouer un rôle dans les vomissements. Le cortex cérébral est sensible à divers stimuli comme le goût, la vue et l'odorat [17]. Une émotion, la mémorisation d'une image ou d'une odeur pourrait induire des vomissements. Le système limbique est impliqué dans les processus de mémorisation et de comportement émotionnel. De ces structures partiraient des influx nerveux en direction du centre du vomissement. Ces deux zones sont impliquées dans la genèse des vomissements anticipés.

- Système vestibulaire (le labyrinthe) :

Cette zone cérébrale de l'oreille interne reçoit et interprète des informations perçues lorsque l'organisme est en mouvement ou à une sensation de mouvement. Des perturbations du système vestibulaire peuvent moduler la sensibilité du tronc cérébral aux stimuli émétisants et engendrer des nausées et vomissements : mal des transports, maladie de Menière. La stimulation des récepteurs labyrinthiques provoque un flux d'impulsion cheminant via les noyaux vestibulaires jusqu'au cervelet, pour atteindre ensuite la CTZ. Ces récepteurs sont en relation avec la CTZ,

par l'intermédiaire des fibres muscariniques cholinergiques (M) et histaminergiques (H1). Des récepteurs 5-HT1b semblent être présents dans le système vestibulaire [11, 17, 18].

iii. Les afférences périphériques :

Les afférences vagales abdominales semblent être la source la plus probable pour les nausées et vomissements chimio induits. Elles connectent le tractus gastro-intestinal au tronc cérébral. L'agression par les agents émétisants de l'extrémité des afférences au niveau du tractus gastro-intestinal, du foie, de la cavité buccale ou du pharynx constitue des stimuli pour les fibres afférentes périphériques. L'activation de ces voies se fait par stimulation directe de la muqueuse gastrique ou via certains types de récepteurs. Les mécanorécepteurs intestinaux sont sensibles à la contraction ou la distension intestinale. Les chémorécepteurs de la muqueuse du tractus digestifs sont sensibles aux neurotransmetteurs.

Le message est transmis par les nerfs vagues et splanchniques. La majorité des terminaisons des afférences viscérales aboutissent dans le NTS, les autres terminaisons arrivent au niveau de la CTZ. Il reste encore à comprendre comment les afférences vagales codent l'information responsable de la genèse des nausées et vomissements [12, 16]. La présence de « toxine » passant par le système porte pourrait stimuler les afférences vagales hépatiques [8].

iv. Les voies efférentes périphériques

Les vomissements sont induits par les fibres motrices efférentes des nerfs vagues et phréniques. On distingue deux types d'innervations : autonome et somatique. Les neurones somato-moteurs innervent les muscles respiratoires, abdominaux, la langue et les muscles de la mâchoire. L'innervation autonome

dirige les glandes salivaires, le système cardiovasculaire et respiratoire et le tractus digestif (relaxation proximale de l'estomac et péristaltisme rétrograde de l'intestin). Les voies autonomes sont ainsi responsables des signes prodromiques du vomissement : la sensation de nausée. L'innervation somatique et autonome de la vessie et du sphincter anal explique l'éventuelle expulsion qui peut avoir lieu lors du réflexe émétique en raison d'une forte augmentation de la pression abdominale [8, 18]. Les voies motrices sont coordonnées par les noyaux du tronc cérébral, communément appelés « centre du vomissement » (Figure 2).

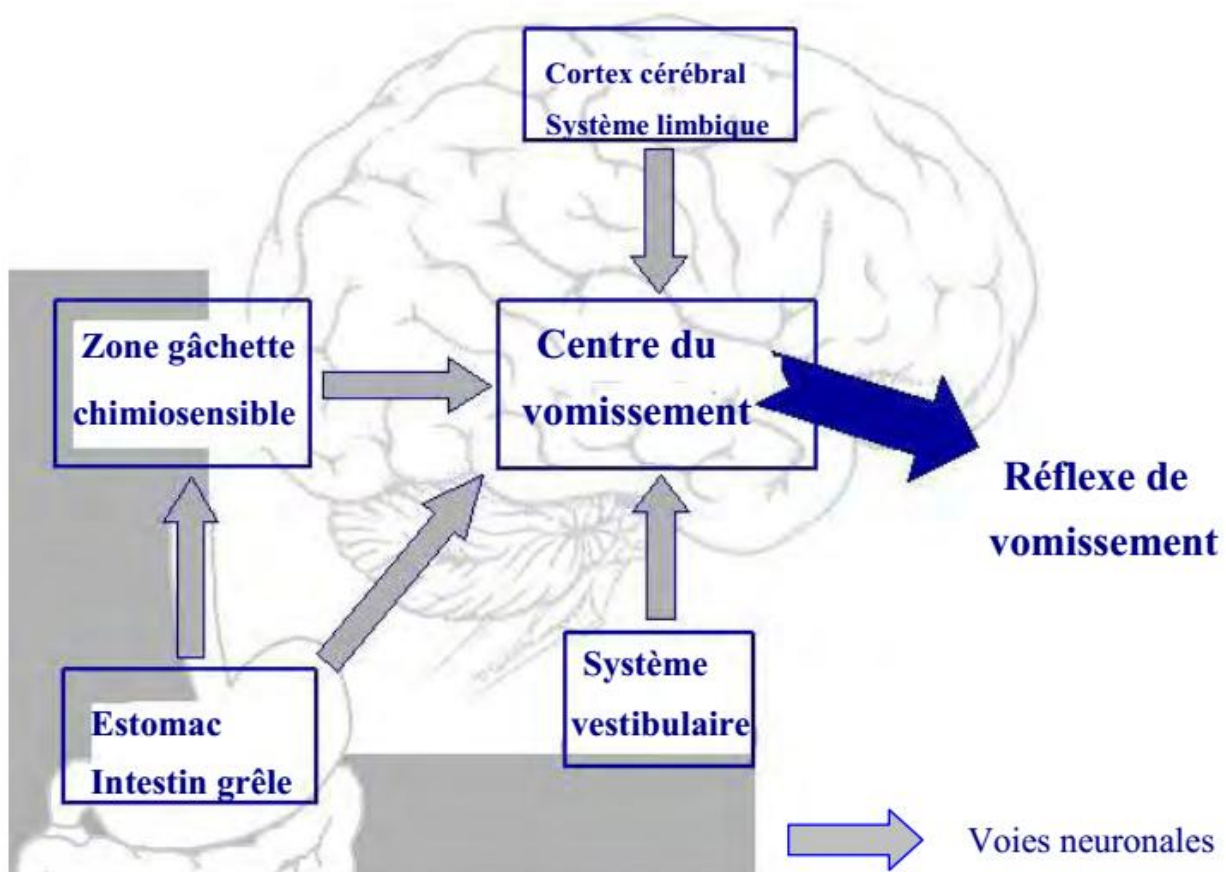


Figure 2 : Arc réflexe émétique [13].

II. LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS :

1. Classification des nausées et vomissements chimio-induits :

Cette classification initialement conçue sur la base de critères chronologiques s'avère refléter la mise en jeu de mécanismes physiopathologiques distincts (Figure 3) [19].

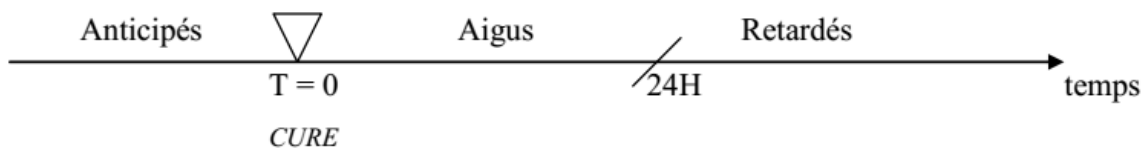


Figure 3 : Les différentes catégories de nausées et vomissements chimio-induits

a. Nausées et vomissements aigus :

Les nausées et vomissements aigus surviennent dans les 24h après l'administration de la chimiothérapie. Les principaux neurotransmetteurs impliqués sont la sérotonine et la substance P. Les molécules antinéoplasiques attaquent les cellules du tube digestif, ce qui entraîne une libération importante de sérotonine. Cette dernière va se fixer sur ses récepteurs 5-HT₃, situés sur les nerfs vagues qui sont à proximité. Cela entraîne une stimulation du centre du vomissement (ensemble de neurones dans le tronc cérébral qui peuvent être activés par des afférences nerveuses provenant du tube digestif, de la cavité oropharyngée, du système vestibulaire, de l'area postrema ou des centres nerveux supérieurs) et l'acte de vomir. Les molécules circulant dans le sang peuvent également stimuler la zone chémoréceptrice (CTZ) située au niveau du ventricule IV, non protégé par la BHE, ce qui va activer le centre du vomissement [20].

Les NVIC aigus se produisent entre 0 et 24 heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie, avec un paroxysme entre la 4^e et la 10^e

heure. Sauf exception, le tout se dissipera entre 12 et 24 heures suivant l'apparition des symptômes. Le délai d'apparition des NVIC aigus varie en fonction de l'agent de chimiothérapie utilisé (Figure 4). Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition des nausées et vomissements aigus, soit la dose de chimiothérapie ainsi que l'environnement dans lequel la chimiothérapie est administrée. D'autres facteurs, associés directement au patient, peuvent aussi influencer ce type de NVIC, dont un traitement antiémétique non optimal.

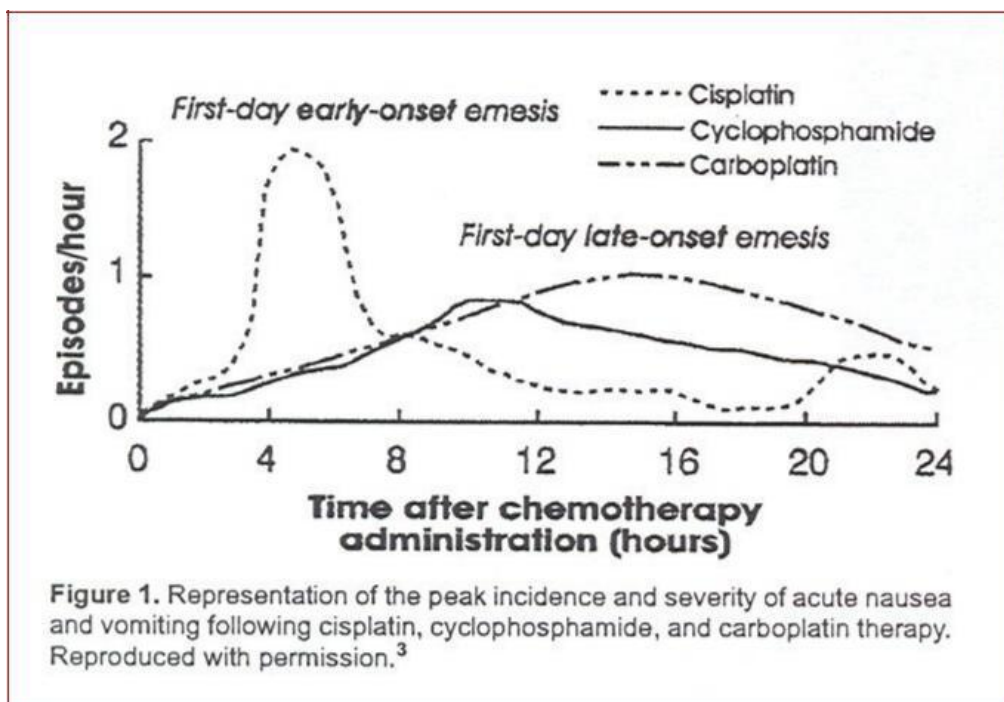


Figure 4 : Délai d'apparition des NVIC aigus ou immédiats [21].

b. Nausées et vomissements retardés :

Ils apparaissent entre la 24ème et la 120ème heure après l'administration de la chimiothérapie. Ils ont été mis en évidence lors de l'administration de cisplatine à forte dose, celui-ci entraîne des vomissements entre la première et la deuxième heure après son administration, suivis d'une période où le patient se sent mieux et d'un rebond entre 48 et 72 heures (figure 5) [20].

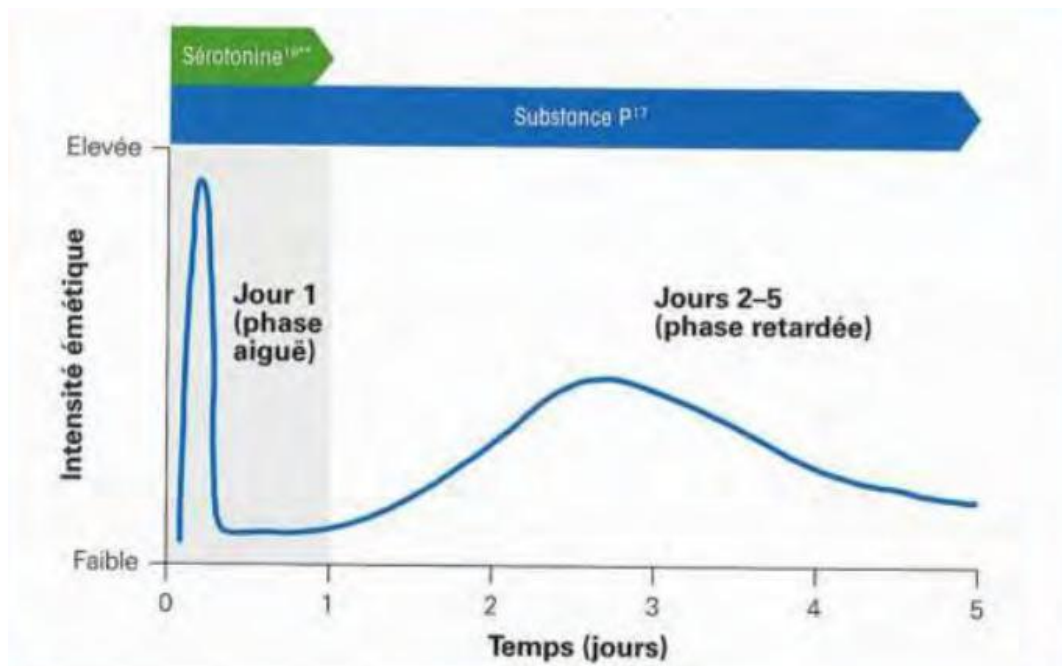


Figure 5 : Cinétique des vomissements [22].

La compréhension des mécanismes physiopathologiques est loin d'être élucidée, mais plusieurs mécanismes sont proposés :

- Ø La lésion de la barrière hémato-encéphalique,
- Ø La modification de la perméabilité et de la motilité intestinale,
- Ø L'intervention des hormones adrénérgiques endogènes et exogènes,
- Ø L'implication d'un processus inflammatoire.

La compréhension de tous ces phénomènes n'est pas encore bien établie. Elle nécessite davantage d'études pour minimiser au maximum ces vomissements très invalidants.

c. Nausées et vomissements anticipés :

L'incidence des nausées et vomissements anticipés varie entre 20 % et 60 %. Ils surviennent suite à l'évocation du traitement cytotoxique, avant l'administration des produits. Ce type d'emesis obéit au réflexe de Pavlov. Il résulte de l'activation du système supérieur cortico-limbique, chargé de la mémoire. Ce réflexe conditionné de type Pavlovien se met en place si le patient a connu, précédemment, un épisode émétique suite à une cure de chimiothérapie. Le patient associe alors, inconsciemment, aux nausées et vomissements (réponse inconditionnée) liés à la chimiothérapie (stimulus inconditionné), un environnement visuel, sonore, olfactif et/ou gustatif. Ces informations mémorisées sur l'environnement clinique deviennent le stimulus conditionné du réflexe. Ce stimulus conditionné, sans la chimiothérapie, suffit pour déclencher les nausées et vomissements anticipés (réponse conditionnée) [23, 24].

Ce réflexe a été étudié par le physiologiste Pavlov. Il montra que si l'on accoutumait un chien à lui donner de la viande (stimulus inconditionné) accompagnée d'un signal sonore (stimulus conditionné), ce dernier pouvait déclencher la salivation de l'animal (réponse conditionnée) sans lui donner de la viande.

Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer que le stimulus conditionné responsable des vomissements anticipés influence aussi les nausées et vomissements aigus et retardés.

Les personnes présentant les facteurs de risque suivants sont plus sujettes aux vomissements anticipés :

- Ø Âge \geq 50 ans
- Ø Nausée et vomissement après la dernière chimiothérapie

- Ø Anxiété
- Ø Sensibilité au mal des transports
- Ø Expérience de sueurs ou d'une fatigue généralisée lors du dernier traitement [25].

Certains de ces facteurs sont communs aux facteurs de risque liés aux patients dans les phases aiguës et retardées [19].

2. Facteurs associés aux nausées et vomissements chimio-induits:

L'incidence des NVIC dépend de plusieurs variables. Les facteurs de risque responsables de NVIC sont divisés en deux classes : les facteurs liés au patient et ceux liés à la chimiothérapie.

a. Facteurs liés au patient :

i. Facteurs de risque :

Toute personne recevant un traitement de chimiothérapie possède une sensibilité individuelle aux NVIC, mais il existe certaines variables communes pouvant affecter la maîtrise de ces NVIC.

Il est toutefois important de noter que le choix optimal des antiémétiques sera peu influencé par ces variables [26]. Ces facteurs sont :

- Ø Le traitement de chimiothérapie antérieur, mais surtout la qualité de la maîtrise antiémétique antérieure. Un patient ayant vécu des expériences désagréables associées à des NVIC sera plus susceptible de présenter les mêmes manifestations lors d'un prochain traitement.
- Ø Les antécédents de dépression.
- Ø L'anxiété.
- Ø Le sexe féminin.

- Ø L'âge inférieur à 50 ans.
- Ø La susceptibilité au mal des transports.
- Ø La présence de nausées et vomissements durant la grossesse ou après une anesthésie.
- Ø Les troubles vestibulaires [8].
- Ø La prise concomitante de certains médicaments (Tableau 5).

Il existe aussi d'autres facteurs liés au patient qui peuvent influencer la survenue et la maîtrise des NVIC (Tableau 4) [27]. Sachant que les causes possibles de nausées et vomissements ne se limitent pas uniquement aux traitements antinéoplasiques, il est alors important de les minimiser.

Tableau 4 : Facteurs pouvant occasionner de l'émèse, à l'exclusion de la chimiothérapie Adapté du NCCN [27].

Médicaments	Troubles gastro-intestinaux
<ul style="list-style-type: none"> - Analgésiques opiacés - Antibiotiques - Anticholinergiques - Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Digoxine - Éthanol - Théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome gastrique ou pancréatique - Constipation - Gastro-entérite - Gastro parésie - Obstruction intestinale - Stase gastrique - Syndrome du côlon irritable - Ulcère peptique
Désordres électrolytiques	
<ul style="list-style-type: none"> - Alcalose métabolique - Hypercalcémie - Hyperglycémie - Hypochlorémie - Hyponatrémie - Urémie 	Divers
	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte vestibulaire - Douleur chronique ou sévère - Facteurs psychologiques - Hépatite virale - Hypertension intracrânienne - Hypotension - Hypoxie - Métastases méningées, cérébrales ou hépatiques - Migraine - Radiothérapie - Statut postopératoire
Déséquilibres endocriniens	
<ul style="list-style-type: none"> - Acidocétose diabétique - Hyperparathyroïdie - Hypothyroïdie - Insuffisance surrénalienne 	

Le Réseau de soins en oncologie de Lorraine a établi un score de risque émétisant personnel (Tableau 5) prenant en compte les facteurs de risque et protecteurs vis-à-vis des NVCI.

