



N° d'ordre :

THESE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Physiopathologie, prévention et traitements des nausées et vomissements chimio-
induits

Présentée par Kaouther Mechahougui

Soutenue le 20 janvier 2023 devant le jury constitué de

Pr Heurtault Béatrice, Présidente du jury

Dr Chataigneau Thierry, Directeur de thèse

Dr Mariam Giraud Markarian, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et

par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen :	Jean-Pierre GIES
Directrices adjointes :	Esther KELLENBERGER (enseignement) Emilie SICK (enseignement) Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)
Directeur adjoint étudiant :	Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Bioaléniq
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie bioaléniq
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie bioaléniq
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------



SERMENT DE GALIEN



JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

**Monsieur Thierry Chataigneau, Maître de Conférences en Pharmacologie
Equipe Chimie et Neurobiologie Moléculaire
Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.
Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, votre soutien, vos conseils,
votre disponibilité et votre aide qui ont permis l'aboutissement de ce travail.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.
Sincères remerciements.*

A ma présidente de thèse,

**Madame Béatrice Heurtault, Maître de Conférences en Pharmacie
Galénique
Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Je vous remercie pour votre disponibilité,
Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.
Soyez assurée de ma profonde gratitude.*

A Mariam Markarian Giraud, pharmacienne adjointe en officine

*Pour m'avoir encouragé chaque jour à avancer sur ma thèse, tu as contribué
entièrement à son aboutissement et merci d'être la personne que tu es que
ce soit au travail ou en dehors tu es une personne entière et je me sens
priviligée de t'avoir auprès de moi.*

Kaouther Mechahougui

A mes parents,

Sans qui rien n'aurait été possible. Vous avez été d'un soutien sans nom pendant toutes ces années, vous m'avez poussé sans relâche et grâce à vous je suis la personne que je suis aujourd'hui. Ces quelques lignes ne sont pas suffisantes pour vous exprimer toute ma gratitude mais sachez, et je le sais que vous savez que je vous dois tout. Papa mon héros, je t'aime. Soraya ma reine, je t'aime.

A mon mari,

Toi qui as du supporter les hauts et les bas lors de la rédaction de cet écrit. Merci de m'avoir toujours autant soutenu et d'avoir contribué à l'aboutissement de cette thèse. Tu as su trouver les mots justes et continuer à me combler d'amour à chaque fois que j'en ai eu besoin.

A mes sœurs Rifka, Hiba, Sara, Wissal, Sana, Lina et mon frère Khalil,

A Mohamed, Samia, et mes amours Mouna, Ayoub, Younes et Adam,

Merci de m'avoir toujours entouré de votre amour et soutenu comme vous le faites si bien.

Mention spéciale à Rifka que j'ai appelé plusieurs dimanches matin en pleurs pour lui expliquer que je n'arrivais pas à avancer et qui a toujours su trouver les mots justes pour m'apaiser.

Hiba, Sara vous savez à quel point je vous suis reconnaissante pour tout.

A mon amie Alicia,

On vit cette aventure ensemble depuis le début. Tu as été la meilleure compagnie qui puisse être durant toutes ces années d'étude.

Tu vas être une merveilleuse maman, je me réjouis tellement de rencontrer ce petit ange.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	6
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET LEURS SIGNIFICATIONS.....	8
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	9
INTRODUCTION	10
<u>PARTIE 1 : LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS</u>	<u>13</u>
A/DEFINITIONS.....	13
1) LA NAUSEE.....	13
2) LE VOMISSEMENT	13
B/ LE PROCEDE DU VOMISSEMENT	13
1) PHYSIOPATHOLOGIE DU VOMISSEMENT.....	15
2) LES DIFFERENTS TYPES DE VOMISSEMENTS CHIMIO – INDUITS.....	16
i. Les nausées et vomissements aigus.....	16
ii. <i>Les nausées et vomissements tardifs</i>	17
iii. Les nausées et vomissements anticipés.....	17
iv. Les vomissements non maîtrisés	18
v. <i>Les vomissements réfractaires</i>	18
C/ LES FACTEURS DE RISQUE EMETISANTS	18
1) POTENTIEL EMETISANT LIE AU PATIENT	19
2)POTENTIEL EMETISANT LIE A L’ENVIRONNEMENT DU PATIENT	20
3) POTENTIEL EMETISANT LIE AUX AGENTS ANTICANCEREUX	20
4) CLASSIFICATIONS	23
D/ LES COMPLICATIONS ET LES CONSEQUENCES LIEES AUX NVCI	24
<u>PARTIE 2 : PREVENTION DES RISQUES EMETISANTS</u>	<u>26</u>
A/ PREVENTION MEDICAMENTEUSE	26
1) LES DIFFERENTES CLASSES PHARMACOLOGIQUES.....	27
2) EFFETS INDESIRABLES, INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CONTRE-INDICATION	28
i. Sétrons.....	28
ii. Anti NK1	28
iii. Corticoïdes.....	29
iv. Anti D2	29
v. Les psychotropes.....	29
3) LES DIFFERENTS TYPES DE PRISE EN CHARGE EN FONCTION DU TYPE DE NVCI.....	30
i. Prophylaxie primaire des NVCI aigus et retardés :	32
ii. Prophylaxie secondaire	32
iii. Traitement de secours	33
B/ PREVENTION NON MEDICAMENTEUSE.....	33
1) L’AROMATHERAPIE DANS LA PREVENTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS D’ORIGINE IATROGENE	34

Kaouther Mechahougui

2) LA PHYTOTHERAPIE	37
3) L'ACUPUNCTURE	39
4) L'HOMÉOPATHIE	41
C/ LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	43

PARTIE 3 : LES NOUVEAUTES ET LES ETUDES CLINIQUES SUR LES NOUVELLES MOLECULES ANTIEMETIQUES **44**

A/ LES GUIDELINES DE L'ASCO, NCCN, MASCC	44
i. Traitement CHE (chimiothérapie hautement émétisante)	46
ii. Traitement CME (chimiothérapie moyennement émétisante).....	47
iii. <i>Traitement CFE (chimiothérapie faiblement émétisante)</i>	49
B/ L'AKYNZEO	54
C/ LES ETUDES CLINIQUES PORTANT SUR LES NOUVELLES MOLECULES ANTIEMETIQUES	56

PARTIE 4 : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES NVCI..... **57**

A/ RECUEIL DU RESENTI DU PATIENT PAR LE PHARMACIEN D'OFFICINE	57
B/ EVALUATION DANS SA GLOBALITE DE LA PRISE EN CHARGE DES NVCI DU PATIENT PAR LE PHARMACIEN	58

BIBLIOGRAPHIE **59**

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET LEURS SIGNIFICATIONS

ASC : Aire sous la courbe

ASCO : *American Society of Clinical Oncology*

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATCD : antécédents

D2 RA : antagoniste des récepteurs dopaminergiques

DXM : dexaméthasone

ECG : Électrocardiogramme

ESMO : *European Society for Medical Oncology*

HE : Huile essentielle

IV : intraveineux

MASCC : *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NCT : *number clinical trials*

NK1 RA : antagoniste des récepteurs NK1

NV : nausées et vomissements

NVCI : nausées et vomissements chimio-induits

NA : nausées anticipées

PO : *per os*

5HT3 RA : antagoniste du récepteur 5HT3

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

<i>Tableau 1 : Score de risque émétisant individuel (22)</i>	19
<i>Tableau 2 : Risque émétisant intrinsèque des agents anticancéreux (iv et po) (20)</i>	20
<i>Tableau 3 : les différentes classes pharmacologiques d'antiémétiques (7)</i>	27
<i>Tableau 4 : Recommandations concernant le traitement et la prévention des NVCI en fonction du type de chimiothérapie ou immunothérapie administrée (hors thérapies ciblées orales) (26)</i>	32
<i>Tableau 5 : Réponse et protection complète à la suite de la prise d'antiémétique en prophylaxie dans le cadre d'une prise de chimiothérapie moyennement émétisante</i>	45
<i>Tableau 6 : Synthèse des recommandations émises par la MASCC, l'ASCO et NCCN pour l'utilisation d'antiémétiques en prophylaxie en fonction du potentiel émétisant des agents de chimiothérapie hautement émétisants</i>	47
<i>Tableau 7 : Synthèse des recommandations émises par la MASCC, l'ASCO et NCCN pour l'utilisation d'antiémétiques en prophylaxie en fonction du potentiel émétisant des agents de chimiothérapie moyennement émétisants</i>	49
<i>Tableau 8: Synthèse des recommandations émises par la MASCC, l'ASCO et NCCN pour l'utilisation d'antiémétiques en prophylaxie en fonction du potentiel émétisant des agents de chimiothérapie faiblement émétisants</i>	50
<i>Tableau 9 : Études cliniques portant sur les nouvelles molécules antiémétiques</i>	56
<i>Figure 1 Le déroulement du vomissement (10)</i>	14
<i>Figure 2 Aspects physiopathologiques des nausées et vomissements chimio-induits (12)</i>	16
<i>Figure 3 : Arbre décisionnel des différents types de prise en charge en fonction des NVCI (30)</i>	31
<i>Figure 4 : : Histogramme présentant les pourcentages de réponse complète avec quadrithérapie versus sans pour les NVCI aigus et retardés</i>	51

INTRODUCTION

Le vomissement est un moyen de protection par l'organisme en réponse à une agression cytotoxique mais c'est un phénomène que l'on retrouve également lors de la grossesse ou dans le mal des transports. (1) C'est un réflexe qui nécessite la coordination de muscles somatiques et viscéraux afin d'expulser le contenu gastro-intestinal. (1)

Il existe différents types de nausées et vomissements. Ces deux symptômes sont souvent étroitement liés mais il existe également des nausées sans vomissement et des vomissements sans nausées. (2) Il est important d'inspecter et interroger correctement le patient afin de savoir de quel type de nausées et vomissement il souffre. (3)

En effet, les nausées et vomissements les plus répandus sont les NV chroniques, cycliques, de grossesse.

Nausées et vomissements chroniques (4)

Les nausées et vomissements sont dits « chroniques » lorsque les troubles durent 4 semaines ou plus. Ces nausées et vomissements résultent de divers processus physiopathologiques impliquant des causes gastro-intestinales et non gastro-intestinales. Ils se caractérisent par des épisodes récurrents, stéréotypés et autolimités de nausées et vomissements parfois associés à des symptômes tels que la transpiration, des évanouissements et séparés par des intervalles sans symptômes.

La qualité de vie est réduite chez les patients présentant ce symptôme. Une étude rapporte que 28,5% des patients atteints de nausées et vomissements chroniques ont signalé une perte de revenu annuel.

Pour établir ce diagnostic, il convient de déterminer si les symptômes ont des causes non gastro-intestinales courantes telles que les médicaments, l'insuffisance rénale chronique, les troubles cardiaques, les troubles vestibulaires, les troubles neurologiques, les troubles endocriniens.

Il existe également les nausées et vomissements cycliques(5)

Le syndrome des vomissements cycliques est un trouble fonctionnel gastro-intestinal chronique caractérisé par des épisodes récurrents de nausées et vomissements. Autrefois, ce trouble était considéré comme un trouble pédiatrique mais le taux d'incidence de ce trouble chez les adultes rencontre une augmentation considérable. La physiopathologie exacte est encore inconnue mais plusieurs théories ont été avancées notamment une dérégulation de l'interaction entre le système nerveux central et le tube digestif, des facteurs génétiques tels que des mutations de l'ADN

Kaouther Mechahougui

mitochondrial et des polymorphismes impliquant le récepteur cannabinoïdes de type 1 et les récepteurs opioïdes mu, delta et kappa.

Selon une étude sur des enfants dans une école en Ecosse, la prévalence des nausées et vomissements cycliques varie de 0,04 à 1,9%. Le diagnostic reste encore difficile à être posé et les adultes connaissent un plus grand retard de diagnostic que les enfants.

De plus, on peut également présenter les **nausées et vomissements de grossesse (6)**

Les nausées et vomissements liés à la grossesse sont des symptômes courants affectant 70 à 80% des femmes enceintes bien que ces symptômes soient très présents seulement au premier trimestre de manière générale, un petit pourcentage a une évolution prolongée avec des symptômes s'étendant jusqu'à l'accouchement. Les femmes qui présentent des nausées et vomissements sévères pendant la grossesse ont ce qu'on appelle un *hyperemesis gravidarum*.

Les données du *Collaborative Perinatal Project*, l'une des plus grandes études sur les femmes enceintes à ce jour ont révélé que les nausées et vomissements de grossesse étaient plus courants chez les femmes jeunes, primigravides, les femmes n'ayant pas fait d'études, les non-fumeurs et les femmes obèses.