Tableau 5 : Score de risque émétisant personnel

Age	< 50 ans	2
	> 50 ans	1
Sexe	Féminin	2
	Masculin	1
Consommation d'alcool	Non	2
	Oui	1
Antécédent de nausées gravidiques ou de mal des transports	Oui	2
	Non	1
Anxiété	Oui	2
	Non	1
Antécédent de chimiothérapie avec NVCI	Oui	3
	Non	1

Si le score du patient est supérieur à 8, il faudra alors passer au niveau supérieur de prémédication antiémétique [28].

ii. Facteurs protecteurs :

L'alcool serait un facteur protecteur si la consommation est supérieure à 30g par jour [12].

Des facteurs environnementaux jouent également un rôle dans la tolérance digestive des chimiothérapies, comme la qualité de l'accueil, de l'information, le type d'hospitalisation, le transport et les activités de détente proposées (lecture, musique, télévision, mots croisés). L'entourage familial, les repas conviviaux et les aliments bien présentés et variés sont également des éléments positifs.

Enfin comme cela a été vu, le contrôle efficace des NVCI lors de la première cure de chimiothérapie est très souvent déterminant pour les chimiothérapies ultérieures [29].

b. Facteurs liés à la chimiothérapie :

Le potentiel émétisant de l'antinéoplasique est le facteur de risque le plus important qui guide le professionnel dans le choix des antiémétiques lors de l'administration d'une chimiothérapie. Le pouvoir émétisant des antinéoplasiques correspond à la facilité avec laquelle ces substances provoqueraient des vomissements chez les personnes n'ayant reçu aucun agent antiémétique ou ayant reçu une prophylaxie inefficace [10]. Au fil des ans, plusieurs classifications ont été utilisées afin de départager les agents de chimiothérapie en fonction de leur potentiel émétisant. En 1997, Hesketh et al. ont proposé une classification en cinq niveaux, de même qu'un algorithme permettant d'additionner le potentiel émétisant d'une association d'antinéoplasiques [19]. En 2005, cette classification a été revue et simplifiée par Grunberg et al. [30]. Cette dernière classification comporte quatre niveaux, soit :

- Ø Potentiel hautement émétisant : > 90 % (niveau 5)
- Ø Potentiel modérément émétisant : 30-90 % (niveaux 3 ; 4)
- Ø Potentiel faiblement émétisant : 10-30 % (niveau 2)
- Ø Potentiel très faiblement émétisant : < 10 % (niveau 1)

Les différentes lignes directrices internationales utilisent actuellement la classification de Grunberg et al. (Tableaux 6 et 7). En présence d'une association d'agents antinéoplasiques, c'est celui possédant le potentiel émétisant le plus élevé qui détermine le niveau de l'association. De plus, le pouvoir émétisant peut varier selon la dose de l'agent de chimiothérapie utilisé, la voie d'administration (intraveineuse ou orale), le nombre de jours de chimiothérapie, la vitesse d'administration (intraveineuse rapide ou perfusion continue) et la présence d'un traitement de radiothérapie concomitant. Il faut cependant se rappeler que ces classifications reposent uniquement sur l'évaluation du potentiel émétisant et non

pas sur la capacité de ces agents à induire des nausées [8].

La combinaison d'anthracyclines et de cyclophosphamide était anciennement considérée comme modérément émétisante. Lors de la récente mise à jour des lignes directrices de l'ASCO, cette combinaison a été reclassée dans le groupe des médicaments hautement émétisants [24].

Tableau 6 : Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par voie intraveineuse [31].

Hautement émétisant (> 90 %)	Modérément émétisant (30-90 %)
<ul style="list-style-type: none"> - Anthracycline + cyclophosphamide - Amsacrine ($\leq 300 \text{ mg/m}^2$) - Carmustine ($> 250 \text{ mg/m}^2$) - Cisplatine* - Cyclophosphamide ($> 1,5 \text{ g/m}^2$)* - Dacarbazine (DTIC) - Dactinomycine - Ifosfamide ($\geq 10 \text{ g/m}^2$) - Melphalan - Méthotrexate ($\geq 1 \text{ g/m}^2$) - Streptozocine 	<ul style="list-style-type: none"> - Amifostine ($> 300 \text{ mg/m}^2$) - Arsenic trioxide - Azacytidine - Bendamustine - Busulfan - Carboplatine - Carmustine ($\leq 250 \text{ mg/m}^2$) - Clofarabine - Cyclophosphamide ($\leq 1,5 \text{ g/m}^2$)* - Cytarabine ($> 200 \text{ mg/m}^2$) - Daunorubicine - Doxorubicine - Épirubicine* - Eribuline - Idarubicine - Ifosfamide ($< 10 \text{ g/m}^2$) - Interféron alpha ($\geq 10 \text{ MU/m}^2$) - Irinotécan - Méthotrexate ($\geq 250 \text{ mg/m}^2$ et $< \text{g/m}^2$) - Oxaliplatine
Faiblement émétisant (10-30 %)	Très faiblement émétisant (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> - Amifostine ($\leq 300 \text{ mg/m}^2$) - Bortézomib - Cabazitaxel - Cytarabine (> 100 et $\leq 200 \text{ mg/m}^2$) - Docétaxel - Doxorubicine HCL liposomale - Étoposide - 5-Fluorouracile - Gemcitabine - Ibritumomab - Ixabepilone - Méthotrexate ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$ et $< 250 \text{ g/m}^2$) - Mitomycine - Mitoxantrone - Nab-paclitaxel - Paclitaxel - Pemetrexed - Raltitrexed - Temsirolimus - Teniposide - Thiotepa - Topotécan - Tositumomab - Trastuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab - Bevacizumab - Bléomycine - Cetuximab - Cladribine (2CDA) - Cytarabine ($< 100 \text{ mg/m}^2$) - Decitabine - Dexrazoxane - Fludarabine - Interféron alpha ($\leq 5 \text{ MU/m}^2$) - Interleukine-2 - Ipilimumab - L-asparaginase - Méthotrexate ($< 50 \text{ mg/m}^2$) - Panitumumab - Rituximab - Temsirolimus - Vinblastine - Vincristine - Vinorelbine

Tableau 7 : Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par voie orale [31].

Hautement émétisant (> 90 %)	Modérément émétisant (30-90 %)
- Procarbazine	<ul style="list-style-type: none"> - Busulfan (≥ 4 mg/jour) - Cyclophosphamide (≥ 100 mg/m²/jour) - Estramustine - Imatinib - Lomustine (un seul jour) - Témzolomide - Vemurafenib (monographie)
Faiblement émétisant (10-30 %)	Très faiblement émétisant (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> - Axitinib - Busulfan (< 4 mg/jour) - Capécitabine - Crizotinib (monographie) - Cyclophosphamide (< 100 mg/m²/jour) - Etoposide - Everolimus - Fludarabine - Lapatinib - Lenalidomide - Nilotinib - Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> - Chlorambucil - Erlotinib - Dasatinib - Gefitinib - Hydroxyurée - Melphalan - Mercaptopurine - Méthotrexate - Pazopanib - Sorafenib - Thalidomide - Thioguanine

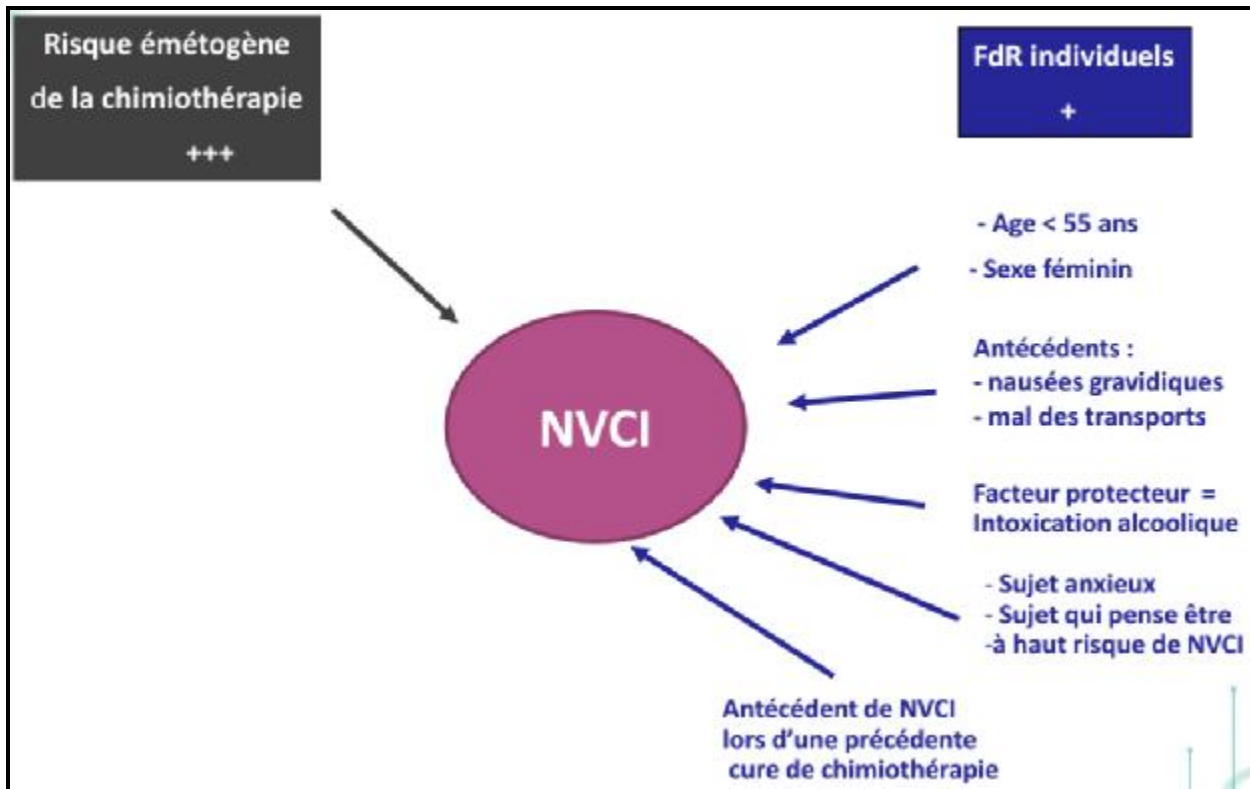


Figure 6 : Facteurs de risque de NVCI. Copyright AFSOS

3. Les conséquences des nausées et vomissements chimio-induits:

« Le cancer change tout. » Cette phrase est souvent employée par les patients lorsqu'on leur demande de décrire l'impact du cancer dans leur vie. Les patients citent les nausées et vomissements comme l'effet indésirable majeur influençant sur leur vie quotidienne. La survenue de nausées et vomissements nécessite une attention particulière chez les patients fragiles. L'altération de l'état général de ces patients risque de perturber les protocoles thérapeutiques et donc d'en altérer leur efficacité. L'emesis fatigue les patients, la période de récupération entre les cycles est par conséquent plus longue. De plus, les vomissements sont souvent associés à une perte d'appétit et à une augmentation du reflux gastro-oesophagien [32, 33].

Les complications médicales pouvant survenir suite aux nausées et aux vomissements chimio-induits sont :

- Ø Une déshydratation : une hyperhydratation doit être recommandée
- Ø Des troubles électrolytiques : la perte digestive d'ions H⁺ et Cl⁻ va entraîner une alcalose métabolique. En effet, une carence en Chlore et une hypovolémie engendrent une augmentation de la réabsorption tubulaire des bicarbonates, responsable de l'alcalose. L'hypokaliémie est liée à une perte digestive en Potassium et à une augmentation de la kaliurèse. En raison de la carence en ions H⁺, cette hypokaliémie s'aggrave avec l'alcalose ce qui entraîne une entrée de potassium dans les cellules. Ces troubles électrolytiques peuvent entraîner une insuffisance rénale fonctionnelle
- Ø Risque d'aspiration : inondation broncho-pulmonaire et pneumopathie d'inhalation
- Ø Altération de la nutrition associée à une perte de poids et perte d'appétit :

si le patient contracte une perte pondérale de plus de 10%, des signes de déshydratation, des perturbations ioniques et une insuffisance rénale, une hospitalisation s'avère nécessaire [33].

- Ø Détérioration du statut physique et mental des patients : dégradation de la qualité de vie
- Ø Discontinuité ou diminution de dose dans la thérapie par voie orale : possible échec de l'observance des traitements

Les complications mécaniques très rares : ulcération cardiaque de Mallory Weiss, rupture de l'œsophage (syndrome de Boerhaave), hématome œsophagien, fractures des côtes [8]. Afin de quantifier, le plus objectivement possible, l'intensité des nausées et des vomissements chimio-induits, deux classifications ont été réalisées (Tableau 8 et 9). Quatre grades caractérisent les nausées et vomissements selon les critères NCI-CTC ou de l'OMS.

Tableau 8 : Les grades selon l'OMS [23]

<u>GRADE</u>	<u>OMS</u>
0	Absence
1	Nausées
2	Vomissements transitoires
3	Vomissements nécessitant un traitement antiémétique
4	Vomissements incoercibles

Tableau 9 : Les grades selon les critères NCI-CTC [23]

Grade	NCI-CTC	
	<u>Nausées</u>	<u>Vomissements</u>
1	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires	1 épisode / 24h
2	Diminution de l'alimentation orale sans perte de poids ou déshydratation	2 à 5 épisodes / 24h
3	Prise calorique inadaptée, Réhydratation/nutrition entérale ou parentérale de plus de 24h	≥ 6 épisodes / 24h Réhydratation IV et/ou alimentation parentérale ≥ 24h
4	Conséquences vitales	Risque vital

Le grade 4 correspond souvent à des conséquences plus ou moins irréversibles qui mettent en jeu le pronostic vital. La persistance de vomissements sur plusieurs jours est un facteur de risque majeur pour l'insuffisance rénale. Les fonctions rénales sont donc à surveiller régulièrement pour éviter une prise en charge trop tardive [33]. Le cisplatine, par exemple peut être toxique au niveau rénal.

4. Moyens de prévention et de traitement des nausées et vomissements chimio-induits :

a. Les agents antiémétiques:

i. Sétrons:

Ils ont été commercialisés dans les années 90. Ce sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃, principalement situés sur les nerfs vague et au niveau de la CTZ. Les récepteurs à la sérotonine ont un rôle dans la régulation de l'appétit, du cycle veille/sommeil, de l'humeur et des vomissements. [23] Le récepteur 5-HT₃ est un récepteur-canal cationique : il est composé de 5 protéines formant un canal transmembranaire et son activation entraîne la création d'un signal électrique [34,35].

Ces molécules sont utiles pour prévenir les nausées et vomissements aigus, il n'y a pas de bénéfice à les prescrire en phase retardée [36]. Cependant, d'après certains auteurs, ils peuvent être utilisés au-delà de la phase aiguë si le patient ne tolère pas les corticoïdes ou le métoclopramide [28].

Actuellement en France, 3 molécules sont disponibles : l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron.

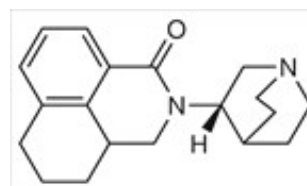
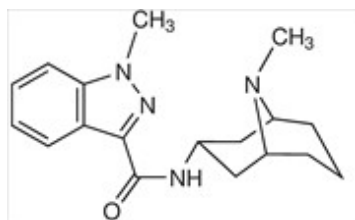
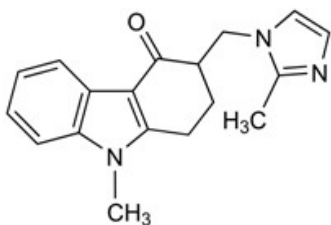


Figure 7 : Ondansétron

Figure 8 : Granisétron

Figure 9 : Palonosétron

De nombreuses études ont montré une équivalence thérapeutique entre les anciennes molécules (ondansétron et granisétron), leur administration par voie orale est aussi efficace que par voie veineuse et une administration biquotidienne n'apporte pas d'avantages par rapport à une administration unique [20]. Les posologies de ces molécules sont retrouvées dans le (Tableau 10). Des doses plus élevées ne sont pas nécessaires car les récepteurs sont saturés [28].

Leurs principaux effets secondaires ressentis par les patients sont les céphalées et la constipation. Sur le plan biologique, ils peuvent entraîner une élévation transitoire des transaminases [20,28].

Ce sont des médicaments d'exception, leur prescription doit donc se faire sur une ordonnance spécifique [23].

Tableau 10 : Posologies des sétrons

Molécule	Phase aigue J1	Phase retardée J2&3
Granisétron	Orale: 2mg	Orale: 1mg 2x/jour
	IV : 1mg ou 0,1mg/kg	
Ondansétron	Orale : 24mg pour HEC, 8mg pour MEC 2x/jour	Orale: 8mg 2x/jour
	IV : 8mg ou 0,15mg/kg	
Palonosétron	IV: 0,25mg	

- Ondansétron :

L'ondansétron ne nécessite pas d'ajustement de posologie chez les patients de plus de 65 ans. La dose maximale chez les patients en insuffisance hépatique (insuffisance modérée à sévère) est de 8mg/jour.

Les effets indésirables rapportés sont les céphalées, la sensation de rougeur ou chaleur, le hoquet, la constipation et l'élévation transitoire des enzymes hépatiques.

L'ondansétron n'est ni inducteur ni inhibiteur enzymatique. Il est cependant lui-même métabolisé en partie par le CYP3A4. Aucun ajustement n'est nécessaire en cas d'association à un inducteur ou inhibiteur de ce cytochrome.

Le pic plasmatique est à 1,5 heure après une administration orale de 8 mg et à 6 heures après une administration rectale. La biodisponibilité est autour de 60% et la liaison aux protéines plasmatiques entre 70 et 75%. Le métabolisme est hépatique et moins de 5% est excrété sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie est de 3 heures en per os et IV (augmentée à 5 heures chez les personnes âgées et en insuffisance rénale) et 6 heures par voie rectale. En cas d'insuffisance hépatique, la biodisponibilité augmente à 100% et la demi-vie est entre 15 et 32 heures [24].

- Granisétron

Les mêmes doses sont utilisées en prévention ou en traitement :

Ø 1 à 3 mg en IV 5 minutes avant le début de la chimiothérapie

Ø 1 à 2 mg per os dans l'heure qui suit le début de la chimiothérapie puis 2 mg/jour en une ou deux prises jusqu'à 7 jours après la chimiothérapie

L'insuffisance rénale ou hépatique ne nécessite pas de réduction de dose. Le pic plasmatique est à 2 heures après l'administration.

La biodisponibilité est d'environ 60% (à cause d'un effet de premier passage hépatique). La liaison aux protéines plasmatiques est de 65%. Le métabolisme est hépatique : moins de 20% est éliminé sous forme inchangée dans les urines tandis que le reste est excrété dans les selles et les urines. La demi-vie est de 4 à 5 heures chez un sujet sain et entre 9 et 12 heures chez un sujet cancéreux souffrant d'une atteinte hépatique, le métabolisme ne se faisant pas correctement [37,38].

- Palonosétron

L'administration se fait par voie IV 30 minutes avant la chimiothérapie : injection de 250µg de palonosétron sur 30 secondes. Il peut aussi être donné par voie orale : 500 µg 1 heure avant la chimiothérapie.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux de l'ondansétron, éventuellement associés à de la diarrhée, de la fatigue et des douleurs abdominales. Les interactions sont les mêmes que pour l'ondansétron.

La biodisponibilité par voie orale est de 97% et le pic plasmatique est à 5 heures. Il se lie aux protéines plasmatiques à 62%. La moitié est métabolisée par le CYP450 dans le foie. La demi-vie est de 40 heures [39].

i. Anti-NK1 :

La substance P, ou neurokinine 1, est un peptide dont les récepteurs NK1 sont situés au niveau central, notamment au niveau de la CTZ et du noyau du tractus solitaire, ainsi qu'au niveau périphérique, dans le tube digestif par exemple. La fixation de cette molécule sur ses récepteurs couplés aux protéines Gq entraîne des vomissements. Des antagonistes non peptidiques ont donc été mis au point et l'on pense que leur action est principalement centrale. [40] Ils agissent en entraînant une déplétion de substance P et donc une dépression de l'activité des neurones [32].

Le chef de file de cette classe d'antiémétique est l'aprépitant. Il s'administre par voie orale à raison de 125mg le premier jour et de 80mg à J2 et J3 « en association avec un antagoniste des récepteurs 5-HT3 et un corticoïde dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement ou modérément émétique » d'après son AMM [33].

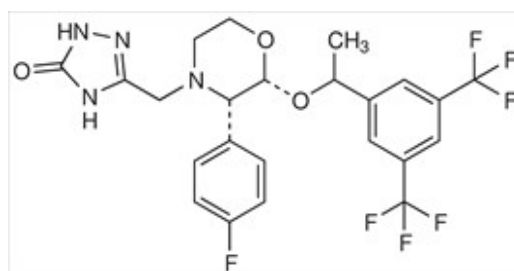


Figure 10 : Aprepitant

L'autre molécule disponible est le fosaprépitant qui est une prodrogue hydrosoluble de l'aprépitant. Son administration se fait par voie IV et il est métabolisé en apnépitant en 30 minutes.

Les études ont montré une augmentation de l'efficacité de l'apnépitant lorsqu'il est associé à d'autres molécules antiémétiques. Il sera donc utilisé en association lors des chimiothérapies fortement émétisantes [20].

Les principaux effets indésirables sont l'asthénie, le hoquet et la dyspepsie. On trouve également des sensations vertigineuses, des céphalées et des troubles digestifs [20,28,33]. Sur le plan biologique, on peut constater une élévation des enzymes hépatiques [33,41].

L'apnépitant est métabolisé par le CYP3A4 et c'est un inhibiteur modéré et un inducteur de ce cytochrome ; ces effets sont moindres lors d'une administration parentérale [39]. C'est également un inducteur retardé du CYP2C9 [20,33]. Les interactions sont potentiellement nombreuses, il conviendra d'être vigilant lors de

la délivrance de ce médicament en consultant notamment l'historique médicamenteux du patient et son dossier pharmaceutique.

Les principales interactions retrouvées [33,41] sont avec :

- Ø La warfarine, pour laquelle il faudra renforcer la surveillance de l'INR jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement.
- Ø Les contraceptifs oraux dont l'efficacité peut être diminuée pendant 1 mois. Il conviendra d'associer une autre méthode contraceptive jusqu'à 2 mois après la dernière prise.
- Ø Les corticoïdes : il faudra diminuer de 50% la dose de dexaméthasone et de méthylprednisolone en *per os* et de 25% la dose de méthylprednisolone en IV, sauf s'ils sont intégrés au protocole de chimiothérapie.

La biodisponibilité est de 67% pour la gélule de 80 mg et de 59% pour la gélule de 120mg. Le pic plasmatique se situe à 4 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est très importante (97%). L'élimination est rénale et biliaire après métabolisation hépatique. La demi-vie est entre 9 et 13 heures [33,41].

La prise de la gélule dosée à 125 mg se fait 1 heure avant la chimiothérapie et les gélules de 80 mg doivent être administrées les matins des 2 jours suivants.

i. Corticoïdes:

Bien que les corticostéroïdes ne soient pas approuvés comme agents antiémétiques, ils jouent un rôle majeur dans la prévention des NVIC aigus et retardés. Ils sont efficaces en agents simples comme prophylaxie antiémétique standard pour les agents de chimiothérapie avec un potentiel émétisant faible, mais ont un impact plus important lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine [18]. En ce sens, la dexaméthasone fait partie intégrante de presque tous les protocoles antinauséux [26].

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes n'est pas encore complètement élucidé. Les corticostéroïdes comme la dexaméthasone et la méthylprednisolone supprimeraient les NVCI en limitant l'inflammation et la production de prostaglandines dans le système nerveux central [10]. La dexaméthasone a été étudiée plus fréquemment que la méthylprednisolone [31].

Plusieurs études ont été menées pour déterminer les doses optimales de ces deux agents pour la prévention des NVIC [18]. Les doses recommandées de ces deux agents sont présentées au Tableau 11.

Tableau 11 : Doses recommandées pour les corticostéroïdes

Corticostéroïdes	Voie intraveineuse ou orale (Avant la chimiothérapie)	Voie orale post-chimiothérapie (Dose quotidienne)
Dexaméthasone	8-20 mg	8-16 mg
Méthylprednisolone	40-125 mg	Non utilisée

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible concernant les doses optimales à utiliser pour la prévention des nausées retardées [18]. De plus, on note des divergences dans les différentes lignes directrices quant aux schémas posologiques et à la durée de traitement avec la dexaméthasone en période post-chimiothérapie. Les doses équivalentes des corticostéroïdes utilisés en chimiothérapie sont présentées au Tableau 12.

Tableau 12 : Doses équivalentes des corticostéroïdes utilisés en chimiothérapie [42].

Corticostéroïdes	Dose équivalente
Dexaméthasone, voie intraveineuse ou orale	0,75 mg
Méthylprednisolone, voie intraveineuse	4 mg
Prednisone, voie orale	5 mg
Hydrocortisone (Cortef ^{MD}), voie orale	20 mg

Les corticostéroïdes administrés en dose unique ou lors d'un traitement de courte durée ont un profil de toxicité différent de celui observé lors de l'administration à long terme. Les effets indésirables observés peuvent inclure l'euphorie, l'anxiété ou l'insomnie (45 %), les symptômes gastro-intestinaux (27 %), l'agitation (25 %), l'augmentation de l'appétit (18 %), un gain de poids (17 %), l'acné (15 %), la dépression (7 %) et l'hyperglycémie. L'hyperglycémie causée par les corticostéroïdes peut être parfois sévère. Il faut donc être vigilant chez les patients à risque

Lorsqu'il y a déjà présence d'un corticostéroïde dans le traitement de chimiothérapie, il est préférable d'évaluer la pertinence d'ajouter ou d'ajuster la dose de dexaméthasone dans la thérapie antiémétique. Par exemple, si le patient reçoit un protocole contenant de la prednisone (P) comme un CVP (COP), un CHOP ou un ESHAP, on pourrait diminuer la dose de dexaméthasone avant le traitement

antinéoplasique et ne pas utiliser cet agent par voie orale en période post-chimiothérapie [31, 18].

Finalement, afin de tenir compte de l'interaction médicamenteuse, la dose orale de dexaméthasone et de méthylprednisolone doit être diminuée d'environ 50 % lorsque cet agent est combiné à un antagoniste NK-1.

ii. Antagoniste dopaminergique:

Les agonistes dopaminergiques agissent sur les récepteurs D2, situés principalement au niveau de la CTZ, mais aussi au niveau périphérique pour certains d'entre eux. Ils sont répartis en 3 familles chimiques :

Ø Butyrophénones

Ø Phénothiazines

Ø Benzamides

Leurs principaux effets indésirables sont un syndrome extrapyramidal, une dyskinésie, de la somnolence, des troubles cardiovasculaires et des diarrhées.

- Dompéridone

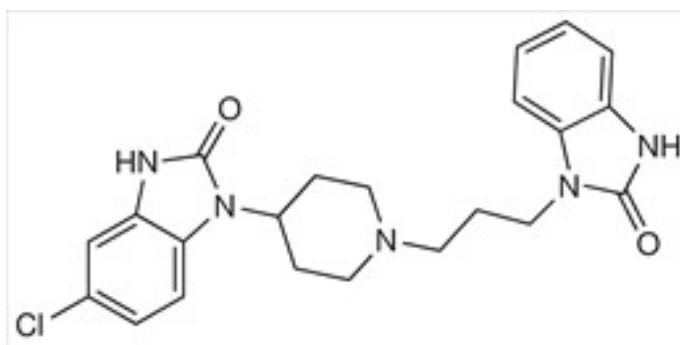


Figure 11 : Dompéridone

Notamment à cause du risque d'allongement de l'espace QT, la dompéridone doit être prescrite pour une durée maximale de 7 jours, sans dépasser 30 mg/jour par voie orale chez l'adulte. Son action est principalement périphérique, elle ne passe quasiment pas la BHE [43,44].

Les effets indésirables provoqués par la dompéridone sont :

- Ø Sécheresse buccale
- Ø Galactorrhée, gynécomastie ou aménorrhée par augmentation de la prolactinémie
- Ø Augmentation de l'espace QT, arythmie ventriculaire pouvant entraîner le décès (uniquement pour la forme IV)
- Ø Syndrome extrapyramidal : dystonie, syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésie

Elle est contre-indiquée chez les personnes ayant des problèmes cardiaques. Elle ne doit pas non plus être administrée avec des médicaments entraînant une hypoprolactinémie car elle diminuerait leur action. De par son effet prokinétique, elle peut influencer sur l'absorption d'autres molécules.

La biodisponibilité est faible (15%) à cause d'un effet de premier passage hépatique et d'un métabolisme intestinal. Le pic plasmatique a lieu 30 minutes après la prise, la liaison aux protéines plasmatique est d'environ 90%. La métabolisation hépatique est suivie d'une élimination urinaire à 30%. La demi-vie est de 7,5 heures.

- Métopimazine

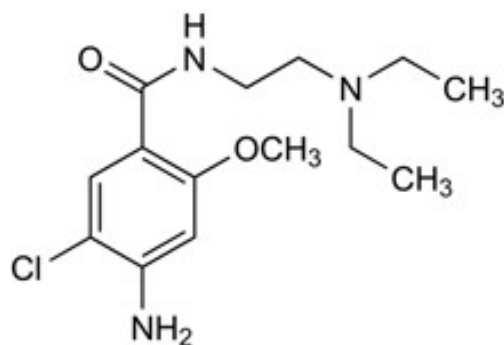


Figure 12 : Métopimazine [38,39]

Le métopimazine augmente la tonicité du sphincter gastro-œsophagien et relâche le sphincter pylorique. Il a également un effet direct sur la CTZ.

La posologie maximale est 10mg 3 fois par jour pendant 5 jours ; la dose journalière ne doit pas excéder 500 µg/kg. Cette dose doit être réduite de moitié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Les effets indésirables sont des symptômes extrapyramidaux : dystonie (chez des patients jeunes), dyskinesies tardives (pour des traitements longs et des patients âgés), agitation, somnolence, vertiges, anxiété, confusion, tremblements, troubles tensionnels et gastro-intestinaux, dyspnée, dépression, perturbations visuelles, urines fréquentes et incontinence, céphalées. Le métopimazine stimule également la production de prolactine, entraînant une galactorrhée.

Compte-tenu des nombreux effets indésirables possibles, un certain nombre de précautions sont à respecter :

- Ø Patients hypertendus, épileptiques : augmentation de la fréquence et de la sévérité des crises : on surveillera la tension artérielle et on n'utilisera pas ce médicament chez les patients épileptiques.
- Ø Risque d'augmentation de troubles gastro-intestinaux existants : selon le trouble, on préférera donner une autre molécule telle que la métopimazine (Vogalène®).

- Ø Risque de crise hypertensive si présence de phéochromocytome : il est préférable de ne pas administrer de métoclopramide dans ce cas
- Ø Attention particulière lors de l'utilisation de machines ou de la conduite car risque accru de somnolence : il faut prévenir le patient afin qu'il soit plus vigilant.

Le métoclopramide peut être la cause d'interaction quand il est associé à d'autres médicaments :

- Ø Les autres médicaments entraînant des symptômes extrapyramidaux comme les phénothiazines.
- Ø Les drogues ayant une action sur les récepteurs centraux de la dopamine.
- Ø Les dépresseurs du SNC qui augmentent les effets de somnolence.
- Ø Les anti-muscariniques et les analgésiques opioïdes qui antagonisent les effets gastro-intestinaux du métoclopramide.
- Ø Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec un risque de syndrome sérotoninergique.

Le métoclopramide est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité varie de 30 à 100 % selon les individus à cause d'un effet de premier passage hépatique variable. Le pic plasmatique se situe 1 à 2 heures après administration. La liaison aux protéines plasmatiques est entre 14 et 30%.

Il passe la BHE et la barrière placentaire. La demi-vie est de 4 à 6 heures. L'excrétion est majoritairement urinaire : 85% est éliminé en 72h. L'élimination par les selles représente 5%.

iii. Benzodiazépines:

Elles sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques dans la prévention des NVCI anticipées et en deuxième ligne de traitement en cas d'échec d'une première thérapie.

La molécule la plus utilisée sera le lorazépam. Une étude menée par Harrousseau en 2000 [45] a montré que l'ajout de lorazépam à la bithérapie classique (ondansétron et méthylprednisolone) améliorait la qualité de vie des patients, sans augmenter les effets indésirables, en diminuant le nombre d'épisodes vomitifs et nauséux.

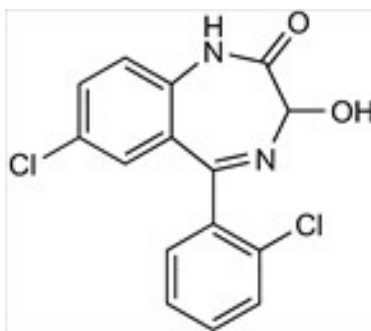


Figure 13 : Lorazépam

Le lorazépam est une benzodiazépine de courte durée d'action. En se liant à ses récepteurs GABAergiques, elle renforce l'activité du GABA qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau.

Il est administré à la posologie d'un à deux milligrammes par voie orale. Son action est notamment importante sur les nausées et vomissements anticipés par son effet anxiolytique, sédatif et amnésiant [46].

Les principaux effets indésirables sont la somnolence, la sédation, la faiblesse musculaire et l'ataxie. Ses effets seront majorés s'il est associé à d'autres dépresseurs du SNC tels que l'alcool, les antidépresseurs, les antihistaminiques ou les antipsychotiques.

L'absorption du lorazépam est rapide et sa biodisponibilité est d'environ 90%. Le pic plasmatique survient 2 heures après l'administration. La liaison aux protéines plasmatiques est de 85%. Il passe la BHE et la barrière placentaire. Son métabolisme est hépatique et l'élimination est urinaire. La demi-vie est entre 10 et 20 heures [25].

iv. Autres:

- Cannabinoïdes

On trouve la nabilone et le dronabinol qui sont des dérivés du tétrahydrocannabinol (THC), un des constituants du cannabis. Ils sont utilisés en seconde ligne de traitement dans certains pays mais ne sont pas commercialisés en France [47]. Ils diminueraient les nausées et stimuleraient l'appétit [25].

Les principaux effets indésirables sont l'hypotension orthostatique, la dysphorie, la somnolence et les hallucinations [20].

- Neuroleptiques

Parmi les neuroleptiques pouvant être utilisés pour lutter contre les NVCI, on trouve l'olanzapine et l'halopéridol.

L'olanzapine est un antipsychotique atypique. Cette molécule agit sur de nombreux récepteurs :

- Ø Dopaminergiques : D1, D2, D3, D4
- Ø Sérotoninergiques : 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆
- Ø Catécholamines : adrénérique α1
- Ø Acétylcholine : muscariniques
- Ø Histaminiques : H1

Son action sur les nausées et vomissements est mal connue mais elle vient probablement du blocage des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques qui sont, de façon reconnue, impliqués dans ce phénomène [48,49].

Les essais successifs effectués sur l'olanzapine permettent de montrer une efficacité sur les nausées retardées notamment, à la posologie de 5mg les 2 jours précédant la chimiothérapie puis 10mg par jour pendant 4 à 7 jours dès le premier jour de chimiothérapie.

L'avantage de cette molécule est qu'elle ne nécessite qu'une administration par jour et qu'elle améliorerait de façon générale la qualité de vie des patients en agissant sur de multiples récepteurs. D'un point de vue pharmacologique, l'olanzapine n'a pas d'influence sur le CYP 450, ce qui limite très fortement les interactions.

Sur une courte durée d'administration, l'effet indésirable principal est la somnolence. Cette molécule pourrait également avoir un intérêt dans le soulagement des nausées et vomissements réfractaires mais les études ne sont pas suffisantes. Il serait intéressant également de faire des études pour les chimiothérapies sur plusieurs jours.

L'halopéridol est un neuroleptique appartenant à la famille des butyrophénones. Il agit donc notamment sur les récepteurs dopaminergiques en les bloquant. Les effets indésirables provoqués par cette molécule sont proches de ceux de la dompéridone. Sa biodisponibilité se situe autour de 70%. On retrouve deux pics plasmatiques : le premier entre 3 et 6 heures après l'administration et le second entre 12 et 20 heures [22].

Tableau 13 : Les principaux agents antiémétiques prescrits lors de chimiothérapie
[23].

<u>Classe pharmacologique</u>		<u>DCI</u>	<u>Nom commercial</u>
Antagonistes dopaminergiques	Benzamides	métoclopramide	PRIMPERAN®, ANASIN®
		alizapride	PLITICAN®
	Phénothiazine	métopimazine	VOGALENE®
		chlorpromazine	LARGACTIL® (hors AMM)
Butyrophénones	Halopéridol	HALDOL® (suit à une radiothérapie)	
Autres	Dompéridone	MOTILIUM® ; PERIDYS® ; BIPERIDYS® (hors AMM)	
Corticostéroïdes		Dexaméthasone	DECTANCYL® ; SOLUDECADRON®
		Méthylprednisolone	SOLUMEDROL®
		Prednisone	CORTANCYL®
		Ondansétron	ZOPHREN®
		Granisétron	KYTRIL®
Antagonistes des récepteurs 5-HT3		Tropisétron	NAVOBAN®
		dolasétron	ANZEMET®
		palonosétron	ALOXI®
Antagonistes des récepteurs NK1		Aprépitant	EMEND® ; IVEMEND®
Antagonistes histaminergiques	Antihistaminergiques	Diphenhydramine	DRAMAMINE®
Anxiolytiques, type benzodiazépine		lorazéпам	TEMESTA®
		clorazéпам	TRANXENE®

b. Thérapeutiques complémentaires :

En plus des traitements que l'on a pu étudier précédemment, certains patients font appel à des traitements complémentaires tels que l'homéopathie, la phytothérapie ou l'aromathérapie, l'acupuncture ou d'autres formes de médecine chinoise.