Bien que la physiopathologie exacte des nausées et vomissements gravidiques soit inconnue, il est largement admis que les vomissements gestationnels résultent de divers facteurs métaboliques et endocriniens dont beaucoup sont d'origine placentaire. Le premier facteur est la gonadotrophine chorionique humaine (hCG). Une étude menée en novembre 1992 par Goodwin a révélé que les concentrations d'hCG étaient positivement corrélées avec la gravité des nausées et vomissements chez les femmes atteintes d'*hyperemesis gravidarum*. Une théorie stipule également que la progestérone en combinaison avec les œstrogènes peut également jouer un rôle dans les nausées et vomissements de grossesse. En effet, la progestérone diminue la contractilité des muscles lisses et peut altérer la vidange gastrique et entraîner une augmentation des nausées et vomissements. Pour finir, beaucoup de théories ont été suggérées mais il n'y rien de concluant.

Enfin, il y a les **nausées et vomissements iatrogènes** qui feront l'objet de cette thèse. En effet, ce sont des nausées et vomissements qui font suite à un traitement par chimiothérapie dans le cadre d'un cancer par exemple ou encore la prise de lévodopa dans le cadre d'une supplémentation en dopamine en l'occurrence pour la maladie de Parkinson.

Les nausées et vomissements sont des effets indésirables connus et fréquents dans plusieurs classes thérapeutiques telles que les chimiothérapies anticancéreuses, certains antibiotiques, les thérapies dopaminergiques, la colchicine, les dérivés de l'ergot de seigle ou de la théophylline.

(7)

Dans cet écrit, je souhaitais mettre en lumière une classe médicamenteuse : celle des

Kaouther Mechahougui

chimiothérapies anticancéreuses. En effet, les nausées et vomissements constituent une complication majeure lors des traitements anticancéreux. D'ailleurs, ils représentent en général les effets secondaires les plus redoutés par les patients bénéficiant d'un traitement anticancéreux. Le risque émétisant devient alors un enjeu pouvant occasionner une mauvaise observance du traitement, une réduction des doses ou encore un arrêt total du protocole.(8)

Lors de mon stage au centre régional de Pharmacovigilance à Strasbourg que j'ai effectué en mai 2019, la plupart des effets indésirables relevés lors de thérapies par chimiothérapie anticancéreuses et par d'opathérapies étaient des troubles digestifs tels que nausées et vomissements. Cela était fréquent, certes mais a également amené très souvent à l'arrêt du traitement selon le professionnel de santé qui rapportait l'effet indésirable.

PARTIE 1 : LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS

A/Définitions

1) La nausée

La nausée se caractérise par une sensation subjective désagréable non douloureuse provenant du tractus digestif haut, associée au besoin de vomir ou à la sensation que les vomissements sont imminents. Nausées et vomissements s'accompagnent de signes d'activation des systèmes nerveux sympathique (tachycardie, sueurs froides, vasoconstriction cutanée avec pâleur, mydriase) et parasympathique : avec hypersialorrhée (9)

C'est un malaise difficile à préciser, associé à une impression de réplétion gastrique, une dyspnée, des bourdonnements d'oreilles, une céphalée, des vertiges. Elle peut être isolée ou suivie par le vomissement. (8)

2) Le vomissement

Le vomissement est un mécanisme actif de contractions cycliques violentes de la musculature abdominale, du diaphragme et des muscles respiratoires conduisant au rejet brutal par la bouche du contenu de l'estomac. Les vomissements peuvent être provoqués ou spontanés. Ils sont souvent précédés de haut-le-cœur : contractions synchrones du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles intercostaux externes, contre-glotte fermée. (8)

B/ Le procédé du vomissement

Le procédé du vomissement se déroule en plusieurs étapes qui se suivent (voir la figure 1) : (10)

- i.Élévation du voile du palais mou ce qui va empêcher le liquide gastrique expulsé de pénétrer dans le nasopharynx ;

Kaouther Mechahougui

- ii. Obturation de la trachée par la glotte avec une inhibition de la respiration pour éviter l'expulsion des aliments vers les poumons.
 - iii. Mise importante sous pression du corps avec contraction du diaphragme ainsi que des muscles intercostaux,
 - iv. Augmentation de la pression abdominale entraînant une augmentation de la pression de la cage thoracique et une compression de l'estomac,
 - v. Hypertonie du duodénum et une hyperactivité entraînant une inversion du péristaltisme et enfin l'ouverture du cardia permettant la communication de l'œsophage avec l'estomac.
- Tous ces événements entraînent l'expulsion du contenu gastrique et donc le réflexe de vomissement.

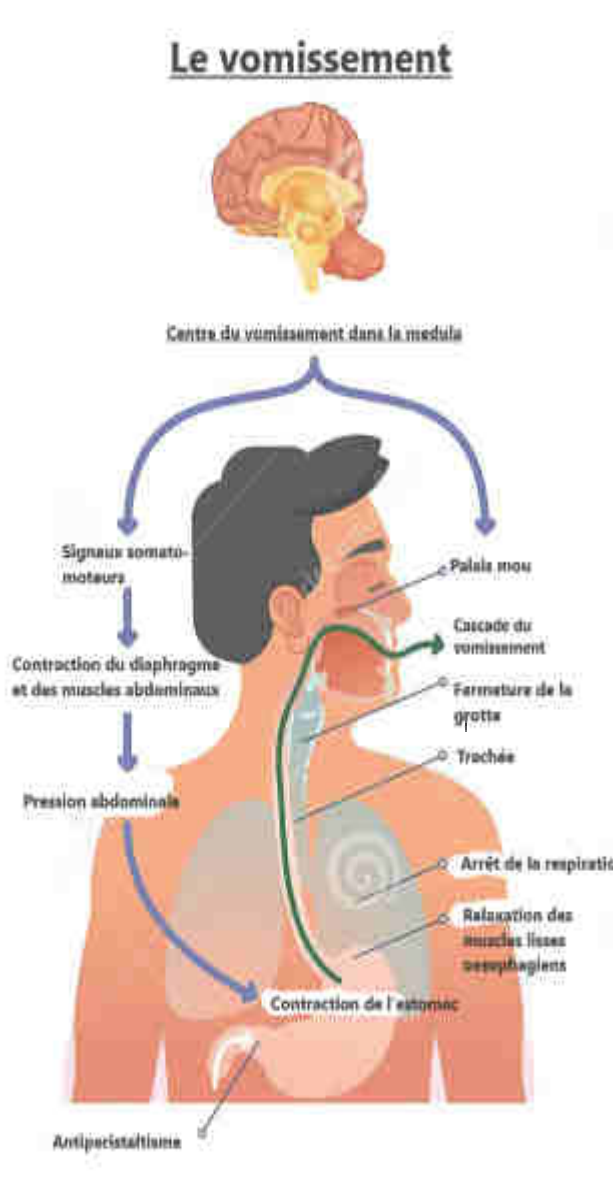


Figure 1 Le déroulement du vomissement (10)

Plusieurs acteurs jouent un rôle dans le vomissement réflexe : (10)

D'une part il y a l'*area postrema* où se trouve la zone gachette chémoréceptrice dans le plancher du 4ème ventricule qui présente des récepteurs sérotoninergiques, neurokinines de type 1 et dopaminergiques, cette zone se trouvant en dehors de la barrière hématoencéphalique est plus sensible aux substances émétisantes véhiculées par le sang.

D'autre part il y a le centre du vomissement situé dans la substance réticulée du tronc cérébral qui coordonne les phénomènes moteurs du vomissements qui présente également des récepteurs sérotoninergiques, neurokinines de type 1 ainsi que des récepteurs dopaminergiques.

Enfin, il y a les centres supérieurs corticaux qui sont stimulés par les informations sensorielles telles que des facteurs émotionnels, des odeurs nauséabondes, des souvenirs, des visions d'horreur ...

Les agents cytotoxiques tels que la cisplatine, la carmustine ou cyclophosphamide que l'on verra plus tard vont lyser et détruire les cellules entérochromaffines du tractus digestif ❶. Ces dernières vont libérer de la sérotonine en réponse à cette attaque. Cela va stimuler les nerfs vagues afférents ❷ qui vont eux même stimuler le centre du vomissement ❸ ce qui induit le vomissement réflexe. La zone gachette chémoréceptrice située dans l'*area postrema* est également stimulée ce qui induit en réponse par les nerfs vagues une libération de substance P qui stimulent les récepteurs de neurokinine de type 1. De plus les centres corticaux supérieurs une fois stimulés vont également induire une stimulation au niveau du centre vomitif. (11)

En effet, le vomissement va être stimulé par la voie périphérique responsable de la phase aiguë de l'effet vomitif de la chimiothérapie et la voie centrale responsable de l'effet retardé. (11)

Une fois qu'il y a le vomissement réflexe, les muscles du sphincter œsophagien inférieur se contractent, au même titre que le diaphragme et puis il y a rejet violent et brutal du contenu de l'estomac.

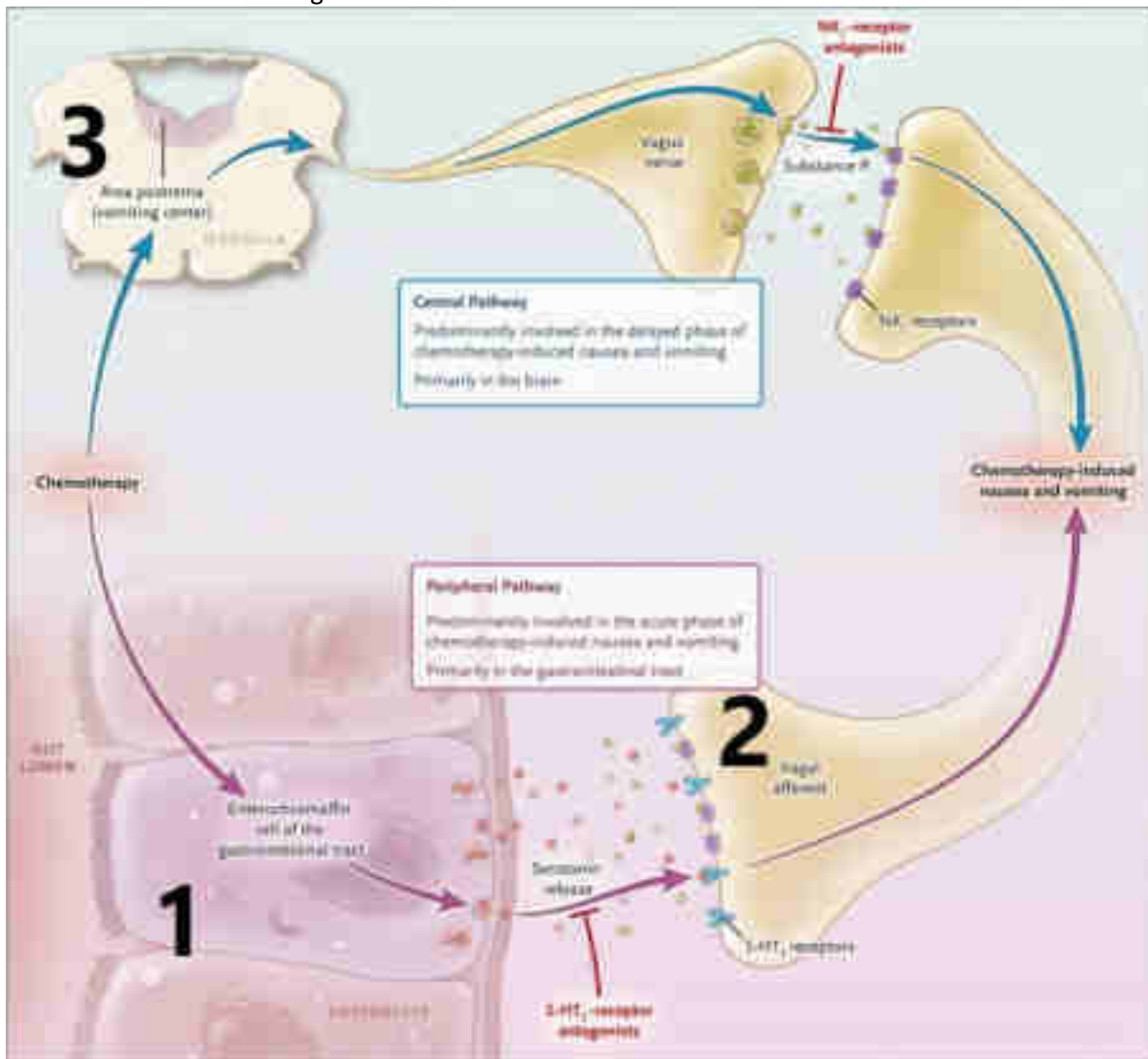


Figure 2 Aspects physiopathologiques des nausées et vomissements chimio-induits (12)

2) Les différents types de vomissements chimio – induits

C'est en fonction du délai d'apparition ainsi que la durée de cette vague de sérotonine qu'on pourra distinguer plusieurs types de nausées et vomissements chimio-induits. Une fois le type de nausée et vomissement chimio-induit diagnostiqué, cela pourra orienter et aider à la prescription d'antiémétiques. (12)

i. Les nausées et vomissements aigus

C'est le type de nausée et vomissement le plus courant. En effet, son délai d'apparition est relativement court puisqu'il apparaît entre 0 et 24 heures après l'administration du traitement cytotoxique. On note que ce type de NV est d'autant plus intense entre la quatrième heure et la

Kaouther Mechahougui

dixième heure post- chimiothérapie. Ces NVCi disparaissent spontanément dans les 12 à 24h après le traitement par chimiothérapie anticancéreuse.