Les traitements complémentaires sont définis comme « des traitements adjuvants qui peuvent pallier les effets secondaires des traitements conventionnels et leur retentissement psychologique. Ils participent à l'amélioration de la qualité de vie et sont utilisés en même temps que les traitements standards spécifiques [50]. Il s'agirait d'une « stratégie active et autonome pour faire face au cancer » [29].

La fréquence d'utilisation est variable selon les études : entre 18 et 83% pour certains [49] et environ 28% pour d'autres [22]. L'homéopathie est la méthode la plus utilisée (60%), suivie par la diététique (44%) puis la phytothérapie (37,5%) [51].

Les patients utilisent ces thérapeutiques dans le but de renforcer les défenses de l'organisme, de mieux supporter le traitement anticancéreux (diminution de la fatigue et des nausées), d'augmenter les chances de réussite du traitement et pour une partie de traiter la maladie elle-même [50,51].

Les femmes entre 20 et 50 ans avec un bon niveau d'instruction sont les patientes qui utilisent le plus ces traitements [50,51].

La plupart des patients qui utilisent ces méthodes complémentaires n'en informent pas leur médecin traitant [29]. Ces méthodes peuvent pourtant interagir avec le traitement anticancéreux et en diminuer l'efficacité ou en augmenter les effets indésirables.

Certaines personnes cependant ne veulent pas utiliser ces traitements complémentaires parce qu'ils n'en voient pas l'intérêt ou à cause :

- Ø Du risque d'interactions
- Ø D'un nombre déjà important de médicaments
- Ø De leur oncologue qui les proscrit.

i. Acupuncture:

L'acupuncture est utilisée en Chine depuis 2500 ans et son intérêt dans le soulagement des nausées et vomissements a été mis en avant dans les années 80 par la découverte du point d'acupuncture P6, situé près du poignet [52]. Elle est aujourd'hui reconnue par la HAS comme une méthode ayant fait ses preuves et 15 à 20% des patients sous chimiothérapie anticancéreuse y auraient recours en France [53].

Il existe plusieurs méthodes de stimulation des points d'acupuncture :

- Ø L'acupression : méthode non invasive qui consiste à placer un bouton ou la pulpe des doigts au niveau du poignet pour exercer une légère pression.
- Ø L'électrostimulation : application d'un courant électrique de surface à travers un bracelet au point d'acupuncture souhaité.
- Ø L'acupuncture classique : utilisation d'aiguilles d'acupuncture que l'on place au point souhaité, c'est une stimulation manuelle.
- Ø L'électroacupuncture : on applique une stimulation électrique sur les aiguilles d'acupuncture.

Le point d'acupuncture ayant un effet sur les nausées et vomissement est le Pericardium 6, ou P6, qui se trouve à 3 cm du poignet, entre les tendons du muscle radial fléchisseur des doigts et le muscle palmaire long.



Figure 14 : Acupuncture au P6.

Parmi les différentes méthodes de stimulation qui existent, une seule serait efficace sur les vomissements aigus : l'électroacupuncture, elle utilise des aiguilles d'acupuncture associées à une stimulation électrique. La stimulation avant la chimiothérapie rendrait la méthode plus efficace [52].

L'acupuncture n'a pas d'incidence sur les nausées aigues. [54].

Les effets indésirables sont très souvent transitoires et bénins :

- Ø Sensation douloureuse lors de l'insertion de l'aiguille
- Ø Sensation de malaise lors de la séance
- Ø Sensation de fatigue
- Ø Augmentation des symptômes pendant 24 à 48 heures après la séance.

Une vigilance accrue doit être portée chez les patients présentant un lymphœdème, des troubles cutanées ou hématologiques.

Avant de commencer la séance, il est important de vérifier que le matériel utilisé est stérile et que le cabinet médical est équipé d'un DASRI (Déchets d'Activité de Soin à Risque Infectieux).

De plus, seul un médecin ayant suivi une formation adaptée et ayant reçu une autorisation d'exercice peut proposer cette méthode de soin [53].

Cependant, les études ne sont pas assez nombreuses, n'emploient pas les mêmes méthodes et ont été faites avant la mise sur le marché de molécules récentes. Cela ne permet pas de conclure à une réelle efficacité de l'acupuncture dans la prise en charge des NVCI [55,56]. Toutefois, si elle est réalisée dans de bonnes conditions, elle ne semble pas dangereuse et elle n'interfère pas avec le traitement anticancéreux.

i. Phytothérapie :

La principale plante utilisée dans le traitement des nausées et vomissement est le gingembre. La partie de la plante dont on se sert est le rhizome.



Figure 15 : Le rhizome de gingembre.

Il est utilisé comme remède gastro-intestinal depuis plusieurs siècles. Cependant, l'European Medicines Agency (EMA) ne lui attribue un usage bien établi que pour le traitement des nausées et vomissements dus au mal des transports [57]. Il n'y a pas suffisamment d'études qui mettent en évidence une efficacité dans le soulagement des NVCI. Le mécanisme d'action n'est pas bien connu : il régulerait la motilité gastro-intestinale, stimulerait les sécrétions gastriques [58].

Les feuilles de menthe poivrée (*Mentha piperita*) peuvent être utilisées en infusion en cas « d'inconfort digestif » mais ne sont pas reconnues comme une aide contre les nausées et vomissements [59].

ii. Homéopathie :

L'homéopathie présente un rapport bénéfice risque favorable même si aucune étude n'a démontré son efficacité. En 2000, le British Medical Journal dit : « les médicaments homéopathiques en hautes dilutions, prescrits par des professionnels formés, sont probablement sans danger et peu susceptibles de provoquer des réactions indésirables graves ».

Plusieurs souches homéopathiques peuvent être proposées au patient selon les symptômes qu'il présente :

- Ø *Ipeca* 5CH : quand les vomissements n'améliorent pas l'état du patient
- Ø *Ignatia* 5CH : quand le sujet est aggravé par la consommation d'un plat léger et amélioré par la distraction
- Ø *Nux vomica* 9CH : les nausées, les vomissements et la somnolence sont améliorés par un repos après le repas
- Ø *Arsenicum album* 7CH : quand les nausées et vomissement sont améliorés par la chaleur locale, le sujet est anxieux et agité, son état est amélioré par l'air frais sur le visage.

La posologie est de 2 granules 3 fois par jour, 2 granules supplémentaires seront administrés au moment du coucher pour Arsenicum album [60].

Dans Cancer et Homéopathie, Bagot propose également la souche Okoubaka Aubrevillei 4CH à la posologie de 3 granules 3 fois par jour le jour et le lendemain de chaque traitement. Cette souche est indiquée quand les nausées sont aggravées au réveil après le repas et à la pensée de la nourriture, quand les vomissements ne soulagent pas et épuisent [61].

iii. Aromathérapie :

Les huiles essentielles (HE) que l'on peut utiliser dans la prévention des nausées et vomissements sont les HE de basilic exotique (*Ocinum basilicum* spp. *Basilicum*), de citron (*Citrus lemon*) et de menthe poivrée (*Mentha piperita*) [62].

Cette dernière est la seule à avoir un usage bien établi par l'HMPC de l'EMA [63]. Elle provient de l'hybridation entre la menthe aquatique (*Mentha aquatica* L.) et la menthe verte (*Mentha spicata* L.). Pour être reconnue de qualité pharmaceutique, l'HE de *Mentha piperita* doit contenir :

- Ø 30 à 55 % de menthol,
- Ø 14 à 32 % de menthone,
- Ø 1,5 à 10 % d'isomenthone,
- Ø 1 à 8 % de menthofurane,
- Ø 2,8 à 10 % d'acétate de menthyle,
- Ø 3,5 à 8 % d'1,8-cinéole
- Ø 1 à 3,5 % de limonène.

En revanche, elle doit contenir au maximum 3 % de pulégone, 0,2 % d'isopulégol et 1 % de carvone [64,65].

Cette HE a montré un effet significatif dans les nausées et vomissements post-opératoires. Une étude menée en 2013 montre une diminution du nombre d'épisodes de vomissements et de l'intensité des nausées dans les 24 heures qui suivent la chimiothérapie suite à l'ingestion toutes les 4 heures de capsules contenant des HE de *Mentha spicata* et *Mentha piperita* [66].

Son utilisation est à éviter chez les enfants de moins de 8 ans, les femmes enceintes et les patients épileptiques ou asthmatiques. Elle est contre-indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires ou inflammation de la vésicule biliaire et de problèmes hépatiques. Des précautions sont à prendre chez les patients présentant une hernie hiatale, des calculs biliaires ou des reflux gastro-œsophagiens [64,65]. Elle est déconseillée en inhalation chez les enfants de moins de 12 ans.

L'HE de menthe poivrée peut entraîner des interactions avec la codéine et le midazolam (Buccolam®).

Des réactions allergiques sont possibles, notamment dues à la présence de menthol. L'inhalation de doses trop importantes peut entraîner des nausées, des tremblements musculaires, des troubles cardiaques à type de bradycardie et des troubles nerveux tels que l'ataxie. La dose létale par voie orale est de 50 gouttes en une prise [65].

Elle peut être utilisée par voie orale à raison d'une goutte sur un support neutre, à renouveler 30 minutes plus tard si besoin. On peut y associer l'HE de gingembre en quantités égales, cependant elle n'a pas montré de bénéfice dans la prise en charge des NVCI [66].

L'HE de citron est photosensibilisante, elle ne doit donc pas être utilisée si le patient est traité par de la radiothérapie [29].

c. Mesures non médicamenteuses :

i. Education du patient:

Avant toute chose, il est important d'établir une relation de confiance avec le patient en lui expliquant l'objectif thérapeutique et l'intérêt des antiémétiques.

Optimiser l'observance du protocole antiémétique est indispensable et le patient doit respecter rigoureusement les horaires de prise des médicaments antiémétiques. Les formes galéniques sont également variées pour favoriser l'observance.

En effet, certaines spécialités sont présentées en lyophilisats oraux ce qui présente l'avantage de pouvoir se prendre n'importe où et sans eau puisqu'il se disperse en quelques secondes sur la langue. Enfin, si le patient ne supporte pas la prise par voie orale, il existe des suppositoires pour certaines spécialités [67].

L'éducation thérapeutique doit permettre d'insister sur l'observance, même si les symptômes de nausées et vomissements sont absents, et les éventuelles conséquences du non suivi du traitement doivent être expliquées [68].

ii. Conseils hygiéno-diététiques:

Au-delà du traitement antiémétique, des mesures hygiéno-diététiques existent. Elles permettent de réduire les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, même si, de manière générale, l'adoption de bonnes habitudes de vie fait partie intégrante des traitements du cancer [68,69].

Il est par exemple conseillé de réduire la consommation du le tabac et, si le patient le souhaite, d'arrêter de fumer [70].

Pendant les 24 heures qui précèdent la cure, afin de limiter l'incidence des aversions alimentaires chimio-induites et de réduire les nausées et vomissements, il est recommandé d'éviter la consommation d'aliments nouveaux ou que le patient aime particulièrement.

En effet, plus l'alimentation des 24 heures précédant la première cure est diversifiée, plus le risque d'aversion alimentaire est important [67].

La chimiothérapie peut également affecter la sensibilité de l'odorat. Certaines odeurs, jusque-là supportables, deviennent désagréables et accentuent les nausées et les vomissements. Il est donc préférable d'éviter les odeurs prononcées comme les fritures, les poissons, les choux, les oignons, les peintures, les parfums et de modifier la préparation et la cuisson de certains aliments, en pensant par exemple à réchauffer à basse température pour limiter les odeurs [67].

Après la cure, il est conseillé d'adapter son alimentation [70]. Les aliments froids comme les sandwichs, les salades, les produits céréaliers, le pain grillé, les biscottes et les fruits frais sont à privilégier [67,68]. Il faudra éviter les aliments acides, les marinades et les aliments lourds ou difficiles à digérer comme les aliments frits, gras ou épicés [68,70].

Les repas conviviaux, soigner la présentation des aliments et varier les menus, sont des éléments qui peuvent faciliter la prise alimentaire [67]. D'autre part, le patient doit prendre son temps et manger lentement afin de faciliter la digestion [70]. Il est également recommandé de rester en position assise pendant 30 minutes après le repas. Si la position couchée est utilisée, il est préférable de se mettre sur le côté droit afin de favoriser la vidange gastrique [69].

Le patient ne doit pas s'angoisser si la quantité d'aliments ingérée est insuffisante car le plus important est qu'il mange ce qui lui fait plaisir et envie [67,70]. En cas de perte d'appétit, il faut favoriser l'hydratation afin de prévenir une insuffisance rénale, fractionner l'alimentation en 6 à 8 petits repas, encourager l'enrichissement de l'alimentation avec du beurre, des sauces, des jus, des œufs et de la crème par exemple et privilégier les aliments à haute densité calorique [68,69,70]. Si le patient ne peut plus du tout manger pendant plusieurs jours, il peut être utile de lui proposer des compléments riches en protéines et hypercaloriques aux parfums et textures variés [67].

Le patient devra boire plutôt avant ou après les repas des boissons à son goût en variant entre eau, infusions, jus de pomme et boisson à base de cola dégazé, par exemple. Si besoin, il pourra utiliser une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs [69,70]. De plus, les boissons gazeuses fraîches, notamment les sodas frais à base de cola, peuvent participer à diminuer les nausées [67,70].

Alors, les premiers conseils que le médecin peut dispenser sont les règles hygiéno-diététiques à suivre pour éviter les nausées ou les limiter lorsqu'elles sont présentes [7,43,62] :

- Ø Manger lentement, en petites quantités et faire 6 à 8 repas par jour plutôt que faire 3 gros repas
- Ø Manger des plats froids pour limiter les odeurs, et faciles à mastiquer
- Ø Augmenter l'hydratation, boire de façon régulière en petite quantité (eau, infusions, jus de fruits, ...) mais éviter de boire pendant le repas
- Ø Eviter les aliments trop difficiles à digérer : les aliments gras, frits, épicés ou sucrés
- Ø Déléguer la préparation des repas si besoin
- Ø Attendre quelques heures après un vomissement pour manger à nouveau
- Ø Ne pas rester dans les pièces de la maison où il y a des odeurs fortes
- Ø Prendre les médicaments antiémétiques 15 à 30 minutes avant de manger
- Ø Rester en position assise au moins 30 minutes après le repas, ou s'allonger sur le côté droit pour faciliter la vidange gastrique
- Ø Se distraire afin de ne pas penser aux repas
- Ø Supprimer le tabac
- Ø Faire des exercices de relaxation
- Ø Respirer de l'air frais

5. Schémas de prémédication antiémétique :

a. Chimiothérapie très faiblement émétisante :

Aucune prémédication n'est requise pour les chimiothérapies très faiblement émétisantes, que ce soit pour la phase aiguë ou la phase retardée.

b. Chimiothérapie faiblement émétisante :

Il est possible d'utiliser un corticoïde pendant les premières 24 heures ou éventuellement du métoclopramide. Aucune prophylaxie n'est recommandée pour la phase retardée.

c. Chimiothérapie modérément émétisante :

Pour la phase aiguë, il est recommandé de donner un sétron associé à un corticoïde, avec de l'aprépitant ou non. Pour la phase retardée, il doit être administré un corticoïde et de l'aprépitant s'il a été utilisé en phase aiguë. Il est possible de remplacer le corticoïde par un sétron, cependant leur utilité est limitée.

d. Chimiothérapie fortement émétisante :

En phase précoce, il faut administrer une association de sétron, corticoïde et aprépitant. Et pour la phase retardée, seuls le corticoïde et l'aprépitant sont à utiliser.

Tableau 14 : Protocoles antiémétiques standards. NVCI : nausées et vomissements chimio-induits [71].

Risque élevé d'apparition de NVCI : chimio hautement émétisante et/ou score ≥ 8	
Phase aiguë (j1)	Phase retardée
<ul style="list-style-type: none"> • Aprépitant <i>per os</i> 125 mg • Ondansétron i.v. 16 mg • Méthylprednisolone i.v. 60 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant <i>per os</i> 80 mg (j2 et 3) • Prednisone <i>per os</i> 40 mg (j2, 3 et 4)
Risque modéré d'apparition de NVCI : chimio modérément émétisante et score < 8	
Phase aiguë (j1)	Phase retardée
<ul style="list-style-type: none"> • Ondansétron i.v. 16 mg • Méthylprednisolone i.v. 40 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone <i>per os</i> 40 mg (j2 et 3)
Risque faible d'apparition de NVCI : chimio faiblement émétisante et score < 8	
Phase aiguë (j1)	Phase retardée
<ul style="list-style-type: none"> • Méthylprednisolone i.v. 40 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Néant

e. Situations particulières :

i. Chimiothérapie à haute dose :

Les lignes directrices de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN suggèrent l'utilisation des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de la dexaméthasone en prophylaxie lors d'une chimiothérapie à haute dose. Par ailleurs, peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de l'aprépitant dans ce contexte. La possibilité d'interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie doit être évaluée et prise en compte. Une étude de phase II avec groupe contrôle historique a évalué la combinaison aprépitant, palonosétron et dexaméthasone comparativement à la combinaison ondansétron ou palonosétron et dexaméthasone, avec le régime de chimiothérapie BEAM avant la réinjection de cellules souches [72]. Le taux de contrôle de nausées et vomissements a été meilleur avec la triple combinaison, et ce, avec peu d'effets sur la toxicité. Une autre étude a également évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de l'aprépitant à l'ondansétron et à la dexaméthasone chez des patients recevant l'un des cinq régimes de chimiothérapie à haute dose avec une réinjection de cellules souches [73]. L'aprépitant était donné chaque jour de chimiothérapie et pour trois jours supplémentaires (jusqu'à neuf jours consécutifs). Le contrôle des nausées et vomissements a été supérieur dans le groupe aprépitant, et ce, sans ajout de toxicité ou d'interaction avec la chimiothérapie. Aucune différence dans le temps à la prise du greffon (engraftment) n'a été rapportée.

ii. Chimiothérapie sur plusieurs jours :

Plusieurs protocoles impliquent l'administration d'agents de chimiothérapie sur plusieurs jours consécutifs. Les différents médicaments utilisés ont souvent des potentiels émétisants différents. Les patients recevant ces protocoles seront à risque de subir des NVIC aigus et retardés, en fonction des agents

antinéoplasiques administrés. Un traitement à base d'un antagoniste des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine et de dexaméthasone sera habituellement utilisé.

Les lignes directrices de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN suggèrent d'évaluer le choix des antiémétiques selon le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie tous les jours, chaque jour de traitement étant considéré comme un jour 1 [31,27]. Au dernier jour de traitement, le nombre de journées pour lesquelles le patient sera à risque d'éprouver des nausées retardées sera évalué et le traitement sera ajusté en conséquence. Si le cisplatine fait partie du protocole de chimiothérapie chaque jour, l'ASCO et le NCCN considèrent l'ajout de l'aprépitant [31,27].

Il y a actuellement peu de données publiées évaluant l'utilisation de l'aprépitant avec ce type de chimiothérapie. Une étude de phase II a évalué l'efficacité d'une prémédication de granisétron, de dexaméthasone et d'aprépitant 125 mg au jour 1 et de 80 mg pour chaque jour additionnel de chimiothérapie, plus 2 jours supplémentaires chez des patients atteints de sarcome ou de tumeurs germinales [74]. Les résultats indiquent que l'aprépitant peut être administré sans danger aux jours 4 à 7, mais l'impact clinique d'une telle démarche sur la maîtrise des nausées retardées n'est pas encore connue [31]. Les résultats préliminaires d'une étude de phase III semblent confirmer l'innocuité de l'utilisation prolongée de l'aprépitant [74]. Les mêmes auteurs ont effectué une étude de phase III randomisée à double insu avec chassé-croisé évaluant l'ajout de l'aprépitant, à partir du jour 3 et administré pour un total de 5 jours, à une combinaison de dexaméthasone et d'un sétron. Le taux de réponse complète (absence de vomissement et d'utilisation de médicaments de secours) a été meilleur chez les patients qui recevaient l'aprépitant, et ce, en phase aiguë et en phase retardée [75].

L'utilisation de l'aprépitant dans ce contexte clinique pourrait avoir des implications positives pour certains patients recevant le protocole BEP sur cinq jours toutes les trois semaines, Ce protocole est associé à des nausées retardées importantes qui nécessitent l'utilisation de dexaméthasone pour des périodes prolongées, ce qui pourrait avoir des effets néfastes pour ces patients [74].

i. Chimiothérapie orale:

Pour les antinéoplasiques oraux qui peuvent être administrés sur plusieurs jours consécutifs, le régime antiémétique peut différer de celui d'un agent intraveineux classé dans la même catégorie de potentiel émétisant. En effet, avec certains antinéoplasiques qui sont administrés sur plusieurs jours consécutifs, la notion de NVIC aigus et retardés ne s'applique pas toujours, étant donné que l'émèse peut survenir plusieurs semaines après le début du traitement [76]. Le NCCN a émis des recommandations sur la prophylaxie antiémétique liée à l'utilisation d'agents oraux de chimiothérapie ou de thérapie ciblée (Tableau 15) [27].

Tableau 15 : Recommandations du NCCN sur la prophylaxie antiémétique reliée à l'utilisation d'agents oraux de chimiothérapie ou de thérapie ciblée [27].

Potentiel émétisant	Prophylaxie primaire	Prophylaxie secondaire	NVIC réfractaires
Modéré à hautement > 30 %	Lorazépam ± Antagonistes H2 ou inhibiteur De la pompe à proton + Médicament au besoin	Non applicable	Thérapie de Secours
Très faible à Faiblement ≤ 30 %	Au besoin seulement, selon les Facteurs de risque	Métoclopramide Ou Prochlorpérazine Ou Halopéridol ± Lorazépam ± antagonistes H2 ou inhibiteur de la pompe à proton	5HT3 Ou thérapie de Secours

* Thérapie de secours : changer un agent ou ajouter une autre molécule (benzodiazépine, cannabinoïde, halopéridol, phénothiazine, métoclopramide, olanzapine, etc.).

ii. NVIC non maîtrisés ou réfractaires :

Il n'existe actuellement aucun consensus concernant le traitement optimal des NVIC non maîtrisés ou réfractaires. La prise en charge habituelle consiste à éliminer les autres causes potentielles des nausées et vomissements, à s'assurer de la fidélité au traitement antiémétique et à passer au niveau émettant supérieur de l'algorithme lors du prochain traitement, soit pour la phase aiguë ou la phase retardée, selon le cas (approche par paliers). Si les NVIC débutent après la fin de la thérapie antiémétique, cette dernière peut être prolongée. Aucun traitement n'a été démontré supérieur aux autres en cas de nausées et vomissements réfractaires. Il est donc recommandé d'ajouter ou de substituer un médicament appartenant à une autre classe d'antiémétiques, comme le métoprolol, la prochlorperazine, l'halopéridol, les benzodiazépines, l'olanzapine ou la dompéridone. L'ASCO suggère d'ajouter le lorazépam, l'oxazépam ou l'olanzapine [31]. Une administration régulière au lieu d'une prise au besoin peut s'avérer plus efficace. L'administration par voies intra-rectale et intraveineuse peut être nécessaire. Une réévaluation de la prophylaxie antiémétique pour le cycle subséquent de chimiothérapie est incontournable.

Hesketh et al. ont publié en 2009 une étude évaluant l'aprépitant après un échec à la thérapie antiémétique standard avec une chimiothérapie de type AC [77]. L'étude comportait deux phases. Tout d'abord, les patientes recevaient une chimiothérapie de type AC avec un sétron et de la dexaméthasone pré-chimiothérapie, puis aux jours 2 et 3. Les patientes ayant obtenu un contrôle complet sans nausées ni utilisation de médicaments de secours étaient exclues. Les patientes ayant eu un échec au traitement pouvaient participer à la phase où l'aprépitant était ajouté à la thérapie reçue au premier cycle. 62 patientes ayant pris part à la première phase de l'étude, 13 ont eu un contrôle complet sur 5 jours et

ont été exclues de la deuxième phase, et 44 ont pu être évaluées à la deuxième phase. Huit patientes ont eu un contrôle complet lors de ce cycle (taux de réponse de 36 %, contre 7 % au premier cycle). Aucun vomissement n'a été rapporté chez ces patientes lors du deuxième cycle. Cette étude démontre que l'utilisation de l'aprépitant en combinaison avec un sétron et de la dexaméthasone après un échec à une thérapie initiale est efficace.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PRATIQUE

I. OBJECTIFS

Les objectifs principaux de cette étude sont de connaître la prévalence des NVCI dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Moulay Ismail de Meknès et d'observer l'influence de certains facteurs propres au patient dans l'apparition de ces NVCI. L'objectif secondaire est de déterminer si les prescriptions réalisées dans notre service coïncident avec les recommandations officielles.

II. MATERIEL ET METHODES :

1. Type d'étude :

C'une étude épidémiologique observationnelle prospective.

2. Durée et lieu de l'étude :

Cette étude s'est déroulée sur une période de 2 mois, du 26 juin au 18 août 2017 au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Molay Ismail De Meknès.

3. Sélections des patients :

a. Critères d'inclusion:

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients :

- Ø Agés de plus de 18 ans.
- Ø Suivis pour un cancer confirmé histologiquement quelque soit le stade.
- Ø Sous chimiothérapie anticancéreuse quelque soit le protocole.

b. Critères d'exclusion:

Nous avons exclu de notre étude tous les patients :

- Ø Agés de moins de 18 ans.
- Ø Ne présentant pas un cancer avec confirmation histologique.

- Ø Présentant autre cause de nausées et vomissements que chimiothérapie (digestive, métabolique, neurologique...)
- Ø Ne souhaitant pas participer à l'étude.

4. Méthode de recueil des données :

Le recueil de données a été effectué à partir des dossiers papier des patients et à l'aide d'un questionnaire (Annexe 1). Dans un premier temps, il s'agissait de recueillir un maximum d'informations sur les données démographiques avec le dossier patient, puis d'aller voir le patient afin de compléter le questionnaire.

Les patients interrogés étaient en hôpital de jour (HDJ). Chaque entretien durait entre 5 et 10 minutes.

5. Saisie et analyse des données:

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS version 13.0.

6. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

III. RESULTATS :

1. Description de la population étudiée :

Tous les patients ont accepté de répondre au questionnaire. Sur 70 patients, 30 étaient des hommes et 40 des femmes, 58 patients ne consommaient pas d'alcool de façon régulière, 48 patients ne fumaient pas, et 48 avaient un âge plus ou égale de 50 ans avec une moyenne à 54,3 ans.

Les patients interrogés avaient principalement un cancer du sein (34%). Les autres pathologies retrouvées, par ordre de fréquence, sont : le cancer du côlon (14%), le cancer broncho-pulmonaire (13%), le cancer du prostate (7%) et le cancer du rectum (6%), le cancer de la vessie et du cavum (4% chacun), le cancer de l'estomac, du foie, de l'endomètre, et de l'ovaire (3% chacun) et le cancer du rein, du col utérin, du pancréas, et du sarcom (1% chacun). (Diagramme 1)

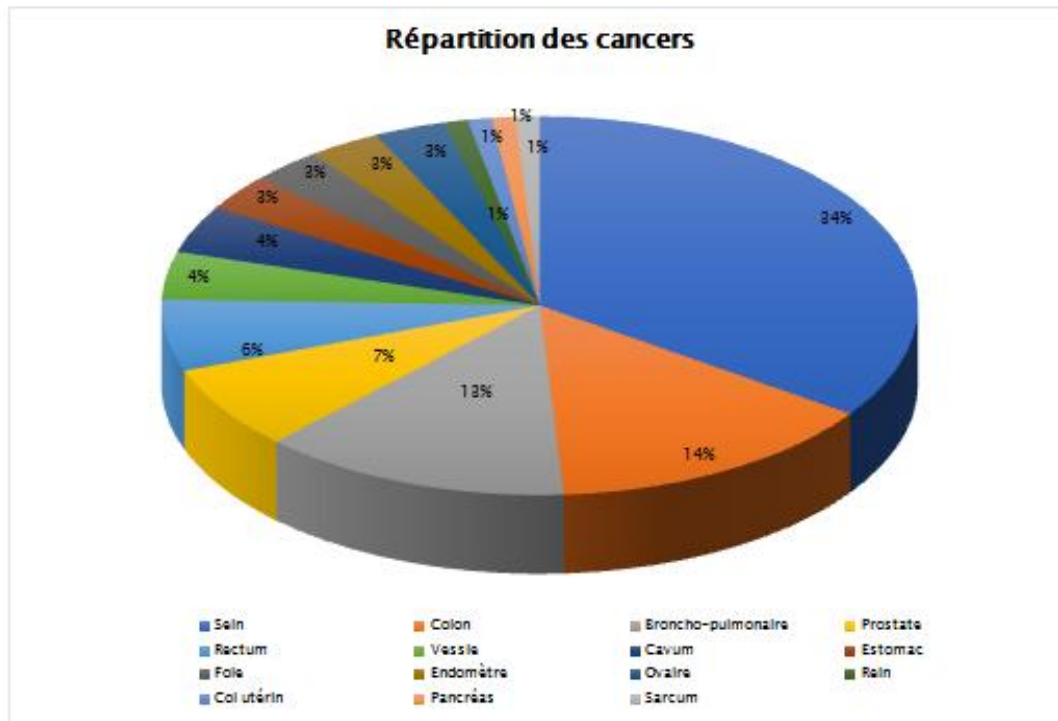


Diagramme 1 : Répartition des patients selon le diagnostic de la pathologie

La majorité des protocoles utilisés étaient classés moyennement émétisant (48%), 41% étaient faiblement émétisant, 9% hautement émétisant et seulement 2% était très faiblement émétisant (Diagramme 2).

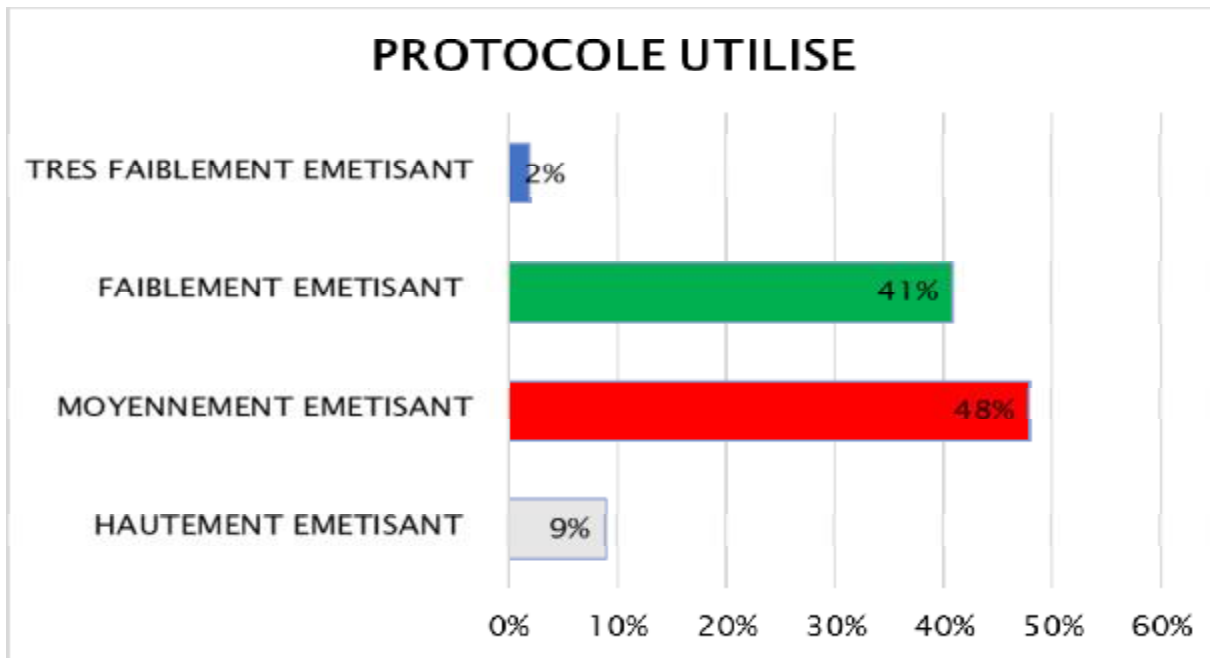


Diagramme 2 : Répartition des patients selon le diagnostic de la pathologie

Parmi les patients prenant leur traitement antiémétique à domicile, 77% se disaient observants (Diagramme 3).

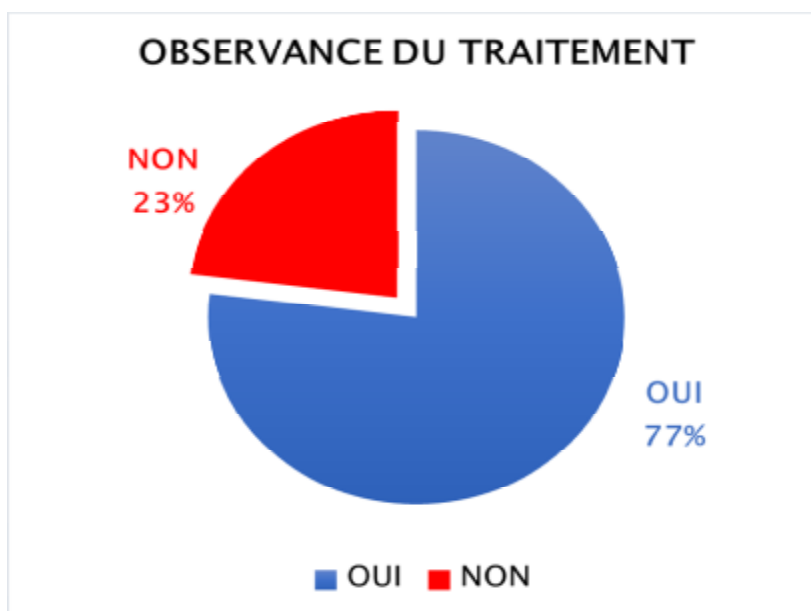


Diagramme 3 : Répartition des patients selon l'observance du traitement

2. Description des nausées et vomissements chimio-induits :

Dans un premier temps, nous avons voulu voir quelle était la prévalence des nausées et vomissements de façon générale : 44% des patients interrogés ont eu de NVCI dont 20% avaient seulement des nausées et 24% avaient à la fois les nausées et les vomissements (Diagramme 4).

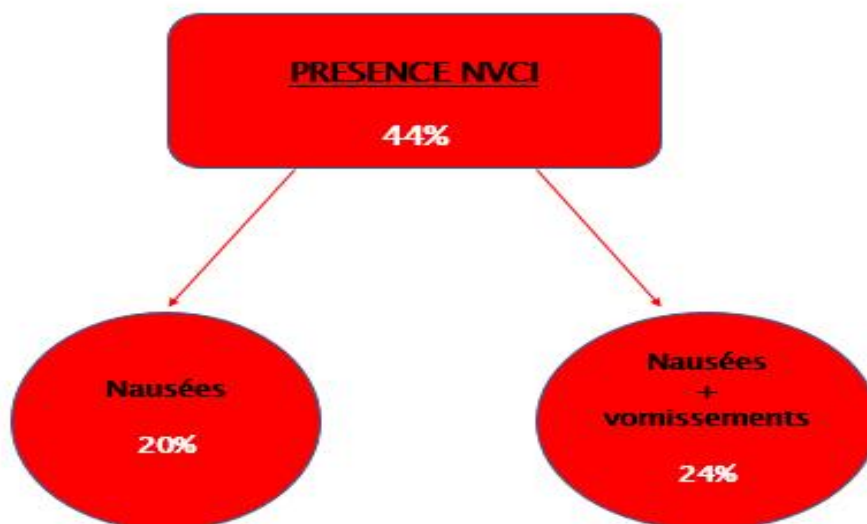


Diagramme 4 : répartition des NVCI

Les diagrammes 5 et 6 donnent la répartition des nausées et vomissements selon leur grade et leur ordre chronologique chez les patients interrogés.

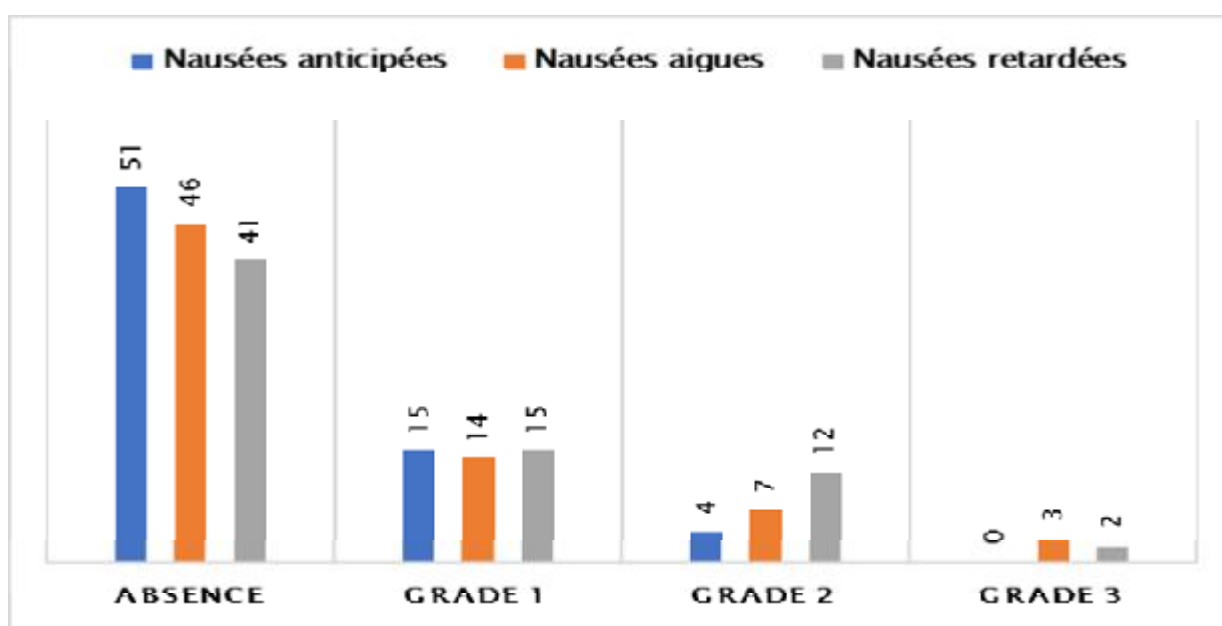


Diagramme 5 : Nombre de patients ayant eu des nausées.