Comme dit précédemment, le délai d'apparition de ces NVCi est fonction de la libération de sérotonine mais le mécanisme exact est encore mal connu. On ne peut pas prédire le caractère temporel de ces derniers. (3)

ii. Les nausées et vomissements tardifs

Ces NV apparaissent dans les 24 heures et plus post chimiothérapie anticancéreuse cytotoxique. On observe une recrudescence entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure après l'administration du cytotoxique.

Ils sont généralement moins sévères que les vomissements aigus et sont dus à leur mauvaise maîtrise et leur intensité diffère selon l'agent pathogénique utilisé (très fréquent avec la cisplatine).(13)

iii. Les nausées et vomissements anticipés

Ils ont la particularité de précéder l'administration de la thérapie et sont, de ce fait, très compliqués à traiter. Induits par l'anxiété, l'appréhension vis-à-vis du traitement, ils interviennent chez les patients ayant eu une maîtrise inadéquate des vomissements aigus et retardés lors de précédentes cures. (14) Ils sont associés au réflexe Pavlovien ou conditionnement de type Pavlov ; c'est un réflexe conditionnel mis en évidence par Ivan Petrovitch Pavlov (15). Son raisonnement est le suivant : si on accoutume un chien à accompagner sa nourriture par un stimulus sonore, ce dernier va, à la longue, engendrer la salivation de l'animal même lorsqu'il n'y a pas de nourriture. (16) Dans notre situation, cela revient à dire qu'un stimulus tel que la chimiothérapie entraîne une réponse inconditionnelle de type nausée quand il est couplé avec un stimulus conditionnel : odeur de l'hôpital, rencontre avec le personnel soignant, la vision de la salle de soin. (17)

Une étude a été menée concernant la prévalence des nausées anticipées et d'autres effets secondaires chez les patients cancéreux recevant une chimiothérapie.

98 patients recevant une chimiothérapie anticancéreuse ont été interrogés pour déterminer la

Kaouther Mechahougui

prévalence des nausées et vomissements anticipés, de l'anxiété et des changements alimentaires. Parmi ceux qui avaient reçu au moins quatre traitements, 41% ont signalé au moins des nausées d'anticipation (NA) légères. Pour 24%, il s'agissait d'un problème modéré à grave qui était significativement associé à un niveau élevé d'anxiété face au traitement. La prévalence à ce niveau était indépendante du fait que le sujet recevait un traitement en hospitalisation ou en ambulatoire. Des vomissements anticipés (VA) ont été signalés par seulement 12 patients, dont 11 étaient des femmes ; c'était la seule influence liée au genre retrouvée dans l'échantillon. L'indépendance entre les NA modérées et les VA a également été suggérée par une différence de type d'événement déclenchant l'effet : les NA sont principalement liées à des odeurs et les VA seraient plutôt liés à une appréhension liée au traitement. (14)

iv. Les vomissements non maîtrisés

Les NV non maîtrisés font l'objet d'une prise en charge très difficile à gérer. En effet, ils sont imprévisibles et nécessitent l'administration d'un traitement non prévu dans le protocole mis en place au préalable. (18)

De plus, ces NV vont avoir un fort impact sur la vie quotidienne notamment les repas de famille, la vie sociale, les sorties du patient.

v. Les vomissements réfractaires

Ce sont les plus compliqués à traiter car ils n'ont plus aucune réponse aux thérapies conventionnelles. Ils surviennent après quelques cycles de chimiothérapie et ce malgré un traitement prophylactique adapté et un traitement de secours adéquat : ces vomissements sont réfractaires à tous les traitements traditionnellement utilisés. (19)

C/ Les facteurs de risque émétisants

Il est nécessaire de prendre en compte le potentiel émétisant des différentes molécules utilisées dans le protocole de chimiothérapie et le niveau de risque individuel afin de pouvoir adapter à chaque patient une solution thérapeutique adéquate et personnalisée. (20)

1) Potentiel émétisant lie au patient

Il existe des facteurs de risque individuels :(21)

- Age inférieur à 50 ans : en effet plus le patient est jeune plus il est susceptible de présenter des NVCI.
- Sexe féminin
- Antécédents : mal des transports, nausées gravidiques
- Sujets qui ont déjà eu des antécédents de NVCI lors d'une précédente cure de chimiothérapie, sujet qui pense être à risque de NVCI
- Risque intrinsèque émétisant des molécules du protocole de chimiothérapie
- Traitement concomitant par radiothérapie

(17) Cependant, on note qu'il existe également des facteurs protecteurs de NVCI tel que l'éthylisme chronique lorsque la consommation d'alcool est supérieure à 30 grammes par jour.

On souhaite déterminer le niveau de risque émétisant de chaque molécule pour chaque patient. Pour cela, il est nécessaire de prendre en compte le niveau de risque individuel ainsi que l'histoire du patient mais également le potentiel émétisant des différentes molécules utilisées dans le protocole de chimiothérapie que ce soit par voie orale ou en intra-veineux. En prenant en compte les deux scores notifiés dans les deux tableaux ci-dessous (tableau 1 et tableau 2), la thérapeutique la plus adéquate pourra être choisie.(22)

Tableau 1 : Score de risque émétisant individuel (22)

Score de risque	0	1	2
Age	> 55 ans	< 50 ans	
Sexe		Masculin	Féminin
Ethylisme chronique	Oui		Non
Anxiété	Non	Oui	
ATCD de nausée/vomissement	Non	Mal des transports/grossesses	Post chimiothérapie

2) Potentiel émétisant lié à l'environnement du patient

La pratique professionnelle en officine nous révèle que l'environnement direct du patient est reconnu pour avoir un grand rôle dans la gestion de la maladie mais aussi dans les symptômes qu'elle engendre tels que les nausées et vomissements chimio-induits. Plusieurs questions sont posées :

- Le patient vit-il seul sa maladie ?
- Est-il entouré par la famille, amis, voisins ... ?
- Le patient a-t-il réellement compris sa maladie ainsi que les enjeux liés au traitement ?
- Le niveau socio-économique y joue pour beaucoup très souvent. (23)

3) Potentiel émétisant lié aux agents anticancéreux

Pour classer le risque émétisant intrinsèque des agents anticancéreux on se repose sur 4 niveaux de risque (voir tableau 2) ainsi que sur leur mode d'administration (iv ou per os). (13)

Tableau 2 : Risque émétisant intrinsèque des agents anticancéreux (iv et po) (20)

	INTRAVEINEUX (IV)	PER OS (PO)
Hautement émétisant	Carmustine > 250 mg/m ² Cisplatine > 70 mg/m ² Cyclophosphamide >1500 mg/m ² Dacarbazine Mechlorethamine Streptozotocine	Altrétamine Hexaméthylmelamine Melphalan haute dose Procarbazine Trabectedine
Moyennement émétisant	Aldesleukine ≥ 12-15 MUb/m ² Alemtuzumab Amifostine > 300 mg/m ² Amsacrine Azacitidine Bendamustine	Cyclophosphamide Etoposide Idarubicine Imatinib Lomustine Temozolomide

	Busulfan > 4mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m Cisplatine < 70 mg/m ² Clofarabine Cyclophosphamide <1500 mg/m ² Cytarabine > 500 mg/m ² Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Epirubicine Fotemustine Idarubicine Ifosfamide Irinotecan Melphalan ≥ 50 mg/m ² Méthotrexate 250-1 000 mg/m ² Mitoguazone Oxaliplatin > 75 mg/m Pentostatine Raltitrexed	Trétinoïne Vinorelbine
Faiblement émétisant	5-Fluorouracil Aflibercept Amifostine < 300 mg/m ² Bortezomib Cabazitaxel Catumaxumab Cetuximab Clofarabine Cytarabine <500 mg/m ² Dasatinib Dexrazoxane Docetaxel	Bexarotène Capecitabine Estramustine Etoposide Everolimus Fludarabine Lapatinib Lenalidomide Mercaptopurine Nilotinib Sunitinib Tamoxifène

	<p>Doxorubicin HCl liposome Injection Etoposide Floxuridine Gemcitabine Ixabepilone Methotrexate 50-250 mg/m² Mitomycine C Mitoxantrone Oxaliplatine < 75 mg/m² Paclitaxel Panitumumab Pemetrexed Pralatrexate Romidepsine Temsirrolimus Thiotepa Topotecan Topotécan Trastuzumab Vindesine Vorinostat</p>	<p>Tegafur Uracil Thalidomide Topotécan</p>
<p>Très faiblement émétisant</p>	<p>2-Chlorodeoxyadenosine Alemtuzumab Asparaginase Bevacizumab Bleomycine Bortézomib Brentuximab Busulfan < 4 mg/j Catumaxomab Cétuximab Cladribine Cytarabine < 100 mg/m²</p>	<p>6-Thioguanine Axitinib Bosutinib Chlorambucil Crizotinib Erlotinib Gefitinib Hydroxyurea Lapatinib Lénalidomide L-Phenylalanine mustard Melphalan</p>

	Décitabine	Methotrexate < 50 mg/m ²
	Denileukin diftitox	Pomalidomide
	Fludarabine	Sorafenib
	Gemtuzumab	Sunitinib
	Interféron alpha	Thalidomide
	Ipilimumab	Vandetanib
	Nélarabine	Vemurafenib
	Ofatumumab	
	Panitumumab	
	Pegaspargase	
	Peginterféron	
	Pembrolizumab	
	Pentostatine	
	Pertuzumab	
	Ponatinib	
	Ramucirumab	
	Rituximab	
	Trastuzumab	
	Valrubicine	
	Vinblastine	
	Vincristine	
	Vinflunine	
	Vinorelbine	

Si on prend en compte le degré émétisant de la molécule utilisée pour la chimiothérapie (hautement, moyennement ou faiblement émétisant) ainsi que le score de risque émétisant individuel, on pourra adapter le protocole antiémétique adapté au patient. (21)

4) Classifications

On trouve deux types de classifications, soit selon la gravité des symptômes, soit selon l'intervalle de temps entre la chimiothérapie et l'apparition des symptômes. Les deux classifications sont importantes dans la prise en charge du patient.

- Nausées :
 - Grade 1 : Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires
 - Grade 2 : Réduction des apports alimentaires sans perte de poids, déshydratation ou malnutrition
 - Grade 3 : Apport calorique ou hydrique insuffisant, nutrition artificielle ou hydratation IV \geq 24h

- Vomissements :
 - Grade 1 : 1 - 2 épisodes par 24h
 - Grade 2 : 3 - 5 épisodes par 24h
 - Grade 3 : \geq 6 épisodes par 24h; nutrition artificielle ou hydratation IV \geq 24h
 - Grade 4 : Risque vital
 - Grade 5 : Décès

D/ Les complications et les conséquences liées aux NVCI

D'après mon expérience personnelle au comptoir en officine, 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.

Les NVCI peuvent être responsables de complications métaboliques graves : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, insuffisance rénale chronique séquellaire, troubles ioniques, perte de poids, dénutrition.

En effet , les vomissements peuvent se compliquer de (26) :

- **troubles hydro-électrolytiques** (hypochlorémie, hypokaliémie, insuffisance rénale, alcalose métabolique) et déshydratation : pronostic vital parfois mis en jeu , notamment chez les sujets âgés et les nourrissons , en cas de diarrhée associée , en cas de troubles de la conscience ou en cas d'impossibilité d'absorber des liquides ;
- **syndrome de Mallory-Weiss** (déchirure longitudinale du cardia liée aux efforts de

Kaouther Mechahougui

vomissements) : symptomatologie typique dans la moitié des cas : survenue d'une hématomèse à la suite de vomissements initialement non sanglants ou d'efforts de vomissements répétés.

L'endoscopie digestive haute est nécessaire pour confirmer le diagnostic, et, si besoin faire l'hémostase ;

- **rupture de l'œsophage** (syndrome de Boerhaave) : exceptionnel, très grave, urgence chirurgicale ; violente douleur thoracique à la suite de vomissements avec dyspnée, emphysème sous cutané et odynophagie. Le diagnostic est confirmé par la tomodensitométrie thoracique : pneumomédiastin, emphysème sous cutané , épanchement pleural, fuite œsophagienne du produit de contraste hydrosoluble ;

- **inhalation bronchique avec pneumopathie** (syndrome de Mendelssohn), surtout en cas de troubles de la conscience ou de troubles neurologiques associés ; peut mettre en jeu le pronostic vital ;

- **œsophagite** ;

- **hémorragie sous-conjonctivale** (sans gravité) ;

- **fractures de côtes** ;

- **dénutrition** en cas de vomissements chroniques ;

- **interruption des traitements oraux** (médicaments non pris ou évacués avec les vomissements).