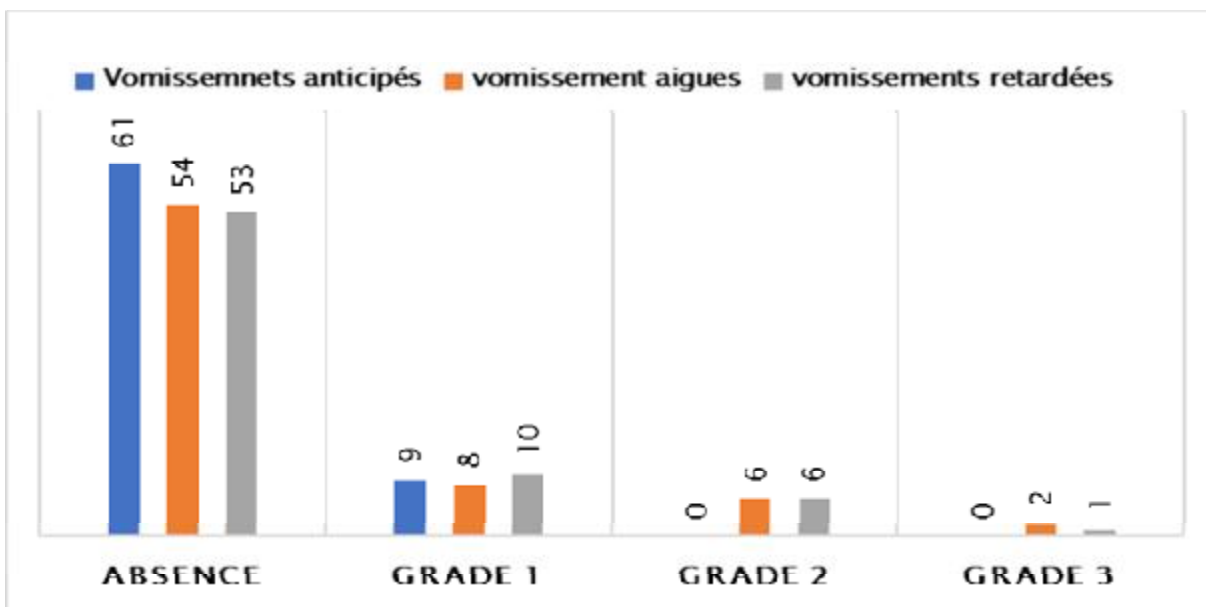


Diagramme 6 : Nombre de patients ayant eu des vomissements.

Dans un second temps, nous avons regardé la graduation des nausées et des vomissements selon le niveau émétant de la chimiothérapie reçue par le patient. Les diagrammes 7, 8 et 9 nous montrent que la répartition est la même quel que soit le niveau émétant de protocole de chimiothérapie.

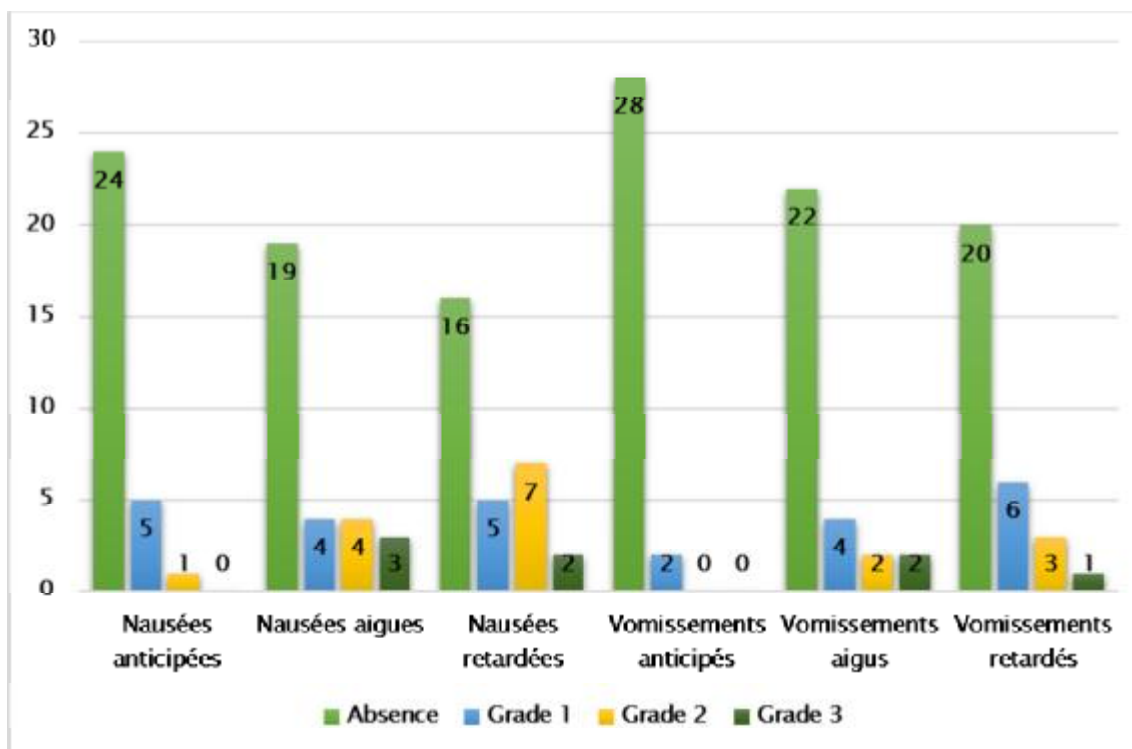


Diagramme 7 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisante

Ce diagramme montre que peu de patients ont eu des nausées et encore moins de vomissement après avoir reçu une chimiothérapie faiblement et très faiblement émétisante comme par exemple :

- Ø Docétaxel
- Ø Capécitabine
- Ø Paclitaxel
- Ø 5-Fluorouracile

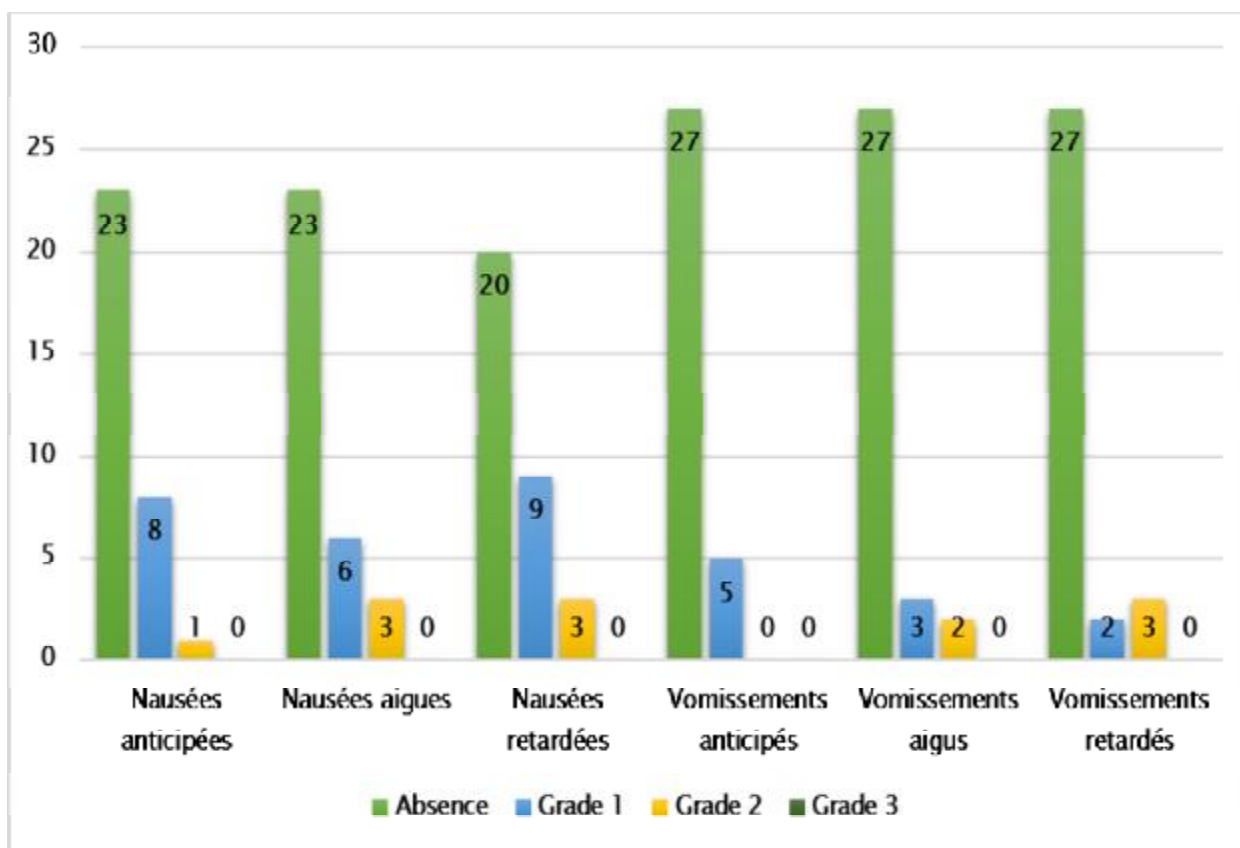


Diagramme 8 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie moyennement émétisante

Le diagramme 8 met en évidence une forte proportion de patient n’ayant pas eu de nausée et vomissement et on observe aussi qu’on n’a pas de nausées ni de vomissements sévères (grade 3) après avoir reçu une chimiothérapie moyennement émétisante comme par exemple :

Ø Carboplatine

Ø Oxaliplatine

Ø Irinotécan

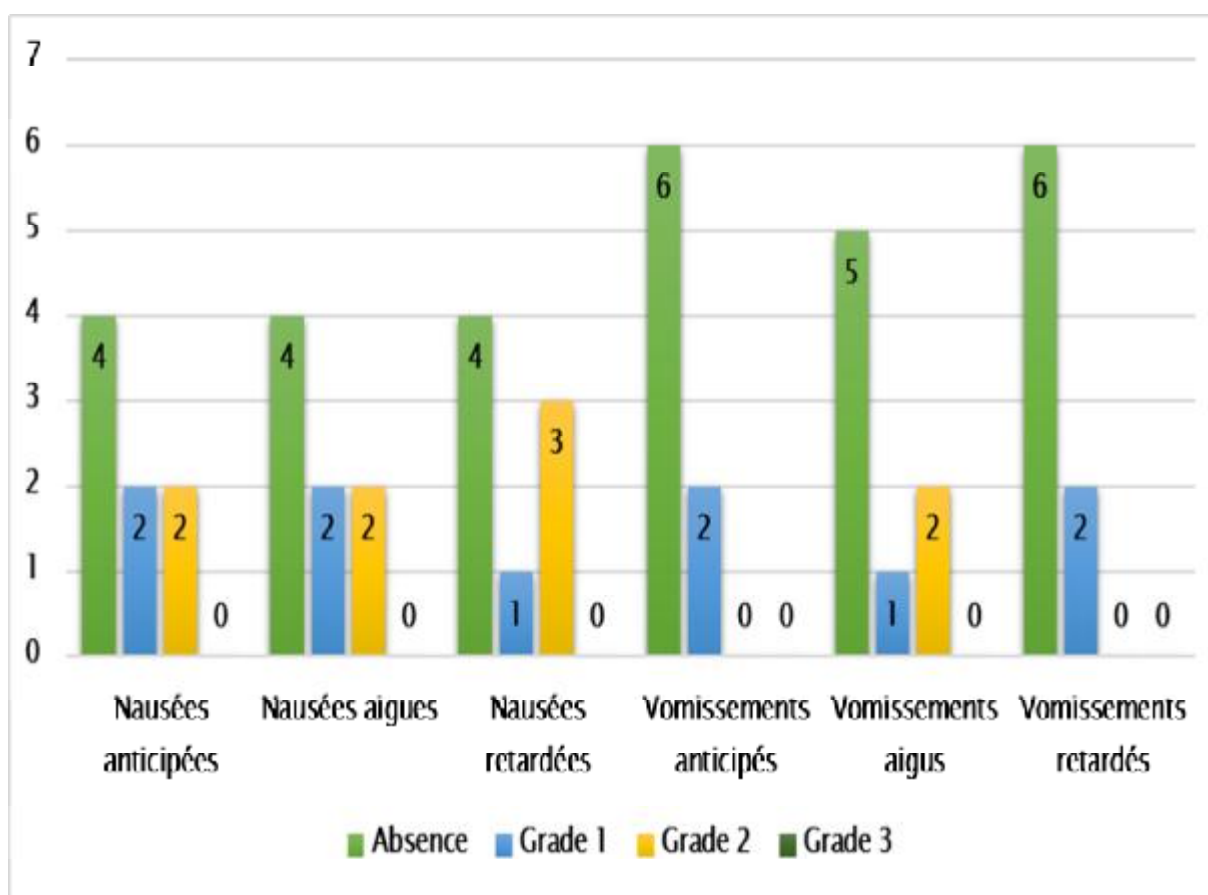


Diagramme 9 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie hautement émétisante

Sous chimiothérapie hautement émétisante, 25% des patients ayant eu des vomissements et 50% ayant eu des nausées avec absence des nausées et vomissements de grade 3.

Parmi les chimiothérapies fortement émétisantes, on trouve :

- Ø Cisplatine
- Ø Cyclophosphamide
- Ø ifosfamide

3. Adhésion aux recommandations et présence des NVCI :

Nous avons ensuite voulu voir si la présence des NVCI était influencée par l'adhésion des prescriptions d'antiémétiques aux recommandations officielles et par le niveau émétisant. Les résultats sont rassemblés dans le (Diagramme 10, 11, 12).

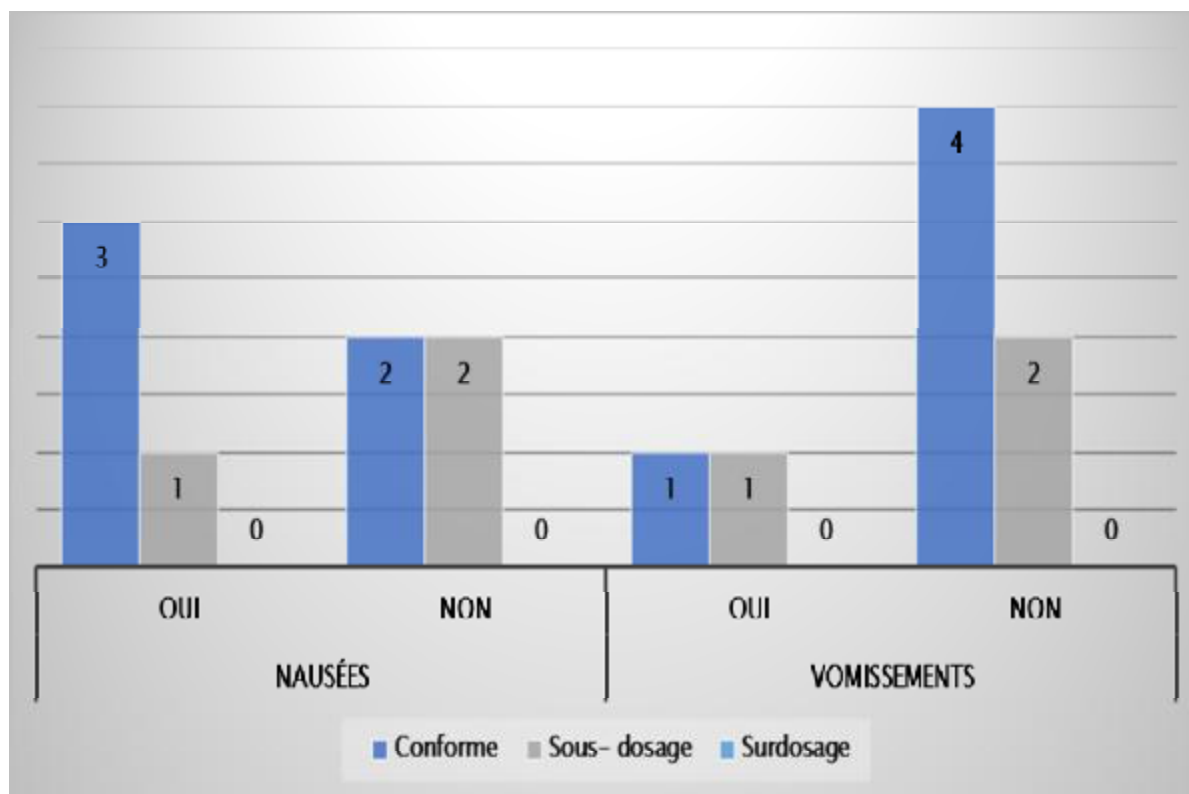


Diagramme 10 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure hautement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