PARTIE 2 : PREVENTION DES RISQUES EMETISANTS

A/ Prévention médicamenteuse

La prévention des nausées et vomissements d'origine iatrogène est d'une importance cruciale pour réduire la morbidité et le coût total des soins de santé chez les patients recevant une chimiothérapie émétisante. Les différents types de NVCI (c.-à-d. aiguë, retardée, anticipative, non maîtrisés et réfractaire) sont contrôlés par diverses voies et neurotransmetteurs tels que la dopamine, sérotonine, neurokinine de type 1 cités plus haut dans le texte, de sorte que l'approche pharmacologique de la prévention et du traitement varie en fonction du type de NVCI. (27)

De nouveaux agents thérapeutiques et combinaisons d'agents ont changé la dynamique du contrôle des NVCI.

Kaouther Mechahougui
 1) Les différentes classes pharmacologiques

Tableau 3 : les différentes classes pharmacologiques d'antiémétiques (7)

Effet principal	Récepteurs cibles	Exemples	Voies d'administration	Indications
Antagonistes dopaminergiques	D2 périphériques	Dompéridone	PO	Nausées d'origine médicamenteuses
	D2 périphériques et centraux (effet central faible)	Métoclopramide	PO, IV, IM, Rectale	Nausées d'origine médicamenteuse, gastroparésies, stases digestives, causes vestibulaires Chimiothérapies
		Alizapride	PO, IV	
		Métopimazine	PO, IV	
D2 périphériques et centraux (effet central fort)	Haloperidol	PO, IV	Radiothérapies	
Antihistaminiques et antimuscariniques	Histaminiques H1 périphériques et centraux	Diphenhydramine	PO	Prévention du mal des transports
		Diphenhydrate	PO	Causes vestibulaires
		Méclozine	PO	Prévention du mal des transports
	Muscariniques M1 périphériques et centraux	Scopolamine	Transdermiques	
Antagonistes sérotoninergiques	5HT3 périphériques et centraux	Granisétron	PO, IV, rectal	Chimiothérapies
		Ondansétron	PO, IV	
		Palonosétron	IV	
Antagonistes des neurokinines	NK1	Aprépitant	PO, IV	Chimiothérapies émétisantes, contenant du cisplatine en association avec un corticostéroïde et un anti-5HT3
Corticostéroïdes	Inhibition des prostaglandines	Dexaméthasone	PO	Chimiothérapies Hypertension intracrânienne

2) Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indication

i. Sétrons

Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT₃) ou sétrons ont révolutionné la prophylaxie antiémétique dans les années 1990. En France, ils sont actuellement au nombre de quatre à avoir l'AMM dans la prévention des NVCI : l'ondansétron (Zophren®, GlaxoSmithKline et génériques), le granisétron (Kytril®, Roche et génériques), le tropisétron (Navoban®, Novartis) et en attente de distribution après obtention de l'AMM européenne, le palonosétron (Aloxi®, MGI Pharma). Les anti-5-HT₃ ont un index thérapeutique élevé. (28) Les effets indésirables fréquents sont : constipation, céphalées et augmentation transitoire des ASAT et ALAT

Il y a un risque de torsade de pointe par prolongation de l'intervalle QT. De ce fait, un ECG est indispensable avant la première cure de chimiothérapie. (28)

ii. Anti NK1

Le netupitant et rolapitant possèdent une longue demi-vie. Leur prise unique à J1 permet une prophylaxie des NVCI retardés sur plusieurs jours.

Les antagonistes des récepteurs des neurokinines de type 1 sont les antiémétiques les plus récemment mis à disposition. Ils ciblent un nouveau type de récepteurs centraux impliqués surtout dans la genèse des nausées et vomissements retardés ; ces récepteurs sont activés par la substance P. L'aprépitant est disponible par voie orale, (Emend®, Merck-Sharp et Dohme-Chibret) mais aussi sous forme injectable, le fosaprépitant (IVEmend®, MSD) qui vient d'être récemment commercialisée ; c'est une prodrogue hydrosoluble de l'aprépitant qui est convertie en apnépitant dans les 30 minutes suivant l'administration intraveineuse. Quatre études de phase III ont montré que l'association de l'apnépitant aux antiémétiques conventionnels (sétron + corticoïde) améliorerait le contrôle global des NVCI dans les chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes, aussi bien à la phase aiguë qu'à la phase retardée. Ce bénéfice se maintient sur plusieurs cycles de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, le hoquet et quelques troubles dyspeptiques. L'apnépitant est un substrat du cytochrome P450 3A4 et, dans une moindre mesure, du CYP 2C9, avec un effet inhibiteur modéré. De nombreux médicaments sont métabolisés par cette voie ; différentes études de pharmacocinétique ont été réalisées. Elles n'ont pas montré d'interactions entre l'apnépitant et le docétaxel, la vinorelbine, l'ondansétron, le granisétron, et le palonosétron. Il existe une interaction avec le cyclophosphamide, avec un risque augmenté de toxicité neurologique : il est

Kaouther Mechahougui
recommandé d'utiliser, dès j1, la posologie de 80 mg d'aprépitant (au lieu de 125 mg). (29)

iii. Corticoïdes

La molécule de référence est la dexaméthasone (DXM).

L'effet antiémétique des corticoïdes a été décrit dès 1981 ; leur mécanisme d'action n'est pas clairement connu. Les corticoïdes tels que la dexaméthasone ou prednisolone sont efficaces en monothérapie dans les chimiothérapies faiblement émétisantes. Surtout, ils potentialisent l'effet des autres antiémétiques (métoclopramide, anti-5-HT3). Ils sont aussi indiqués dans la prévention des NVCi en phase retardée. Dans la littérature, le corticoïde le plus étudié est la dexaméthasone mais il n'y a pas d'éléments en faveur d'une supériorité de celle-ci sur les autres corticoïdes, à posologie adaptée ; des études de détermination de dose ont conduit à fixer la posologie de dexaméthasone à 20 mg en prophylaxie, pour les chimiothérapies hautement émétisantes. (29)

iv. Anti D2

Les anti D2 ont un index thérapeutique faible.

L'efficacité du métoclopramide (mais aussi ses effets secondaires centraux) augmente avec l'augmentation de la dose, probablement du fait de sa capacité à inhiber les récepteurs 5-HT3 à des concentrations sanguines plus élevées.

L'alizapride (Plitican®) est une alternative intéressante au métoclopramide (Primpéran®), car il traverse très peu la barrière hémato-méningée et sa toxicité neurologique centrale reste donc faible (29)

v. Les psychotropes

Nous avons d'une part les benzodiazépines : préférer les benzodiazépines à demi-vie courte telles que l'alprazolam.

Les benzodiazépines n'ont pas d'activité antiémétique proprement dite. Elles ont montré un intérêt dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements anticipés. Elles peuvent être utilisées en complément des autres associations d'antiémétiques, dans certains contextes, en particulier chez les patients anxieux.

Puis d'autre part, il y a les neuroleptiques : L'olanzapine (Zyprexa®, Lilly) qui inhibe plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs, notamment les récepteurs dopaminergiques et

Kaouther Mechahougui
sérotoninergiques, a montré, dans deux essais de phase II, une efficacité pour prévenir les NVCi aigus et retardés. La mirtazapine (Norset®, Organon) peut également apporter un bénéfice dans le contrôle des nausées. (29)

3) Les différents types de prise en charge en fonction du type de nvc

- Prophylaxie primaire
Traitement préventif systématiquement mis en place dès le 1er cycle de chimiothérapie contre les NVCi à la phase aigüe et à la phase retardée (30)
- Prophylaxie secondaire
Traitement préventif mis en place par suite de la survenue de NVCi lors du précédent cycle de chimiothérapie (30)
- Traitement de secours
Traitement mis en place en cas de NVCi malgré une prophylaxie bien conduite (30)

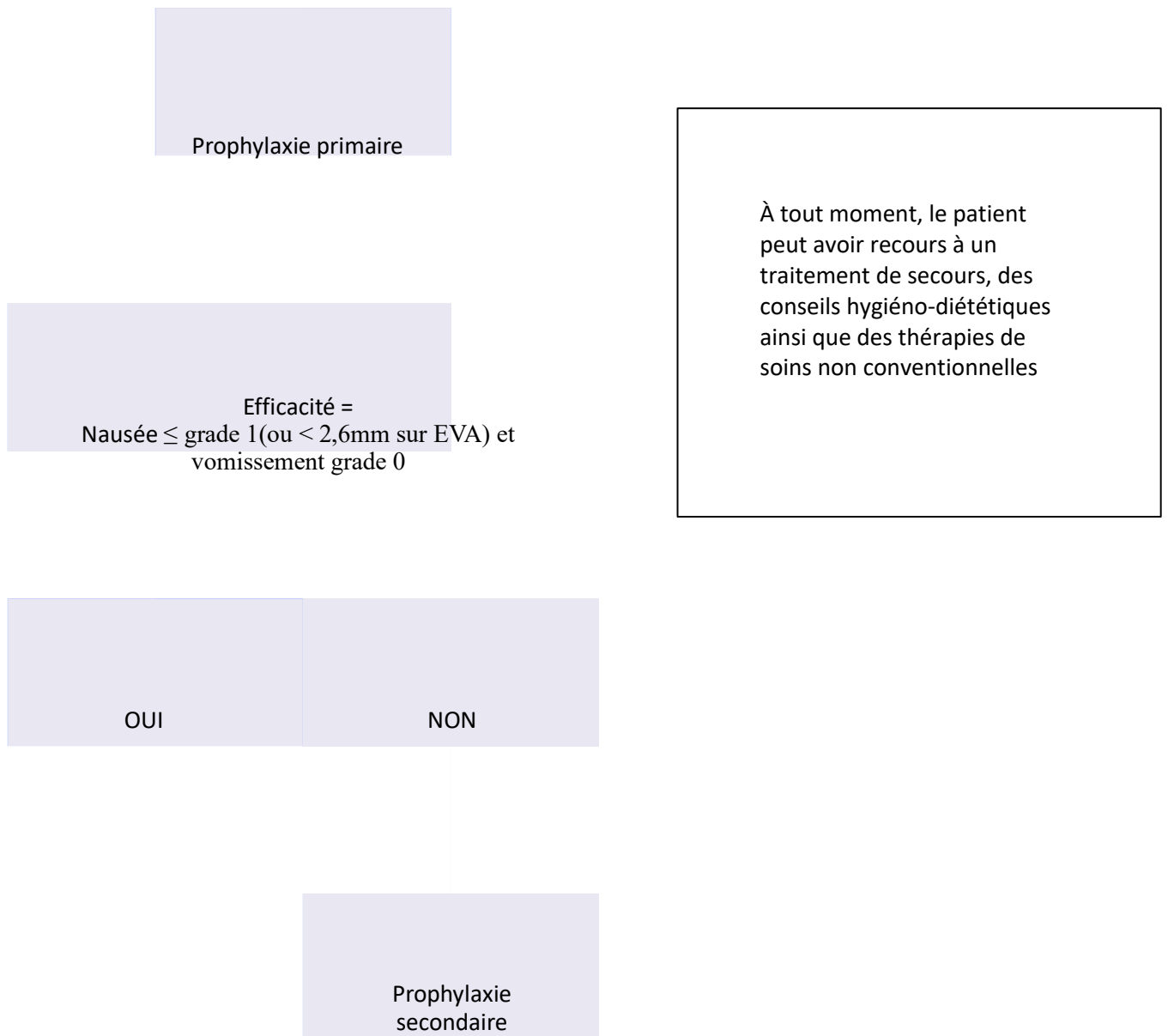


Figure 3 : Arbre décisionnel des différents types de prise en charge en fonction des NVC1 (30)

Pour définir la prophylaxie primaire, il faut connaître le potentiel émétisant des molécules et donc définir le potentiel émétisant du protocole ainsi, on peut cibler la prophylaxie en fonction du niveau émétisant du protocole et adapter en fonction des facteurs de risque du patient.

A noter également que dans une même classe thérapeutique, il est possible de basculer sur une molécule différente, une voie d'administration différente ou encore une posologie différente.

(31)

*i. Prophylaxie primaire des NVCI aigus et retardés :***Tableau 4 : Recommandations concernant le traitement et la prévention des NVCI en fonction du type de chimiothérapie ou immunothérapie administrée (hors thérapies ciblées orales) (26)**

Degré (fréquence)	NVCI aigus	NVCI retardées		
	J1	J2	J3	J4
Hautement émétisantes (> 90%)	Aprépitant 125 ou Nétupitant+palon osetron (NEPA) Sétron ¹ Corticoïde ² (et/ou Olanzapine)	Aprépitant 80 Corticoïde ³ (et/ou Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 Corticoïde ³ (et/ou Olanzapine ⁴)	Corticoïde ³ (et/ou Olanzapine ⁴)
Moyennemen t émétisantes (30-90%)	Aprépitant 125 Sétron ¹ Corticoïde ²	Aprépitant 80 Corticoïde ⁵	Aprépitant 80 Corticoïde ⁵	
Faiblement émétisantes (10-30%)	Corticoïde ⁶ OU Sétron ¹ OU Métoclopramide			
Minimale (<10%)	Aucune en l'absence d'ATCD de NVCI			

ii. Prophylaxie secondaire

On rajoute une thérapeutique non prescrite précédemment : sétron, NK1 RA, corticoïde, anti D2 ,
psychotropes : neuroleptiques tels que olanzapine . (30)

¹Ondansetron 8mg (0.15mg/kg) IV une fois ou 16mg per os en deux fois ; Granisetron 1mg (0.01mg/kg) IV ou 2mg (option : 1mg) per os en une fois ; Palonosetron 0.25mg IV ou 0.5mg per os une fois.