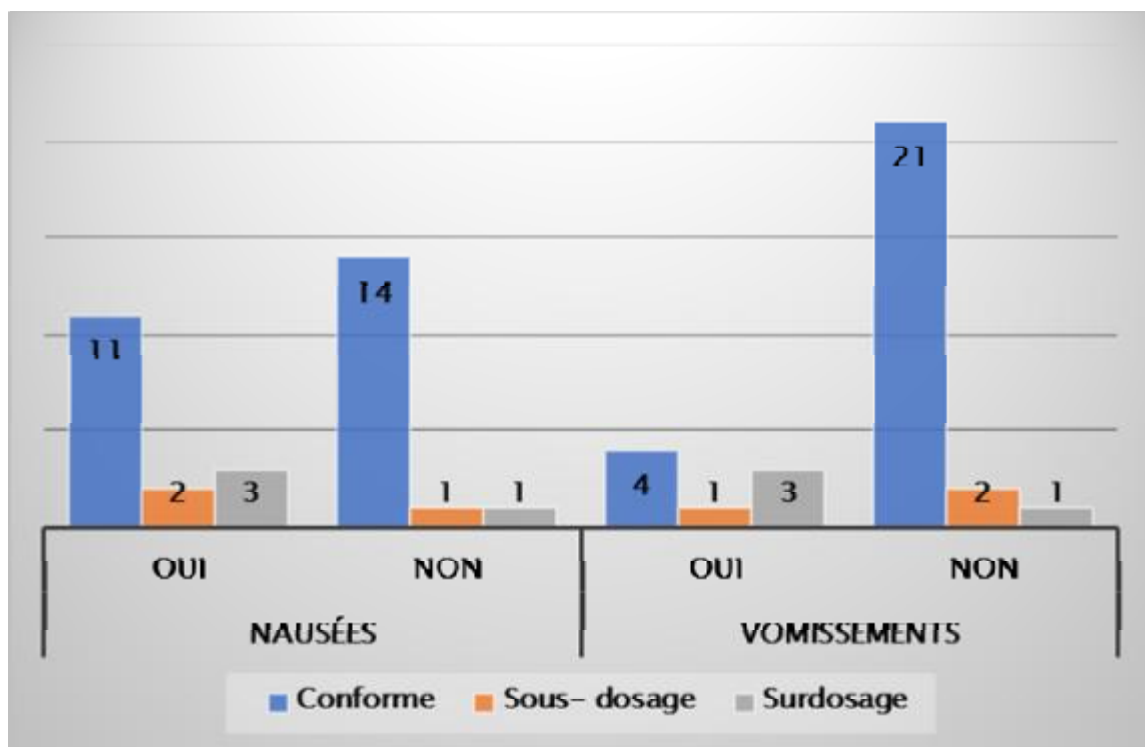


Diagramme 11 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure moyennement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

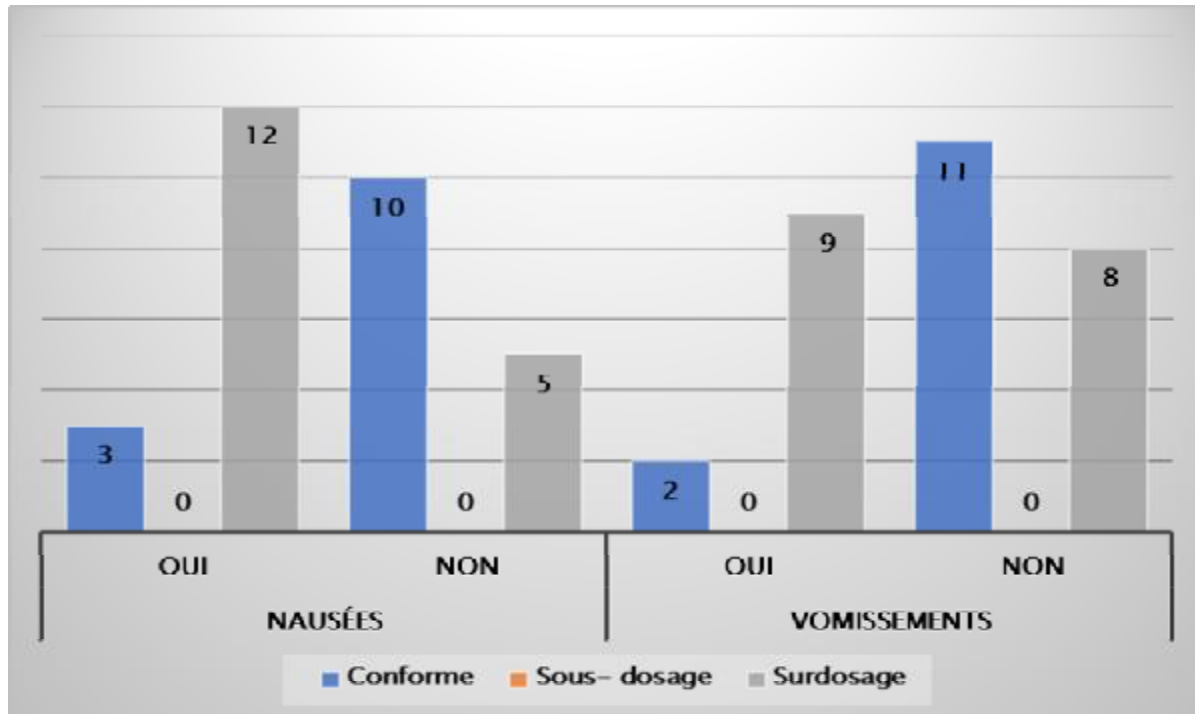


Diagramme 12 : Nombre de patient ayant eu des NVCI avec une cure très faiblement et faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

Dans les cas de sous-dosage, on retrouve la non-prescription de corticoïdes à la phase retardée chez les patients sous chimiothérapie moyennement et fortement émétisante. La seconde cause de sous-dosage est le manque d'administration d'aprépitant avec une chimiothérapie fortement émétisante.

La cause principale de surdosage est la prescription de corticoïdes à la phase retardée chez les femmes sous chimiothérapie faiblement émétisante. Une autre cause de surdosage est la prescription des sétrons sur une durée plus longue que celle recommandée, qui doivent être réservés uniquement à la phase aiguë de la chimiothérapie.

Le métoclopramide est largement prescrit en cas de nausées ou vomissements survenant au domicile du patient, il est bien précisé sur les ordonnances de ne l'utiliser que « si besoin », ce que font les patients.

Le tableau 16, analysé à l'aide du test khi deux, permet de montrer qu'on a un lien entre la conformité d'une prescription et l'absence des *vomissements* chimio-induits (khi deux calculé (=8,87) > Khi deux critique (=5,99)). Par contre on n'a pas de lien entre la conformité d'une prescription et l'absence des *nausées* chimio-induites (khi deux calculé (=5,34) < Khi deux critique (=5,99)).

Tableau 16 : Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations

	Nausées		Vomissements	
	Oui	Non	Oui	Non
Conforme	18	26	8	36
Surdosage	14	6	11	9
Sous-dosage	3	3	2	4

4. Lien entre les facteurs de risque et les NVCI :

Nous avons également cherché à voir s'il y avait un lien entre les facteurs liés aux patients et la présence de NVCI. Les résultats sont présentés dans les (tableaux 17 à 24).

a. Age :

Tableau 17 : NVCI en fonction de l'âge

Age	Présence NVCI	Absence NVCI
≥ 50 ans	30	18
< 50 ans	15	7

Ø Khi deux calculé (=0,25) < Khi deux critique (=3,84)

Le résultat du test ne montre pas de lien entre l'âge du patient et la survenue de NVCI.

b. Sexe :

Tableau 18 : NVCI en fonction du sexe

Sexe	Présence NVCI	Absence NVCI
Femme	32	8
Homme	13	17

Ø Khi deux calculé (=9,63) > Khi deux critique (=3,84)

Il existe un lien entre le sexe et les NVCI, le sexe féminin est un facteur de risque des NVCI.

c. Tabac :

Tableau 19 : NVCI en fonction de la consommation de tabac

Tabac	Présence	Absence
Oui	10	12
Non	35	13

\emptyset Khi deux calculé (=4,93) > Khi deux critique (=3,84)

La consommation de tabac influence l'apparition de NVCI.

d. Alcool :

Tableau 20 : NVCI en fonction de la consommation d'alcool

Alcool	Présence	Absence
Oui	6	5
Non	39	20

\emptyset Khi deux calculé (=0,53) < Khi deux critique (=3,84)

D'après ces résultats, la consommation d'alcool ne protégerait pas de l'apparition de NVCI.

e. Mal des transports :

Tableau 21 : NVCI en fonction de la susceptibilité aux mal des transports

Mal des transports	Présence	Absence
Oui	14	7
Non	31	18

\emptyset Khi deux calculé (=0,07) < Khi deux critique (=3,84)

La susceptibilité au mal des transports ne semble pas avoir d'influence sur les NVCI.

f. Nausées gravidiques :

Tableau 22 : NVCI en fonction de la présence de nausées gravidiques

Nausées gravidiques	Présence NVCI	Absence
Oui	10	5
Non	19	6

\emptyset Khi deux calculé (=0,4) < Khi deux critique (=3,84)

Les résultats semblent ne pas montrer de lien entre la présence de nausées lors d'une grossesse et la survenue de NVCI.

g. Antécédent de cancer :

Tableau 23 : NVCI en fonction des antécédents de cancers

Antécédent cancer autre	Présence NVCI	Absence NVCI
Oui	1	1
Non	44	24

\emptyset Khi deux calculé (0,01) < Khi deux critique (=3,84)

Un antécédent de cancer ne paraît pas avoir de rôle dans l'apparition de NVCI.

h. NVCI antérieurs :

Tableau 24 : NVCI en fonction des NVCI antérieurs

NVCI Antérieurs	Présence des NVCI dernière cure	Absence des NVCI dernière cure
OUI	25	10
NON	10	25

Ø Khi deux calculé (=12,84) > Khi deux critique (=3,84).

La présence des NVCI antérieurs ont un effet sur l'apparition des NVCI lors de la dernière cure.

En conclusion: Les tests du Khi-deux effectués ont permis de mettre en évidence un lien entre le sexe, le tabac et les NVCI antérieures avec la présence de nausées et vomissements chimio-induits.

5. Evaluation de la prise en charge des NVCI :

En dernier lieu, il a été demandé aux patients d'évaluer de manière globale leur prise en charge concernant les nausées et les vomissements sur une échelle de 1 à 10 : la médiane se situait à 8,22, avec 50% des patients ayant noté 10/10 (Diagramme 13)

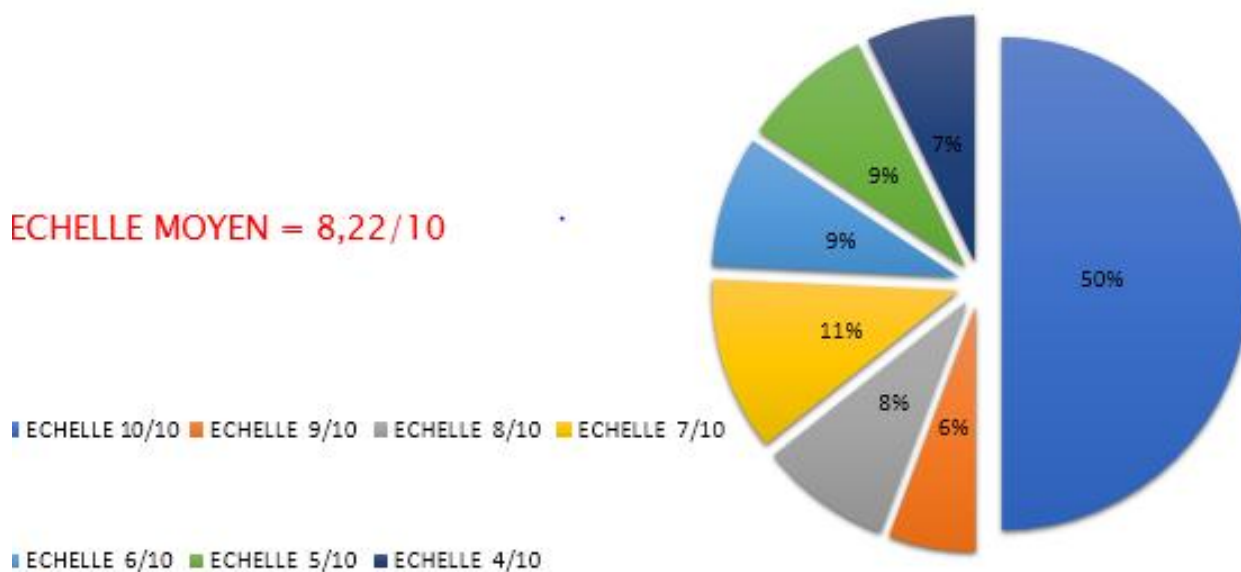


Diagramme 13 : évaluation de la prise en charge des NVCI

IV. DISCUSSION :

1. Prévalence des NVCI :

Dans notre enquête réalisée auprès de 70 patients, 44% (n=31) ont rapporté des nausées et vomissements liés à la cure de chimiothérapie pour laquelle ils étaient interrogés : 20 % des patients ont eu des nausées seules et 24 % ont eu des nausées et vomissements associés.

Ce pourcentage de NVCI est voisin à celui retrouvé dans une étude française, menée au CHU d'Angers en 2014, qui a mis en évidence une prévalence de 50% des NVCI chez 100 patients interrogés [78] mais il reste inférieur par rapport aux résultats d'autres études récentes [79, 80, 81,82] qui rapportent une incidence de 60 à 70% selon les études.

2. Type de NVCI :

a. Selon leur ordre chronologique:

Dans notre étude, les NVCI retardés étaient les plus fréquents. Ils représentaient 40% des NVCI, suivis des NVCI aigus (34%) puis des NVCI anticipés (seulement 26%). Cette répartition est la même retrouvée dans la littérature mais avec des pourcentages différents. La plupart des études rapportaient un taux seulement de 4 à 10% des NVCI anticipés [79,81,82]. Sauf dans une récente étude jordanienne [80] où le pourcentage des NVCI anticipés était de 18%.

b. Selon leur grade:

57% des NVCI dans notre étude étaient de grade 1. Les NVCI de grade 2 représentaient 35% et de grade 3 seulement 8%. Dans la littérature, il y'a peu d'études qui ont classé les NVCI selon leur grade. L'étude de Courcier [78] a trouvé que les NVCI de grade 2 étaient les plus fréquentes (64%) suivies des NVCI de grade 3 (32%) alors que seulement 3,5% des NVCI étaient de grade 1.

c. Selon le niveau émétisant de la chimiothérapie reçue :

Contrairement à ce qui était attendu et aussi aux données de la littérature [79,81,82] nous n'avons pas trouvé des NVCI grade 3 chez les patients ayant reçu une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante alors qu'ils étaient présents chez certains patients sous chimiothérapie faiblement et très faiblement émétisante.

3. Adhésion aux recommandations et présence des NVCI :

Concernant la conformité des prescriptions d'antiémétiques aux recommandations officielles, notre étude a permis de mettre en avant que les prescriptions d'antiémétiques dans notre service ne correspondaient pas toujours à ce qui est recommandé par MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), ESMO (European Society For Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) et l'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support).

Nos résultats obtenus sont comparables à ceux de l'étude de Courcier [78] et d'une autre étude française réalisée en Auvergne entre novembre 2013 et janvier 2014 [83] : l'aprépitant était sous-prescrit pour les chimiothérapies hautement émétisantes et les sétrons étaient administrés en phase retardée. Les corticoïdes étaient aussi sous prescrits dans les chimiothérapies fortement émétisantes à la phase retardée alors que dans les chimiothérapies très faiblement et faiblement émétisantes, beaucoup de patients avaient reçu des corticoïdes dans le but de prévenir les NVCI retardés.

Ces prescriptions peuvent être améliorées :

∅ En cas de sous dosage par :

- La prescription d'aprépitant lors des chimiothérapies fortement et moyennement émétisantes, non encore disponible au Maroc.
- Une prescription plus importante des corticoïdes lors des chimiothérapies fortement émétisantes pour prévenir les NVCI retardés.

∅ En cas de sur dosage par :

- Une prescription moins longue des sétrons qui n'ont pas de place dans la prophylaxie des NVCI retardés, d'après les recommandations officielles.
- L'arrêt de la prescription des corticoïdes à la phase retardée chez les patients sous chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisante.

4. Lien entre les facteurs de risque et les NVCI :

Plusieurs études récentes ont montré un intérêt à prendre en compte les facteurs de risque directement liés au patient [84,85,86] Une femme jeune, anxieuse, consommant peu d'alcool, ayant fait l'expérience des nausées et vomissements pendant la grossesse ou souffrant du mal des transports présentera un haut risque de nausées et vomissements pendant sa chimiothérapie [87]. D'après nos résultats, le sexe féminin, la consommation du tabac et les NVCI antérieures influençaient significativement la survenue des NVCI. La non-conformité des prescriptions d'antiémétiques aux recommandations officielles a augmenté aussi le risque de d'apparition des NVCI.

Les autres facteurs de risque des NVCI liés au patient : l'âge, la consommation d'alcool, la susceptibilité au mal de transport, les antécédents de cancer et de nausées et vomissements gravidiques ne semblent pas avoir un lien avec la survenue des NVCI selon les analyses statistiques des résultats de notre étude.

L'un des constats importants dans notre enquête est que ces facteurs de risque liés au patient n'ont pas été pris en compte dans le choix du protocole d'antiémétiques chez aucun de nos patients alors qu'il faut intégrer aussi le patient et non pas seulement le protocole de chimiothérapie dans cette décision thérapeutique.

L'utilisation du score de risque émétisant établi par le réseau de soin en oncologie de Lorraine semble donc importante afin de limiter au maximum la survenue de NVCI.

CONCLUSION

La prévention des nausées et vomissements chimio-induits est parfaitement intégrée dans le parcours des soins de support en oncologie. Ces derniers tentent d'améliorer la qualité de vie des patients. L'objectif est de permettre un contrôle optimal des nausées et vomissements pour chaque patient. Les sociétés savantes internationales ont publié des recommandations sur l'utilisation des traitements antiémétiques. Ces recommandations, actualisées au gré des études cliniques et de l'arrivée des anticancéreux, constituent un réel outil de travail pour le corps médical.

Cette étude a montré que la prise en charge pouvait être améliorée par un meilleur suivi de ces recommandations. Ainsi nous avons constaté que les prescriptions d'aprépitant et des corticoïdes pouvaient être plus fréquentes et devraient devenir systématiques en cas de chimiothérapie fortement émétisante. Concernant les prescriptions des sétrons, elles devraient être de plus courte durée, pour se limiter à la phase aiguë de la chimiothérapie. Les prescriptions des corticoïdes devraient aussi être limitées dans les chimiothérapies très faiblement et faiblement émétisantes, sans pour autant augmenter l'apparition des NVCI retardées d'après les recommandations officielles.

Une meilleure maîtrise des NVCI doit passer aussi par l'intégration des facteurs de risque liés au patient dans le choix du protocole antiémétique est essentielle. Il nous semble utile d'adapter la prescription d'antiémétiques en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie et aussi du score de risque émétisant personnel, outil simple et pertinent d'évaluation du risque individuel, que nous devons intégrer à notre arbre décisionnel. Un patient à risque élevé recevant une chimiothérapie faiblement émétisante recevra le même traitement antiémétique qu'un patient recevant une chimiothérapie hautement émétisante. Il faut noter que tout patient ayant des antécédents de chimiothérapie avec nausées

et vomissements entre dans la catégorie des patients à risque élevé et reçoit de ce fait le traitement antiémétique le plus fort.

Dans un objectif de qualité, il serait intéressant de reconduire cette étude dans quelques temps afin de voir si les modalités de prescriptions ont changé et si cela se répercute sur les patients en diminuant l'incidence des NVCI.

RESUMES

Résumé

Prévalence et facteurs associés des nausées et vomissements chimio-induits : étude prospective à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès

Objectif : Etudier la prévalence des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) et leurs facteurs associés.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, menée en hôpital du jour du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès et étalée sur une période de 2 mois, du 26 juin au 18 aout 2017.

Résultats : Au terme de cette étude, 40 femmes et 30 hommes ont été interrogés dont l'âge moyen était de 54,3 ans. Le cancer du sein était la pathologie néoplasique sous-jacente la plus fréquente (34%). La majorité des protocoles de chimiothérapie utilisés étaient classés moyennement émétisant (48%), La prévalence des NVCI était de 44% dont 57% étaient de garde 1 et surtout retardés (40%). Les facteurs de risque associés aux NVCI chez nos patients étaient le sexe féminin, les antécédents des NVCI antérieurs ainsi que la conformité de la prescription du traitement antiémétique.

Conclusion : Nos résultats montrent que la prise en charge des NVCI reste globalement satisfaisante mais pouvait être améliorée par un meilleur suivi des recommandations de différentes sociétés savantes internationales.

Summary

Prevalence and associated factors of Chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective study at the Moulay Ismail military hospital in Meknès

Objective: To investigate the prevalence of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NVCI) and associated factors.

Materials and methods: This prospective, observational study, was conducted in daily hospital of the medical oncology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknès and spread over a period of 2 months, from June 26 to August 18, 2017.

Results: At the end of analysis of this study, 40 women and 30 men were interviewed with an average age of 54.3 years. Breast cancer was the most common underlying neoplastic pathology (34%). The majority of chemotherapy protocols used were classified as moderately emetogenic (48%). The prevalence of NVCI was 44%, 57% of whom were grade 1 and mostly delayed (40%). Risk factors associated with NVCI in our patients were female sex, previous history of NVCI, and compliance with antiemetic prescription.

Conclusion: Our results show that the management of NVCI remains globally satisfactory and may be enhanced by better use of the recommendations of different international scholarly societies.

مطى

ندسة انشرا لغثيان القى لنادجم عن العلاج كيميائى العوالملهور ت بطة ه.

رامسة تق بلية فى سدش فى مو لاي سماعيل لعسكري فى مكنلس.

الهدف؛ لتحقق فى انشرا لغثيان القى لنادجم عن علاج كيميائى لولوا مل ذلك لصدلة.

الطريقة؛ اجرى امسة تق بلية وصفية لفي سدش فى ليوطى سلم لاور الم لطمى سدش فى مو لاي
اسماعيل لعسكري فى مكنلس مدة شهرين من 26 يونيو لجزير لى 18 غسطس / اب 2017.

النتائج؛ فى هايه نذر اسة اجرية تقا بلات مع 40 اة و 30 رجلا تو سط عمر 54.3 سنة. وكان
لتر سوطن شيو عا هو سوطن لادي (34%). تم تصنيفه لبيوتو ووكولاك لعلاج لكيمياء تخدمت لى
لنهذ الهم فعول (48%)، سدت دوت لغثيان لنادجم عن علاج كيميائى القى هى 44%. وكان 57% منهم
بمؤش 1 و 40% منهم كترأ خرا العوالملهور ت بطة لغثيان لنادجم عن علاج كيميائى القى هم لضى
لإنك و تريك لغثيان لنادجم عن علاج كيميائى القى، الامتثال لصدلة لصادلة لغثيان لنادجم عن علاج
الكيميائى القى.

الخلاصة؛ تظهر نتائجنا لجة لغثيان لنادجم عن علاج كيميائى القى لال ان ضيا وينبى
تعزيرها من خلال رصد لطل لتوصيات ختلف لجمعيات العالمىة و لية.

ANNEXES

Fiche d'exploitation des NVCI à l'hôpital militaire Moulay

ISMAIL Meknès

I. Données sociodémographiques :

* Numéro (initiales du malade) :

* Age :

* Sexe :

* Antécédents :

- Tabac : oui (nombre de paquets par an :) non

- Alcool : oui (nombre de verres par jour :) non

- Antécédent de mal des transports : oui non

- Antécédent de nausées gravidiques : oui non

- Antécédent de cancer autre : oui non

II. Type de cancer et chimiothérapie :

* Type de cancer :

* Protocole de chimiothérapie anticancéreuse reçue :

-

-

-

* Nombre de cures déjà reçues :

* Association à la radiothérapie :

* Potentiel émétisant du protocole de chimiothérapie :

Haut

Moyen

Faible

Très faible

* Prophylaxie antiémétique lors de la cure précédente (type et doses)

°Phase aiguë :

- Anxiolytiques :

- Stéroïdes :

- Sétrons :

- Neuroleptiques :

- Anti NK1 :
- Traitements d'automédication (acupuncture, hypnose) :
 - ° Phase retardée :
- Anxiolytiques :
- Stéroïdes :
- Sétrons :
- Neuroleptiques :
- Anti NK1 :
- Traitement non médicamenteux anti émétisant :
 - Mesures hygiéno-diététiques :
 - Hydratation :
 - Fractionnement du repas :
 - Position assise pendant 30 min après le repas :
 - Prise de complément alimentaire :
 - Petit repas froid :
 - Hypnose
 - Acupuncture :

*Observance : oui non

*Conforme aux guidelines :

- oui
- absence de traitement
- sous-dosé (manque un médicament)
- surdosé (un médicament en trop)
- sous-dosage d'un médicament
- surdosage d'un médicament

III. Nausées et vomissements

*NVCI antérieurs :

- Lors de votre première cure de chimiothérapie, vous rappelez-vous avoir eu des nausées ?

oui non

- Lors de votre première cure de chimiothérapie, avez-vous eu des vomissements ?

oui non

***NVCI anticipés :**

- Lors de votre dernière cure de chimiothérapie, avez-vous eu des nausées les 2 jours précédents ?

oui non

o Etait-ce une perte d'appétit sans modification de vos habitudes alimentaires ?

oui non

o Avez-vous diminué vos apports alimentaires sans perdre de poids ?

oui non

o Avez-vous moins mangé, ce qui a entraîné une perte importante de poids ?

oui (nombre de kg perdus : _____) non

- Lors de votre dernière cure de chimiothérapie, avez-vous vomi durant les 2 jours précédents ?

oui non

o Combien de fois en 24h ? ____ grade :

***NVCI aigus :**

- Dans les 24h qui ont suivi l'administration de la chimiothérapie, avez-vous eu des nausées ?

oui non

o Etait-ce une perte d'appétit sans modification de vos habitudes alimentaires ?

oui non

o Avez-vous diminué vos apports alimentaires sans perdre de poids ? oui non

o Avez-vous moins mangé, ce qui a entraîné une perte importante de poids ?

oui (nombre de kg perdus : _____) non

- Dans les 24h qui ont suivi l'administration de la chimiothérapie, avez-vous vomi ?

oui non

o Combien de fois en 24h ? ____ grade :

***NVCI retardés :**

- Entre le 2e et le 5e jour après la chimiothérapie, avez-vous eu des nausées ? oui

non

- o Etait-ce une perte d'appétit sans modification de vos habitudes alimentaires ?
 oui non
 - o Avez-vous diminué vos apports alimentaires sans perdre de poids ?
 oui non
 - o Avez-vous moins mangé, ce qui a entraîné une perte importante de poids ?
 oui (nombre de kg perdus :) non
- Avez-vous vomi entre le 2^e et le 5^e jour après la chimiothérapie ?
 oui non
 - o Combien de fois en 24h ? ____ grade :
- Sur une échelle de 1 à 10, à combien évaluez-vous la prise en charge des nausées et vomissements ?

BIBLIOGRAPHIE

- 1- BASCH, Ethan. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *New England Journal of Medicine*, 2010, vol. 362, no 10, p. 865-869.
- 2- Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5; 722:192-6.
- 3- Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of Risk Factors Predicting Chemotherapy-Related Nausea and Vomiting: Results from a European Prospective Observational Study. *J Pain Symptom Manage*. 2014 May ;47(5):839-848.e4.
- 4- Jordan K, Sippel C, Schmoll H-J. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *The Oncologist*. 2007 Sep 1;12(9):1143-50.
- 5- Mailliez A, Bonneterre J. Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Feb 1;97(2):233-43.
- 6- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010 May 1 ;21(suppl 5): v232-43.
- 7- AFSOS. Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits [Internet].
- 8- Olver I, Molassiotis A, Aapro M, Herrstedt J, Grunberg S and Morrow G. Antiemetic research: future directions. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1): S49-55. Epub 2010 Nov 10.
- 9- Warr D, Hesketh P, Gralla R, Muss H, Herrstedt J, Eisenberg P, Raftopoulos H, Grunberg S, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad C, Horgan K and Skobieranda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822-2830.

- 10- Conseil consultatif de pharmacologie. Le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie et la radiothérapie. 1998.
- 11- Hesketh PJ. Management of Nausea and Vomiting in Cancer and Cancer Treatment. Jones & Bartlett Learning; 2005. 280 p.
- 12- Grélot L, Bianchi AL. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. Médecine Thérapeutique. 2000 Jul 10;3(2):149-57.
- 13- Tilmant Anne sophie. Les nausées et vomissements chimio-induits : prévention et traitement. Thèse de pharmacie 2010, Université Lille 2.
- 14- Faure S. Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse. [Httpwwwem- Premiumcomdatarevues051537000047047010](http://www.em-premium.com/data/revues/051537000047047010) [Internet]. 2008 Jul 30 [cited 2015 Feb 26].
- 15- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2010 juin.
- 16- Nausea and vomiting (Latest modification: 22-Jan-2015): Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [Cited 2016 Apr 11].
- 17- Pleuvry BJ. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. Anaesth Intensive Care Med. 2015 Sep;16(9):462-6.
- 18- Hesketh P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008 ;358(23) :2482-2494.
- 19- Hesketh P, Kris M, Grunberg S, Beck T, Hainsworth J, Harker G, Aapro M, Gandara D and Lindley C.
- 20- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008 ;358(23) :2482-2494.
- 21- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Quebec; 2012.

- 22- BÜTTNER MT. Haloperidol dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements : une revue systématique des essais randomisés et contrôlés. Genève ; 2004.
- 23- Faure S. Sétrons. Actual Pharm. 2012 Avril;(515):57-60.
- 24- Ondansetron: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13].
- 25- Marinol [Internet]. [cited 2016 Nov 8].
- 26- Jordan K, Sippel C and Schmoll H. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007;12(9):1143-1150.
- 27- Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K and Espersen BT. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1): S43-7. Epub 2010 Oct 24.
- 28- Paul LPS, Gourio C, Galais MP, Chedru-Legros V. Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques : réalisation d'un arbre décisionnel et place de l'aprépitant (Emend®). *J Pharm Clin.* 2006 Apr 1;25(2):79-85.
- 29- Philibert C, Hoegy D, Philippe M, Marec-Bérard P, Bleyzac N. Évaluation du recours aux médecines alternatives et complémentaires orales dans un service d'onco-hématologie pédiatrique. *Bull Cancer (Paris).* 2015 Oct;102(10):854-62.
- 30- Grunberg S, Osoba D, Hesketh P, Gralla R, Borjeson S, Rapoport B, du Bois A and Tonato M. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update. *Support Care Cancer* 2005;13(2):80-84.

- 31- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH and American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-4198.
- 32- Jacquemin D, Broucker D de. Manuel de soins palliatifs - 4e édition : Clinique, psychologie, éthique. Dunod; 2014. 1242 p.
- 33- Aprepitant: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11].
- 34- Les récepteurs centraux de la sérotonine [Internet]. [cited 2016 Sep 29].
- 35- Papageorgiou N, Sanctuary H. Les voies de la sérotonine : un récepteur devient moins mystérieux [Internet]. *Sciences de base*. 2016 [cited 2016 Oct 24].
- 36- Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. 2009 Oct;96(10):952-60.
- 37- Granisetron: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13].
- 38- ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Granisétron [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2016 [cited 2016 Nov 21].
- 39- Palonosetron Hydrochloride: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13].
- 40- Diemunsch P, Collange O, Noll E. Actualités dans les traitements antiémétiques. *Prat En Anesth Réanimation*. 2010 Sep ;14(4) :232-5.

- 41- European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Emend [Internet]. 2008 [cited 2016 Apr 7].
- 42- Chrousos GP. Chapter 39. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (Eds), Basic & Clinical Pharmacology, 12e (2012). Consulté en ligne le 6 septembre 2012.
- 43- Etienne-Selloum N, Faure S. Antiémétiques dopaminergiques. In : Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Elsevier-Masson. Issy-les-Moulineaux; 2015. p. 418-22.
- 44- Domperidone: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11].
- 45- Harousseau J-L, Zittoun R, Bonnetterre J, Hedouin M, Ouvry J. Amélioration du contrôle des nausées et vomissements lors d'une chimiothérapie modérément émétisante, par l'association ondansétron méthylprednisolone et lorazépam, chez des patients en échec d'une association antiémétique antérieure. Bull Cancer (Paris). 2000 Jul 19;87(6):491-7.
- 46- Lorazepam: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Jul 12].
- 47- Nausea and vomiting (Latest modification: 22-Jan-2015): Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11].
- 48- Fonte C, Fatigoni S, Roila F. A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy- induced nausea and vomiting and in palliative care patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Aug;95(2):214-21.
- 49- Navari RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. Eur J Pharmacol. 2014 Jan 5; 722:180-6.

- 50- Dilhudy J-M. L'attrait pour les médecines complémentaires et alternatives en oncologie : une réalité que les médecins ne peuvent ni ignorer, ni réfuter. *Bull Cancer (Paris)*. 2003 Jul 1;90(7):623-8.
- 51- Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer (Paris)*. 2007 May 1;94(5):483-8.
- 52- Streitberger K, Ezzo J, Schneider A. Acupuncture for nausea and vomiting: An update of clinical and experimental studies. *Auton Neurosci*. 2006 Oct 30;129(1-2):107-17.
- 53- AFSOS. L'acupuncture en onco-hématologie [Internet]. 2014 Dec 12 [cited 2016 Jul 27].
- 54- McKeon C, Smith C, Hardy J, Chang E. Acupuncture and Acupressure for Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *Aust J Acupunct Chin Med*. 2013; 8:2-27.
- 55- Lee J, Dodd M, Dibble S, Abrams D. Review of Acupressure Studies for Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting Control. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Nov;36(5):529- 44.
- 56- Ezzo J, Richardson M-A, Vickers A. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy- induced nausea or vomiting. *Cochrane Libr [Internet]*. 2006 [cited 2016 Aug 25].
- 57- European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma [Internet]. 2012 [cited 2016 Feb 25].
- 58- Marx W, McCarthy AL, Ried K, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Apr 9;14(1):134.

- 59- European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium [Internet]. 2007 [cited 2016 Aug 25].
- 60- Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Oncologie. In : *Phytothérapie et aromathérapie: conseils et associations possibles*. Le moniteur des pharmacies; 2016. p. 178.
- 61- Bagot J-L. Cancer et homéopathie. Rester En Forme Mieux Support Trait Narayana [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 25].
- 62- Derbré S, Leclerc M-V. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. *Actual Pharm*. 2014 Mar;53(534):47-52.
- 63- European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum [Internet]. 2007 [cited 2016 Aug 25].
- 64- Shah PP, Mello PMD. A review of medicinal uses and pharmacological effects of *Mentha piperita*. *Nat Prod Rad*. 2004 ;3(4) :214-221.
- 65- Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Menthe poivrée. *Actual Pharm*. 2016 Sep ;55(558):57-9.
- 66- Lua PL, Salihah N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy- induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complement Ther Med*. 2015 Jun;23(3):396-404.
- 67- Les nausées et vomissements chimio-induits. *Le moniteur des pharmacies*. 2005 ;128 : 1-15.
- 68- Carnet de formation pharmaceutique continue. Module 26 : soins de support et éducation thérapeutique du patient cancéreux. *Actualités pharmaceutiques*. 2012 ; 517 (suppl).

- 69- Dolizy I, Jonveaux E, Jouannaud C, Lancry L, Rey JB, Parent D, et al. AFSOS.
- 70- Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits. 2013.
- 71- Résultats et enseignements d'une stratégie innovante de prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. Bull Cancer 2013 ; 100 : 799-810.
- 72- Pielichowski W, Barzal J, Gawronski K, Mlot B, Oborska S, Wasko-Grabowska A and Rzepecki P. A triple-drug combination to prevent nausea and vomiting following BEAM chemotherapy before autologous hematopoietic stem cell transplantation. Transplant Proc 2011;43(8):3107-3110.
- 73- Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, Rychlik K, Parthasarathy M, Fletcher-Gonzalez D, Porter N, Go A, Smith SE and Rodriguez TE. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. Biol Blood Marrow Transplant 2012;[Epub ahead of print].
- 74- Einhorn LH, Grunberg SM, Rapoport B, Rittenberg C and Feyer P. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and additional topics consisting of rescue antiemetics and high-dose chemotherapy with stem cell transplant: review and consensus statement. Support Care Cancer 2011;19(Suppl 1): S1-4.
- 75- Albany C, Brames MJ, Fausel C, Johnson CS, Picus J and Einhorn LH. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier Oncology Group Study. J Clin Oncol 2012; [Epub ahead of print].

- 76- Olver I, Clark-Snow RA, Ballaroti E, Espersen BT, Bria E and Jordan K. Guidelines for the control of nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential. *Support Care Cancer* 2011;19 (Suppl 1): S33-S36.
- 77- Hesketh PJ, Sanz-Altamira P, Hayden M, Bushey J, Trainor B, Krentzin M, Nowd P, Arnaoutakis K and Hesketh AM. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide. *Support Care Cancer* 2009;17(8):1065-1070.
- 78- Courcier M. Evaluation de la prise en charge des nausées et vomissements chimioinduits dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers. Thèse en pharmacie, université d'Angers 2016.
- 79- CHAN, Alexandre, KIM, Hoon-Kyo, HSIEH, Ruey Kuen, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice—a longitudinal analysis. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 283-291.
- 80- AL QADIRE, Mohammad. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Incidence and Management in Jordan. *Clinical Nursing Research*, 2017, p. 1-13.
- 81- GRUNBERG, Steven M., DEUSON, Robert R., MAVROS, Panagiotis, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*, 2004, vol. 100, no 10, p. 2261-2668.
- 82- HSIEH, Ruey Kuen, CHAN, Alexandre, KIM, Hoon-Kyo, et al. Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 263-272.

- 83- Audit régional sur l'utilisation des anti-émétiques chez des patients atteints de cancer [Internet]. [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://www.cnrc2015.fr/files/118/comm2015/01/rk-bahadoor-mohun-20151001-1130-amphi.pdf>.
- 84- SEKINE, Ikuo, SEGAWA, Yoshihiko, KUBOTA, Kaoru, et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer science*, 2013, vol. 104, no 6, p. 711-717.
- 85- WARR, David. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *European journal of pharmacology*, 2014, vol. 722, p. 192-196.
- 86- MORINO, Ryoza, OZAKI, Makoto, NAGATA, Osamu, et al. Incidence of and risk factors for postoperative nausea and vomiting at a Japanese Cancer Center: first large-scale study in Japan. *Journal of anesthesia*, 2013, vol. 27, no 1, p. 18-24.
- 87- PEYRO SAINT PAUL, L., GOURIO, C., GALAIS, M. P., et al. Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques : réalisation d'un arbre décisionnel et place de l'aprépitant (Emend®). *Journal de pharmacie clinique*, 2006, vol. 25, no 2, p. 79-85.