² 12 mg de dexaméthazone une fois (soit 80mg de Prednisolone) en cas d'administration concomitante d'aprépitant ; 20 mg une fois (130mg de Prednisolone)

³ . 8mg de dexaméthasone une fois (soit 50mg de Prednisolone) en cas d'utilisation associée à l'aprépitant ; 8mg de dexaméthasone deux fois par jour (soit 50mg x 2/j de de Prednisolone)

⁴ 5mg/j - Recommandation ASCO - Option MASCC/ESMO et AFSOS

⁵ 8mg de dexaméthasone une fois (soit 50mg de Prednisolone) bien que 4mg (25mg EP) soit une option

⁶ 4 à 8mg de dexaméthasone une fois (25 à 50mg de Prednisolone).

Pendant la chimiothérapie (30)

- Sétron : optimisation de la posologie jusqu'à 16 mg en dose unique
- Anti D2 :
 - Alizapride (Plitican®) : 100 à 200 mg en perfusion iv de 15 minutes
 - Ou métopropramide (Primperan®) : 30 mg en perfusion iv de 15 minutes
- Benzodiazépine : si échec des autres thérapeutiques (en per os ou iv)

Pendant les 24 premières heures post-chimiothérapie

- Sétron +/- Anti D2 +/- Benzodiazépine

En phase retardée

- Anti D2 +/- Benzodiazépine

B/ Prévention non médicamenteuse

Suite aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconisant la reconnaissance et l'incorporation des médicaments traditionnels et complémentaires dans les systèmes de santé nationaux, les pratiques de soins non conventionnelles font largement partie des thérapies préconisées par les professionnels de santé.

Cependant, les résultats d'études et d'analyses scientifiques ou cliniques démontrant les modalités d'action, les effets, et l'efficacité restent encore pauvres. C'est pourquoi, depuis 2010, la Direction générale de la santé (DGS) finance un programme pluriannuel d'évaluation des « Pratiques de soins non conventionnelles », en confiant à l'Inserm ou à des sociétés savantes, la réalisation d'évaluations et de revues de littérature scientifique internationale pour repérer les pratiques prometteuses et celles potentiellement dangereuses. Elle demande ensuite un avis complémentaire à la Haute Autorité de santé (HAS) ou au Haut Conseil de la santé publique (HCSP). (32)

1) L'aromathérapie dans la prévention des nausées et vomissements d'origine iatrogène

L'aromathérapie fait partie des plus de 400 médecines alternatives et complémentaires recensées par l'OMS.

Elle est définie comme « *pratique thérapeutique* consistant à utiliser intentionnellement des concentrés volatils extraits de plantes – huiles essentielles – afin de *promouvoir ou d'améliorer la santé, le bien-être et l'hygiène* ». Selon l'ANSM, une huile essentielle (HE) est un « produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition ». (33)

Dans le contexte de mon sujet de thèse je me suis intéressée à une étude menée en Turquie qui a pour objectif d'évaluer la faisabilité et les effets préliminaires des massages et de l'aromathérapie par inhalation sur les nausées/ vomissements aigus induits par la chimiothérapie. Malgré le traitement pharmacologique, des nausées et vomissements d'origine iatrogène sont observés chez les patients. (34)

Soixante-quinze patientes atteintes d'un cancer du sein ont été regroupées au hasard dans 1 des 3 groupes : massage (n = 25), inhalation (n = 25) et contrôle (n = 25). Les patients du groupe de massage ont reçu un massage des pieds avec de l'huile essentielle de menthe poivrée pendant 20 minutes, tandis que ceux du groupe d'inhalation ont fait des inhalations avec de l'huile essentielle de menthe poivrée pendant 3 minutes avant leurs deuxièmes, troisièmes et quatrièmes cycles de chimiothérapie. Le groupe témoin n'a subi que le traitement de routine. Un formulaire de suivi des nausées, des vomissements et des nausées a été utilisé pour évaluer la gravité des nausées par échelle visuelle analogique et la fréquence des vomissements et des nausées.

Résultats : L'incidence des nausées et des vomissements était significativement plus élevée dans le groupe témoin que dans les autres groupes au cours des troisièmes et quatrièmes cycles de chimiothérapie ($P < 0,001$). De plus, dans ces 2 cycles, l'incidence des nausées et des vomissements était significativement plus faible dans le groupe massage que dans le groupe inhalation ($P < 0,001$). La gravité des nausées était significativement plus faible chez les patients des groupes massage et inhalation que dans le groupe témoin dans les 3 cycles ($p < 0,001$).

On en conclut que la sévérité des nausées était significativement plus faible dans les groupes massage et aromathérapie par inhalation que dans le groupe témoin. L'incidence des nausées a été réduite dans les groupes d'aromathérapie par rapport à celle du groupe témoin.

Kaouther Mechahougui

Implications pour la pratique : Des approches non pharmacologiques sont recommandées pour la gestion des NVCI. L'aromathérapie par massage et par inhalation semble prometteuse pour la prise en charge de ces derniers.

Nous allons nous intéresser particulièrement à l'utilisation de la menthe poivrée dans le cadre de la prise en charge des NVCI car beaucoup d'études ont été menées sur cette dernière mais il existe plusieurs autres HE très intéressantes à utiliser lors des nausées et vomissements que l'on pourra conseiller à l'officine telles que l'HE d'estragon, de basilic, cardamome ou mandarine.

(31)

- L'exemple de la menthe poivrée (35)

Par voie orale : L'utilisation conseillée est d'instiller 3 gouttes sur $\frac{1}{4}$ de sucre et de le sucer dès que nécessaire. On peut également mélanger 1 goutte d'huile essentielle de menthe poivrée à une demi-cuillère de miel jusqu'à 3 fois par jour.

Par voie olfactive : Grâce à un inhalateur muni d'une mèche imbibée de l'HE, le patient doit le respirer autant de fois que nécessaire dans la journée. Il est également possible de mettre une goutte de l'huile essentielle de menthe poivrée sur un mouchoir, un tissu ou un coton à usage unique et respirer de manière profonde et lente pendant 5 minutes.

L'utilisation de la menthe poivrée pour le traitement des nausées et vomissements est très documentée pendant la grossesse et pour les nausées postopératoires mais une seule étude explore son utilisation dans la prévention des NVCI. (36)

Cette étude vise à déterminer l'efficacité de *Mentha spicata* (menthe verte) et *Mentha piperita* (menthe poivrée) dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVCI).

Méthodes : Il s'agissait d'une étude clinique randomisée en double aveugle. Avant l'étude, les patients ont été répartis au hasard en quatre groupes pour recevoir *M. spicata* ou *M. piperita*. Les groupes de traitement et placebo ont appliqué des huiles essentielles de *M. spicata*, *M. piperita* ou un placebo, tandis que le groupe témoin a poursuivi son traitement antiémétique précédent. Les patients ou tuteurs ont enregistré le nombre d'événements émétiques, l'intensité des nausées sur 20 h de chimiothérapie, ainsi que tous les effets indésirables possibles survenus pendant cette période.

Résultats : Il y a eu une réduction significative de l'intensité et du nombre d'événements émétiques au cours des 24 premières heures avec *M. spicata* et *M. piperita* dans les deux groupes de traitement ($p < 0,05$) par rapport au contrôle et aucun effet indésirable n'a été signalé. Le coût

du traitement était également réduit lorsque les huiles essentielles étaient utilisées.

En conclusion, les huiles essentielles de *M. spicata* ou *M. piperita* sont sûres et efficaces pour le traitement antiémétique chez les patients, tout en étant rentables.

La menthe poivrée est hépatotoxique à forte dose, en effet le pulégone présente une grande toxicité hépatique, même à faible dose. Son action au niveau du cytochrome P450 et du glutathion altère les métabolisations, et en particulier tous les mécanismes de détoxification hépatiques (37). Il est très peu présent dans les HE vendues en pharmacie (car correspondant au cahier des charges relevant de la Pharmacopée Européenne), il est présent en quantité plus importante dans les HE de mauvaise qualité. De plus, le pulégone franchit la barrière placentaire et peut donc être nocif pour le fœtus. Des reflux gastriques ont également été observés chez des patients ayant déjà eu des antécédents de ce type. A l'arrêt du traitement, ces effets disparaissent.(38)

Cependant, le pharmacien d'officine devra être vigilant car cette HE possède beaucoup de contre-indications(38) :

- Le sujet épileptique : l'utilisation des HE diminue le seuil épileptogène ;
- Enfant de moins de 30 mois (car à haute dose la menthone est excito-stupéfiante et hypertensive et les enfants présentent une apnée réflexe par spasme du larynx) par voie orale et de moins de 12 ans en inhalation ;
- Patient asthmatique ;
- Femme enceinte pendant le premier trimestre car possède un effet stimulant de l'utérus et femme allaitante ;
- L'existence de calculs biliaires (elle stimule la sécrétion de bile).

Son utilisation chez les enfants de moins de 7 ans est à prendre avec précaution. Des interactions médicamenteuses sont présentes avec les inhibiteurs calciques : on observe une diminution de l'efficacité pour cette classe de molécule hypotensive (38). Des précautions sont également à prendre en cas d'administration des comprimés d'HE de menthe poivrée avec un antiacide : en effet, cela entraînerait la dissolution du comprimé dans l'estomac plutôt que dans l'intestin ce qui entraînerait des brûlures gastriques.

Quelques spécialités peuvent être conseillées à l'officine aux patients présentant des NVCI :

- Huile essentielle de Menthe poivrée en flacon
- Il existe également des rollers prêts à l'emploi pour le mal des transports, composés entre autres

Kaouther Mechahougui

d'huile essentielle de menthe poivrée. Ils sont très pratiques à utiliser car prêts à l'emploi. Le patient n'aura qu'à directement l'appliquer sur la peau : à l'intérieur des poignets, sur les tempes et le cou. Puis il devra frotter ses poignets l'un contre l'autre et respirer de manière profonde.

2) La phytothérapie

Selon l'OMS, la phytothérapie est le traitement médical le plus utilisé au monde.

Bien qu'il existe plus de 20 000 plantes utilisées dans le monde pour ses propriétés médicinales, sans compter celles que nous n'avons pas encore découvertes, seulement 2 000 à 3 000 plantes médicinales ont été étudiées au niveau scientifique.

Pour information, on estime qu'il y a environ 500 000 espèces végétales dans le monde.

Seulement la moitié a été répertoriée ; dans des endroits comme l'Amazonie un nombre important de plantes reste à identifier et à recenser.

Les principes actifs sont des substances chimiques se trouvant dans la plante médicinale agissant de façon isolée ou en association pour une action thérapeutique. Une plante médicinale peut contenir des centaines, voire des milliers de principes actifs différents. (32)

○ L'exemple du gingembre

Les plantes médicinales se sont révélées être des antiémétiques efficaces et, parmi les différentes plantes étudiées, le rhizome de *Zingiber officinale*, communément appelé gingembre, est utilisé comme antiémétique à large spectre dans les différents systèmes de médecine traditionnelle depuis plus de 2000 ans. Diverses études précliniques et cliniques ont montré que le gingembre possède des effets antiémétiques contre différents stimuli émétisants. Cependant, des rapports contradictoires, en particulier dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et du mal des transports nous empêchent de tirer une conclusion ferme. (39)

Le gingembre est utilisé depuis des siècles dans les systèmes de médecine traditionnelle indien, chinois, arabe, tibétain, unani et siddha pour traiter les nausées et les vomissements induits par différents stimuli. Cependant, en ce qui concerne les effets chez l'homme, alors que la plupart des études ont soutenu les observations précliniques, quelques-unes ont été contradictoires. Le mécanisme exact responsable des effets antiémétiques du gingembre est inconnu ; cependant, les composés phytochimiques du gingembre, en particulier le 6-gingérol, le 8-gingérol, le 10-gingérol et le 6-shogaol, peuvent fonctionner comme des antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃), un antagoniste de NK1, un antihistaminique et posséder des effets procinétiques.(40)

Mécanisme d'action du gingembre sur les NVCI :

Bien que de nombreux traitements antiémétisants existent, les NVCI restent un effet indésirable majeur et très handicapant chez les patients sous chimiothérapie. Nous avons vu précédemment que certains composants du gingembre (gingérols et shogaols) ont vraisemblablement une action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques, mais également sur les récepteurs cholinergiques et de la substance P. De plus, ses propriétés anti-inflammatoires et ses effets au niveau gastrique (motilité, vidange...) laissent penser que le gingembre serait potentiellement actif sur les NVCI. (40)

L'équipe coréenne de Jin Z et Lee G est allée plus loin dans l'étude de l'effet du gingembre sur les récepteurs 5-HT₃. Un extrait aqueux de gingembre et de trois de ces principaux constituants, le 6-gingérol, le 6-shogaol et la zingéronone ont été testés sur des neurones afférents viscéraux impliqués dans les phénomènes de nausées et de vomissements. Il a été mis en évidence que le gingembre a une action antiémétique similaire à un antiémétique classique, tel que l'ondansétron, et que les trois composés testés bloquent la réponse sérotoninergique de manière dose-dépendante, le 6-shogaol ayant la plus forte efficacité (suivi du 6-gingérol et de la zingéronone). La principale différence entre les antiémétiques classiques et les composés testés est que ces derniers inhibent les récepteurs 5-HT₃ de façon non compétitive, c'est à dire qu'ils se lient à un site différent de celui de la sérotonine : ce sont des modulateurs allostériques négatifs naturels. (41)

L'étude réalisée par Arslan M et Ozdemir L s'est intéressée à l'effet du gingembre sur les NVCI aigus de patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein. Dans cette étude, la totalité des 60 patientes a reçu un traitement antiémétique classique. 30 patientes ont reçu en plus une dose orale de gingembre pendant les trois premiers jours de la cure, tandis que les 30 autres n'ont rien reçu d'autre. La sévérité des nausées a été évaluée à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 10. Les épisodes de vomissements ont également été mentionnés. Après cinq jours de traitement, les résultats ont montré que les nausées étaient significativement moins sévères et les vomissements moins fréquents dans le groupe ayant reçu du gingembre par rapport au groupe témoin. (42)

3) L'acupuncture

Mécanisme d'action :

La nausée (ou encore la sensation désagréable que l'on va vomir) résulte de la stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs (CTZ) et du centre de vomissements dans le cerveau. Comme dit plus haut, la thérapie médicale conventionnelle n'est pas toujours efficace et les médicaments ont souvent des effets indésirables. L'acupuncture est un traitement dans lequel de fines aiguilles (diamètre de 0,20-0,30 mm) sont insérées en différents points le long de la peau, selon des canaux d'énergie (méridiens) établis il y a des milliers d'années. Les effets antiémétiques de l'acupuncture découlent apparemment de l'augmentation résultante de la sécrétion hypophysaire de bêta-endorphines et d'ACTH, avec inhibition ultérieure de la CTZ et du centre de vomissement. La recherche clinique a montré que cette modalité de traitement était efficace pour les nausées, qu'elles soient dues aux nausées matinales chez la femme enceinte, au mal des transports chez les voyageurs, aux nausées postopératoires ou aux nausées induites par la chimiothérapie chez les patients cancéreux. (43)

L'acupuncture a montré une réelle efficacité dans les nausées et vomissements post opératoires, dans les nausées et vomissements gravidiques pendant la grossesse ou encore dans le mal des transports ainsi que dans les nausées et vomissements d'origine iatrogène (44)

- Une étude randomisée, en double aveugle a été réalisée en 2000 sur l'efficacité des deux points MC6(se situe **sur la ligne médiane de l'avant-bras intérieur, à 3 largeurs de doigt du pli du poignet**) et ES36(se situe **en dessous de la rotule, juste à droite**. Il est reconnaissable à la sensation de creux contre le tibia) (45). Elle a été réalisée sur 104 personnes, des femmes de 18 à 62 ans ayant un cancer du sein. Elles ont été séparées en 3 groupes :
 - Le groupe 1 : groupe d'électroacupuncture : poncturés de manière bilatérale sur le MC6 et relié au stimulateur électrique mais également au point ES 36 et relié au simulateur électrique recevant aussi la thérapie standard ;
 - Le groupe 2 : groupe dit de poncture minimale. Utilisation de l'acupuncture mais sur des acupoints n'ayant aucun effet sur le NV recevant également la thérapie standard ;
 - Le groupe 3 : groupe sans acupuncture, recevant la thérapeutique antiémétique standard

Les patients des deux premiers groupes ont eu 5 sessions d'acupuncture d'environ 20 minutes : la première, 2 heures avant l'injection du cytotoxique et les quatre autres les jours

Kaouther Mechahougui

suivants, toujours à la même heure. Les résultats ont démontré une différence significative sur le critère du nombre d'épisodes de vomissement entre le groupe 1 et les autres groupes. En effet, le groupe 1 présente en moyenne 5 épisodes de vomissement sur les 5 jours contre 15 chez le groupe 3. Le nombre de jours sans vomissement est également plus élevé chez les patients ayant subi l'acupuncture aux points MC6 et ES36 que chez les autres : 55 jours contre 20 jours chez le groupe 3 ayant eu seulement le traitement pharmacologique. Cette étude nous permet donc de confirmer l'action des 2 points dans le traitement des NV et notamment ceux induits par la chimiothérapie.

Elle nous permet également de connaître la fréquence et le moment de l'initiation des séances par rapport à l'injection du médicament cytotoxique.

- Une autre étude, concernant 72 patients sous chimiothérapie modérément ou faiblement émétisante a été réalisée (46). Dans cette étude deux groupes sont à distinguer :
 - Le groupe 1 : ayant des séances d'acupuncture au point C6 avec le traitement antiémétique standard ;
 - Le groupe 2 : ayant des séances d'acupuncture sur des points ne relevant d'aucun méridien et n'ayant donc aucune action, avec le traitement antiémétique standard.

Les séances d'acupuncture ont été réalisées deux fois par jour pendant 1 heure et cela pendant 4 jours. Les résultats ne nous indiquent aucune différence dans les deux groupes concernant la prévalence des NV aigus, mais une différence significative est à noter pour la phase retardée : le nombre d'épisodes de NV est beaucoup plus faible dans le groupe 1 que dans le groupe 2 entre le 2^o et le 3^o jour post-chimiothérapie. Le taux de contrôle complet c'est-à-dire, le nombre de personnes n'ayant plus aucun épisode de NV est significativement plus élevé dans le groupe 1 durant le deuxième jour que dans le groupe 2. De plus, une diminution de la concentration des deux neurotransmetteurs a été détectée pendant et après le traitement : la dopamine et la sérotonine. Cette étude confirme donc l'efficacité de l'acupuncture grâce au point C6 dans les NVCI et que celle-ci a de manière plus précise, une action très importante sur les NV retardés. L'efficacité de cette acupression trouverait également son origine dans le blocage de la synthèse de la sérotonine et de la dopamine mais cet élément reste encore à confirmer et à approfondir grâce à d'autres études.

A l'officine : Le Sea Band® est un bracelet d'acupuncture disponible sans prescription médicale, dans les pharmacies. Chaque boîte contient deux bracelets en tissu élastique avec, dans leur partie interne, une sphère contenant un point de pression. Le Sea Band possède des

Kaouther Mechahougui

indications dans le cadre de la prévention des NV dus au mal des transports, à la grossesse, à une opération ou à une chimiothérapie.

Il va consister en un positionnement des bracelets sur le point Nei-Kuan qui est le point MC6 vu précédemment du bras droit et du bras gauche du patient. Pour orienter le patient vers cet acupoint, plusieurs indications sont à donner : Placez vos trois doigts du milieu à l'intérieur de votre poignet avec le côté de vos trois doigts sur le pli de votre poignet. Le point se trouve sous le côté de votre index, entre les deux tendons centraux. Placez le bouton, face vers le point Nei-Kuan. Répétez le processus pour l'autre poignet.

L'utilisation de ce dispositif de classe I ne possède pas d'effets indésirables ni de contre-indications. Il peut être utilisé chez l'adulte, la femme enceinte ainsi que chez l'enfant.

Le pharmacien d'officine pourra le conseiller à son patient :

- En prévention des NVCI : en mise en place de 20 minutes, à commencer 2 heures avant la chimiothérapie et à continuer pendant les 4 jours suivants (45) ou grâce à deux séances d'une heure par jour (46).
- En traitement des NVCI : dès l'apparition des symptômes avec une disparition dans les 5 à 10 minutes. Son seul point négatif est, que le patient peut avoir du mal à le positionner seul.

4) L'homéopathie

Elle apporte un bénéfice/risque favorable à son utilisation et ce, malgré l'absence de données scientifiques validées.

Son utilisation est très controversée, elle repose sur le principe de similitude introduit par un médecin allemand : Samuel Hahnemann. Cette loi repose sur le fait de soigner une maladie grâce une plante, une substance minérale ou animale qui provoque les mêmes symptômes que la pathologie chez un sujet sain. En effet, pour Hahnemann toute substance capable de provoquer chez un homme sain des troubles peut, à très faibles doses, faire disparaître ces mêmes troubles chez un homme malade. Cette plante sera administrée à doses infinitésimales afin de ne pas être toxique pour l'individu. Son mécanisme d'action est encore inconnu, c'est pourquoi son utilisation est controversée. (17)

Une seule étude a été réalisée sur les NVCI et l'homéopathie (47), celle-ci portait sur la Cocculine ®. Comprimés constitués de 4 souches : Tabacum, Petroleum, Cocculus indicus et Nux vomica. Cette étude randomisée, en double aveugle, réalisée sur 431 patients sous chimiothérapie n'a pas démontré de différence significative sur la prévalence ou sur l'intensité

Kaouther Mechahougui
des NV induits par l'agent cytotoxique entre le groupe témoin et le groupe expérimental.

Les différentes souches et les posologies pouvant être utilisées et prescrites dans le cadre des NV sont (48):

- Arsenicum album ;
- Nux vomica ;
- Ipeca ;
- Colchicum autumnale ;
- Tabacum ;
- Cocculus indicus ;
- Veratrum album ;
- Ignatia amara ;
- Petroleum

En homéopathie, l'individu est pris dans sa globalité, c'est-à-dire qu'il va falloir prendre en compte tous les symptômes du patient pour déterminer la bonne dilution à utiliser.

On emploie généralement(17) :

- les dilutions basses (4 – 5CH) pour le traitement des signes locaux et un tableau clinique complet ;
- les dilutions moyennes (7 – 9CH) pour le traitement de symptômes plus généraux et un tableau clinique incomplet ;
- les dilutions hautes (15 – 30 CH) pour le traitement d'un comportement général.

Un état nauséux ou encore des vomissements sont des symptômes généraux de ce fait, il faudra conseiller les souches homéopathiques en 7 ou en 9CH en évitant les dilutions plus basses (17)

Les spécialités homéopathiques disponibles à l'officine et que l'on peut conseiller au comptoir sont :

- Cocculine ® Commercialisée par les laboratoires Boiron, c'est un complexe homéopathique constitué de plusieurs souches : Cocculus indicus, Nux vomica, Petroleum et Tabacum.
- Famempax® Commercialisé par les laboratoires Lehning, c'est un complexe homéopathique constitué de Cocculus Indicus, Tabacum, Argentum nitricum, Sepia officinalis, Borax et Nux vomica .

Les règles hygiéno-diététiques sont un des piliers de la prise en charge des patients cancéreux et il est indispensable de leur expliquer ces règles. (30)

Il est nécessaire de :

- Réduire les stimuli environnementaux (aérer la pièce, éviter les odeurs de cuisine et les odeurs désagréables (plaies, selles, etc.).
- Soigner l'hygiène bucco-dentaire, en particulier après les épisodes de vomissements.
- Prévenir la constipation.
- Hydrater et alimenter selon la tolérance du patient :
 - privilégier des repas légers, par petites quantités répétées ;
 - proposer des boissons fraîches ;
 - choisir des aliments source de plaisir.
- Informer le patient et ses proches en donnant des explications claires et suffisantes sur les causes des symptômes et sur la façon dont ils peuvent être soulagés.
- Si le contexte le permet, intégrer des techniques de médecine alternative, telles que celles mentionnées plus haut mais aussi la relaxation, l'hypnose ou les activités physiques douces (yoga , pilate , gym)

Peser l'intérêt d'une hydratation parentérale et d'une alimentation parentérale éventuelle après une évaluation individuelle des risques et bénéfices et selon les souhaits du patient.

Conseils pratiques :

- Le patient doit privilégier les aliments froids, tièdes, faciles à digérer, le moins odorants possible, fractionner les repas en mangeant lentement, des petites quantités et éviter les aliments gras et épicés.
- Les boissons gazeuses à base de cola peuvent aider à limiter les nausées.
- Une bonne hydratation est essentielle pour prévenir l'insuffisance rénale, mais de préférence en dehors des repas.
- Le maintien d'une position assise pendant 30 minutes après le repas pour favoriser la vidange gastrique est conseillé.
- Bonbons mentholés pour masquer le goût désagréable en bouche lié à certaines molécules.

PARTIE 3 : LES NOUVEAUTES ET LES ETUDES CLINIQUES SUR LES NOUVELLES MOLECULES ANTIEMETIQUES

A/ Les guidelines de l'ASCO, NCCN, MASCC

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVCI) sont une toxicité courante qui peuvent altérer la qualité de vie des patients comme on l'a vu plus haut. À la lumière des récents changements dans la gestion optimale des NVCI, nous avons profité de cet écrit pour comparer les dernières lignes directrices publiées par ASCO (2017), NCCN (2018) et MASCC / ESMO (2016). Les processus entrepris par chaque organisme pour évaluer la littérature existante ont également été décrits. L'ASCO, NCCN et les lignes directrices du MASCC / ESMO sont 3 grands organismes américains et européens concernant la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients cancéreux. (49)

Compte tenu d'une large gamme d'agents ciblés et cytotoxiques, les thérapies anticancéreuses ont été divisées en quatre catégories principales pour décrire le risque émétique. Ceux-ci comprennent chimiothérapie hautement émétisante (CHE) qui cause des NVCI chez $\geq 90\%$ des patients,

chimiothérapie modérément émétisante (CME) qui cause des NVCI chez 30 à 90% des patients, chimiothérapies faiblement émétisante

et chimiothérapies à risque émétique minime qui induisent des NVCI chez 10 à 30% et $\leq 10\%$ des patients, respectivement.

Il existe un nombre limité de schémas CHE, qui comprennent cisplatine à forte dose, carmustine, cyclophosphamide à des doses supérieures à 1500 g / m², dacarbazine, méchloréthamine, streptozocine et combinaisons d'anthracyclines et de cyclophosphamide (AC).

Parmi les CME , il existe mais sans s'y limiter, la carboplatine, la doxorubicine, irinotécan, oxaliplatine et cyclophosphamide.

Les molécules qui entrent dans une catégorie à faible risque comprennent certains agents (cetuximab, panitumumab, pertuzumab, TDM-1), médicaments d'immunothérapie (ipilimumab, atezolizumab) et agents cytotoxiques chimiques (docétaxel, pémétréxed, eribuline).

Pour terminer, bevacizumab, trastuzumab, vinorelbine, nivolumab et le pembrolizumab font partie des agents qui présentent un risque émétique minime.

Kaouther Mechahougui

Les agents chimiothérapeutiques sont décrits plus en détail comme présentant un risque de NVCI soit aigu (dans les 24 h suivant la chimiothérapie) ou retardé (entre 2 et 5 jours après le traitement).

Les NVCI retardés sont généralement plus fréquents que les NVCI aigus, probablement car les NVCI aigus bénéficient de stratégies de prévention plus agressives. (50)

Malgré les progrès récents dans l'étude et l'application de traitements antiémétiques, il reste encore beaucoup à faire. Une étude prospective et observationnelle menée par Escobar et al.(51) évalue l'incidence des NVCI chez les patients recevant une prophylaxie principalement avec un antagoniste aux récepteurs 5-HT3 et un corticostéroïde (n = 240) pour le cancer colorectal (47,5%), le cancer du poumon (17,9%) et d'autres cancers. Dans cette étude, 31% des patients ont obtenu une réponse incomplète (aucun vomissement et pas de traitement de secours mais des nausées) au cycle 1 et 38% n'ont pas atteint la protection complète (pas de vomissements, pas de nausées significatives et pas de traitement de secours) malgré une prophylaxie. Cette étude montre que malgré la prise prophylactique d'antiémétiques, les patients continuent à avoir des NVCI et que l'efficacité des antiémétiques en prophylaxie est parfois surestimée. De plus, les nausées restent toujours plus compliquées à contrôler que les vomissements et les NVCI retardés plus compliqués à gérer que les NVCI aigus.

Tableau 5 : Réponse et protection complète à la suite de la prise d'antiémétique en prophylaxie dans le cadre d'une prise de chimiothérapie moyennement émétisante

100% (= 240 personnes au total)	31% (= 74,4) réponse incomplète	38% (= 91,2) protection incomplète	31% (= 74,4) réponse et protection complète
Nausées	OUI	OUI	NON
Vomissements	NON	OUI	NON
Traitement de secours	NON	OUI	NON

De telles preuves de prophylaxie sous optimisée a motivé des changements qui ont été récemment publiés par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et réseau national global de lutte contre le cancer (NCCN) en 2017 et 2018, respectivement, ainsi que l'Association multinationale des MASCC et ESMO en 2016. Seules les recommandations pour patients adultes ont été incluses.

Recommandations antiémétiques et mises à jour fournies par ASCO, NCCN et MASCC / ESMO.

i. Traitement CHE (chimiothérapie hautement émétisante)

Depuis sa dernière mise à jour en 2015, ASCO a mis en œuvre l'utilisation d'un schéma prophylactique à quatre médicaments pour des CHE, avec l'ajout d'olanzapine aux NK1 RA, 5-HT3 RA et dexaméthasone. Alors que l'olanzapine et la dexaméthasone sont tous deux administrés les jours 2 et 4 dans les traitements CHE non AC (combinaison d'anthracyclines et cyclophosphamides), l'ASCO suggère que la dexaméthasone peut être omise dans les schémas thérapeutiques AC. (voir tableau 6)

Le NCCN propose trois régimes antiémétiques différents pour le traitement des NVCI après CHE, options intitulées A à C. L'option A se compose d'un antagoniste aux récepteurs 5-HT3, NK 1 RA et dexaméthasone pour la gestion des NVCI aigus. Options B et C les deux comprennent l'olanzapine et la dexaméthasone dans les phases aiguës, mais diffèrent légèrement dans leurs schémas, avec l'option B y compris le palonosétron et l'option C, y compris tout 5-HT3 RA avec un NK 1 RA. L'aprépitant est maintenant recommandé par le NCCN pour la première fois sous forme d'émulsion injectable à une dose de 130 mg dans la phase aiguë. Options A et C se composent d'aprépitant et de dexaméthasone pour les NVCI retardés, avec l'option C comprenant également l'olanzapine. L'option B comprend uniquement l'olanzapine pour la phase retardée. (Voir tableau 6)

MASCC / ESMO recommande un régime antiémétique à trois médicaments consistant en un NK 1 RA, un antagoniste aux récepteurs 5-HT3 et dexaméthasone pour NVCI aigu suivant une CHE. L'administration de dexaméthasone les jours 2 à 4 suivant la chimiothérapie sont recommandés pour les patients recevant des schémas HEC non AC. Pour les patients recevant AC, l'administration retardée de dexaméthasone ou d'aprépitant est recommandée uniquement si l'aprépitant est administré le jour de la chimiothérapie. Pour les patients traités par cisplatine, l'utilisation de l'un ou l'autre dexaméthasone et aprépitant (si l'aprépitant est utilisé de manière aiguë) ou la dexaméthasone et le métoprolol sont recommandés les jours 2–4. (Voir tableau 6)

Tableau 6 : Synthèse des recommandations émises par la MASCC, l'ASCO et NCCN pour l'utilisation d'antiémétiques en prophylaxie en fonction du potentiel émétisant des agents de chimiothérapie hautement émétisants

	ASCO	NCCN			MASCC/ ESMO
		Option A	Option B	Option C	
CHE non AC	NK1 RA	NK1 RA		NK1 RA	NK1 RA
	5HT3 RA DXM à J2 et J4	5HT3 RA DXM en phase aiguë	Palonosétron DXM en phase aiguë	5HT3 RA DXM en phase aiguë	5HT3 RA DXM à J2 et J4
	Olanzapine		Olanzapine	Olanzapine	
CHE AC	NK1 RA				Aprépitant
					ou DXM à J1
	5HT3 RA				et Métoclopramide à J2 et J4
	Olanzapine				

ii. Traitement CME (chimiothérapie moyennement émétisante)

Pour la prophylaxie des NVCI aiguës résultant d'une CME, ASCO et MASCC / ESMO recommandent un traitement antiémétique à deux médicaments : un antagoniste aux récepteurs 5-HT3 et dexaméthasone. Pour les schémas CME contenant une aire sous la courbe (AUC) de

Kaouther Mechahougui

carboplatine supérieure ou égale à 4 mg / mL / min, les deux organisations ont mis à jour leur recommandations pour inclure un NK 1 RA pour lequel il est conseillé d'administrer un dosage élevé.

ASCO et MASCC / ESMO ont recommandé l'administration de dexaméthasone les jours 2 et 3 suivant la chimiothérapie pour les agents CME connus pour induire des NVCI tels que le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'oxaliplatine. MASCC / ESMO recommande l'utilisation d'aprépitant si NVCI retardés pour les schémas thérapeutiques à base de carboplatine, alors que l'ASCO n'a pas fourni des recommandations spécifiques pour des NVCI retardés.

Pour la prophylaxie des NVCI à partir de schémas CME, NCCN fournit trois options antiémétiques, intitulées options D à F. Chacun comprend de la dexaméthasone et un antagoniste aux récepteurs 5-HT3 pour le traitement des NVCI aigus. L'option D spécifie que le palonosétron devrait être le AR 5-HT3 de choix, tout en incluant également olanzapine. L'option F comprend également un NK 1 RA dans sa phase aiguë. Pour des NVCI différés, toutes les options varient légèrement, avec l'option D offrant un choix de 5-HT3 RA ou de dexaméthasone une seule fois, l'option E comprenant l'olanzapine uniquement et l'option F comprenant l'aprépitant et la dexaméthasone. Il va de soi que les schémas thérapeutiques contenant de la carboplatine doivent avoir une ASC inférieure à 4 mg / mL / min pour être classés comme CME par le NCCN.

Tableau 7 : Synthèse des recommandations émises par la MASCC, l'ASCO et NCCN pour l'utilisation d'antiémétiques en prophylaxie en fonction du potentiel émétisant des agents de chimiothérapie moyennement émétisants

ASCO	MASCC/ESMO	NCCN		
		Option D	Option E	Option F
5HT3 RA	5HT3 RA	5HT3 RA (Palonosétron, sétron de choix)	5HT3 RA	5HT3 RA
et DXM à J2 et J3	et DXM à J2 et J3	et DXM en phase aigue	et DXM en phase aigue	et DXM en phase aigue
Si ASC \geq 4mg/mL/min , inclure un NK1 RA Aprepitant recommandé par l'ASCO si NNCI retardés dans le cas d'une chimiothérapie par carboplatine	Si ASC \geq 4mg/mL/min , inclure un NK1 RA			Aprépitant
		Olanzapine	Olanzapine	

iii. *Traitement CFE (chimiothérapie faiblement émétisante)*

L'ASCO recommande l'administration d'un 5-HT3 RA ou dexaméthasone pour le traitement des NNCI aigus.

Le NCCN recommande l'administration de dexaméthasone, métoprolamide, prochlorpérazine ou 5-HT3 RA.

MASCC / ESMO recommande l'un des 5-HT3 RA, dopamine RA ou dexaméthasone.

Tableau 8: Synthèse des recommandations émises par la MASCC, l'ASCO et NCCN pour l'utilisation d'antiémétiques en prophylaxie en fonction du potentiel émétisant des agents de chimiothérapie faiblement émétisants

ASCO	MASCC/ESMO	NCCN
5HT3 RA	5HT3 RA	5HT3 RA
ou DXM	ou DXM	ou DXM
	ou Dopamine RA	ou Métoprolol ou Prochlorpérazine

Aucune prophylaxie de routine n'est recommandée pour les NVCI retardés résultant d'un schéma CFE par l'une des organisations.

De plus, aucune des organisations ne recommande la prophylaxie ou des traitements de secours pour les agents chimiothérapeutiques avec un risque minimum émétique .

Alors que le MASCC / ESMO ne fait aucune mention d'alternative médicale pour le traitement des vomissements et des nausées, ASCO a déclaré que l'utilisation de gingembre, d'acupuncture et d'autres antiémétiques alternatifs ne peuvent être ni recommandés ni encouragés en raison d'un manque de preuves à l'appui . À l'inverse, le NCCN a suggéré l'utilisation de l'acupuncture pour les vomissements anticipés et les nausées.

Les lignes directrices de l'ASCO et du NCCN pour la gestion des NVCI sont généralement concordants dans leurs recommandations, avec certaines discordances notamment de MASCC. Peut-être que la plus grande mise à jour est l'utilisation de la fameuse thérapie quadruple pour les CHE dans les guidelines ASCO et NCCN, qui incorpore l'olanzapine dans la combinaison d'un 5-HT3 RA, NK 1 RA et dexaméthasone. Cependant, il est notable de dire que le NCCN a d'abord inclus l'olanzapine dans ses recommandations dans le cadre de leur mise à jour précédente en 2017. Cette mise à jour a été basée sur un contrôle randomisé de phase III en double aveugle qui a randomisé 380 patients (principalement des femmes atteints d'un cancer du sein) recevant une chimiothérapie AC régime de quatre médicaments (5-HT3 RA, NK 1 RA, dexaméthasone et olanzapine) ou un régime identique à trois médicaments sans olanzapine, pour lequel le critère d'évaluation principal était l'absence de nausées .

Le schéma de quatre médicaments a montré un taux de réponse complète supérieure dans NVCI aigus (86% vs 65%, $p < 0,001$) et retardés (67% contre 52%, $P = 0,007$). Cet article a été publié après la mise à jour des directives du MASCC / ESMO, qui rationalise la recommandation du

MASCC / ESMO d'utiliser l'olanzapine uniquement pour les NVCI différés (voir histogramme ci-dessous).

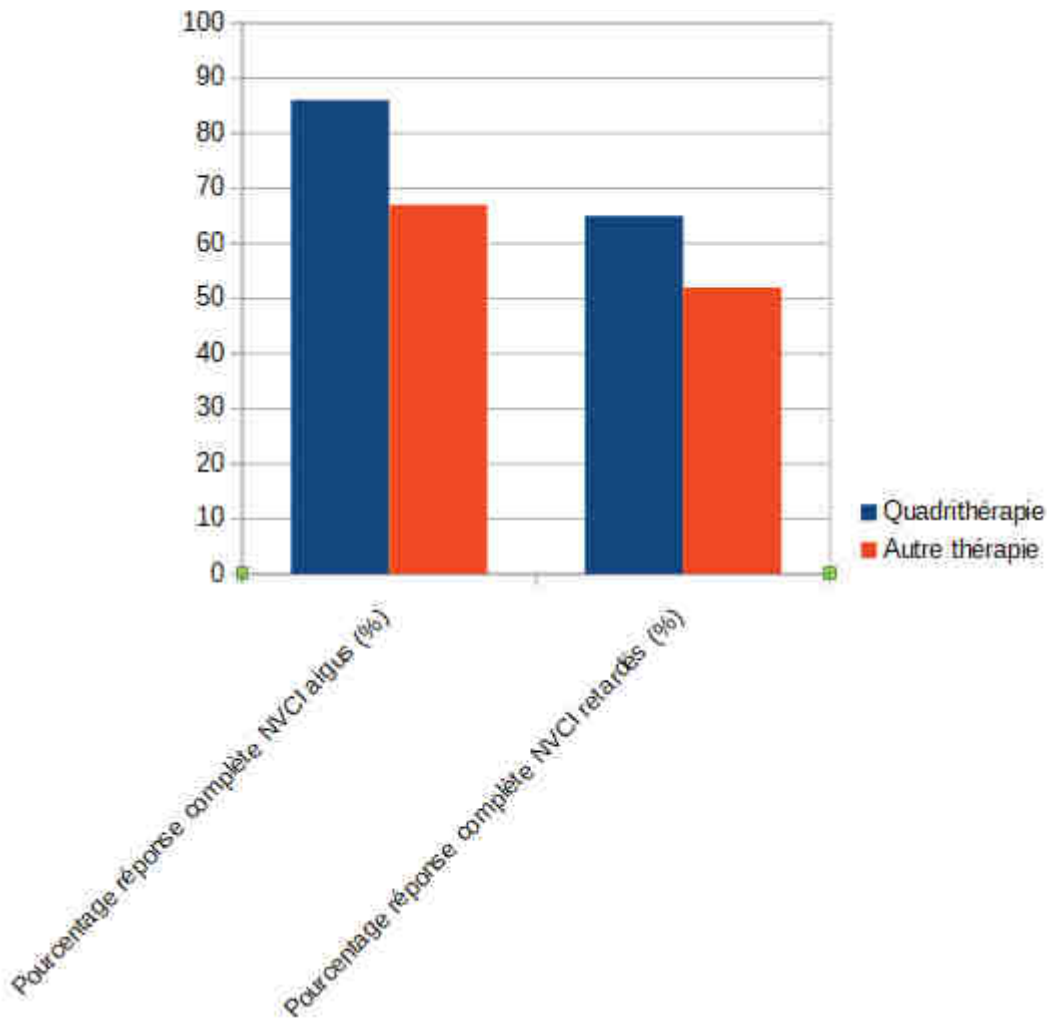


Figure 4 : : Histogramme présentant les pourcentages de réponse complète avec quadrithérapie versus sans pour les NVCI aigus et retardés

L'ajout systématique d'olanzapine à un traitement antiémétique CHE viendrait à un coût différentiel minime, avec des prix de marques génériques cotées à 8,50 \$ par dose (à la fois 5 mg et des doses de 10 mg). Malgré les implications de coûts minimes, la sédation est un obstacle potentiel à l'utilisation courante de l'olanzapine, en particulier chez les patients âgés. Dans l'essai randomisé contrôlé par Navari et al., l'olanzapine augmente considérablement les taux de sédation par rapport au placebo, avec 5% des patients subissant une sédation significativement accrue par rapport à la base ligne (52). Dans un essai de recherche de dose de phase II par Hashimoto et al., les patients d'un âge médian de 57 ans (n = 153) recevant 5 mg de l'olanzapine avaient des taux de réponse complète plus élevés que ceux recevant une dose de 10 mg (85,7% contre 77,6%), avec des taux plus faibles de sédation (45,5% vs 53,3%)(53) . Bien que l'ASCO et le NCCN continue à recommander des doses de 10 mg d'olanzapine, une dose de 5 mg la dose peut être raisonnable sur la base de ces données semblable au dosage de l'olanzapine.

Kaouther Mechahougui

Il existe une administration de dexaméthasone pour le traitement des NVCI retardés résultant de régimes AC. L'ASCO ne recommande plus l'administration de dexaméthasone les jours 2 à 4 en chimiothérapie AC, alors que MASCC / ESMO et NCCN (qui ne font pas la distinction entre AC et non AC) restent sur la même position en indiquant que l'administration peut se poursuivre. ASCO a suivi l'utilisation de la dexaméthasone dans deux essais en testant l'efficacité des récepteurs aux NK 1 chez les patients sous régime AC, dans laquelle la dexaméthasone n'a été administrée qu'au jour 1.

Le MASCC / ESMO a cité un essai de Roila et al. (54) qui a comparé l'efficacité de l'aprépitant contre la dexaméthasone dans la prévention des NVCI retardés après des régimes AC, dans lesquels le taux de réponse complète était identique (79,5%, $p < 0,01$) dans les deux groupes entre les jours 2 et 5. Ces résultats ont conduit MASCC / ESMO de recommander l'administration de l'un ou l'autre aprépitant ou dexaméthasone les jours 2 et 3 après la chimiothérapie.

La recommandation du MASCC / ESMO soit de dexaméthasone et aprépitant ou dexaméthasone et métoprolamide les jours 2 à 4 pour les patients traités par cisplatine a été basée par une étude randomisée en double aveugle évaluant la supériorité de dexaméthasone et aprépitant sur dexaméthasone et métoprolamide dans ce sous-groupe de patients ($n = 284$), dans lequel il a été constaté que les taux de réponse complète ne diffèrent entre les deux groupes (80,3% vs 82,5%, $p < 0,4$). L'absence d'avantage apparent de la dexaméthasone et aprépitant sur dexaméthasone et métoprolamide a suscité la recommandation des deux schémas. (55)

Un autre changement notable dans l'ASCO, le MASCC / ESMO, et les directives du NCCN sont l'ajout d'un NK 1 RA dans le traitement des NVCI résultant de schémas CME contenant carboplatine avec ASC supérieure ou égale à 4 mg / mL / min. Toutes les organisations ont cité une conduite d'essai multicentrique en double aveugle édité par Hesketh et al (56), qui ont évalué l'efficacité de rolapitant un antagoniste des récepteurs NK1 dans un sous-groupe de patients prenant carboplatine ($n = 401$). Le groupe rolapitant a atteint des incidences nettement plus élevées de réponse complète dans les phases retardées (82,3% vs 65,6%, $P < 0,001$) et de NVCI globaux (80,2% vs 64,6%, $p < 0,001$) par rapport au placebo. Un autre essai de phase III randomisé en double aveugle par Weinstein et al (57) évalue l'utilisation aiguë du fosaprépitant chez les patients recevant des schémas CME ($n = 1015$) a été cité par chaque organisme ; l'inclusion du fosaprépitant s'est considérablement améliorée avec un taux de réponse complète dans les deux cas (78,9% vs. 68,5%, $p < 0,001$) et globalement (77,1% contre 66,9 %, $P < 0,001$) en phases retardées. Enfin, un essai randomisé en double aveugle Yahata et al(58). des patients atteints d'un cancer gynécologique recevant du paclitaxel et le carboplatine ($n = 297$) ont été cités par l'ASCO et MASCC / ESMO, où la proportion de patients sans vomissements (78,2 vs

Kaouther Mechahougui

54,8%, $p < 0,0001$) et aucune nausée (85,4 vs 74,7%, $P = 0,014$) était significativement plus élevée dans le groupe aprépitant que dans le groupe témoin .

ASCO, MASCC / ESMO et NCCN recommandent un seul antiémétique pour le traitement des NVCI aigus pour une CFE. Aucune mise à jour de ces schémas n'a été effectuée depuis les directives précédentes, à l'exception de l'ASCO qui comprend désormais un AR 5-HT3.

ASCO et NCCN utilisaient tous deux des consensus plutôt que des preuves cliniques pour étayer cette recommandation. Le MASCC / ESMO a cité une étude de cohorte prospective pour évaluer l'efficacité du granisétron chez les patients recevant des agents à faible risque émétique et a constaté que les patients traités par granisétron ont présenté des incidences plus faibles de vomissements aigus que ceux traités par placebo (3,9% vs 19,0%, $p = 0,017$) [25]. En raison d'un manque de documentation à l'appui, les trois organismes ne recommandent pas les antiémétiques pour les NVCI retardés causés par des régimes à faible risque émétique ; de même, les antiémétiques ne sont pas recommandés pour les régimes à risque émétique minimal. Ce manque de preuves pour la gestion des NVCI dans ces paramètres à risque faible et minimal indiquent une zone potentielle de la recherche future.

Il est important de noter que les différences entre les guidelines concernant les NVCI de chaque organisation reflètent les informations disponibles au moment de la publication. Directives de l'ASCO et du NCCN ont été mis à jour en 2017 et 2018, respectivement, alors que les directives du MASCC / ESMO ont été formulées pour la première fois lors d'une Conférence de 2015 et publiée par la suite en 2016.

Les récentes directives de pratique à propos des NVCI publiées par l'ASCO, le NCCN et le MASCC / ESMO permettent aux prestataires de soins la possibilité de mettre à jour leurs recommandations de traitement actuelles. En effet, un faible niveau du respect des directives a été observé dans la gestion de NVCI. Étonnamment, seuls 61% et 11% des patients ont reçu une prophylaxie conforme aux lignes directrices pour les NVCI aigus et retardés respectivement. Comme démontré dans une étude prospective de 1295 patients recevant des schémas CHE et CME, les personnes à qui l'on prescrit des antiémétiques ont moins de NVCI que ceux à qui on prescrit des schémas thérapeutiques incompatibles avec les lignes directrices.

L' Akynzeo (59) est un nouveau médicament antiémétique indiqué dans la prévention chez l' adulte des nausées et vomissements aigus ou retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine et modérément émétisantes.

Il associe deux principes actifs :

- le nétupitant , un nouvel antagoniste des récepteurs NK1, à raison de 300 mg par gélule
- le palonosétron à la dose de 0,5 mg par gélule , un antagoniste des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine (sétron)

Après réévaluation de la commission de transparence, l' Akynzéo a eu un avis défavorable au remboursement chez l' adulte en prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L' ajout à la bithérapie [sétron + corticoïde] de l' aprépitant a démontré, par rapport à l' absence d' aprépitant, une réduction du risque de vomissements après chimiothérapie hautement émétisante (à base de cisplatine par exemple) ;

Prenant en compte à la fois les résultats et les limites de l' étude clinique ayant évalué l' efficacité d' AKYNZEO (nétupitant/palonosétron) pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes (CME) à savoir :

- L' absence de démonstration de la non-infériorité d' AKYNZEO par rapport au comparateur associant sétron + aprépitant (+ dexaméthasone) chez ces patients alors que le schéma de l' étude prévoyait cette analyse ;
- L' hétérogénéité de la population incluse qui comporte à la fois des patients recevant une chimiothérapie moyennement et hautement émétisante, ce qui rend notamment discutable le choix du comparateur ;
- L' absence de comparaison d' AKYNZEO à un traitement antiémétique moins agressif recommandé en cas de CME (sétron + corticoïde notamment).

La Commission considère qu' en l' état actuel des données, la place d' AKYNZEO (nétupitant/palonosétron) ne peut être précisée pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux CME.

Service médical rendu

Insuffisant Le service médical rendu par AKYNZEO reste insuffisant pour justifier d' une prise en charge par la sécurité sociale au regard des alternatives disponibles pour la prévention des nausées et vomissements aigus et

Kaouther Mechahougui

retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

La commission a considéré qu'Akynzeo n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au traitement de référence.

Il existe plusieurs études cliniques qui ont été entreprises ces dernières années. Nous allons nous intéresser aux plus récentes d'entre elles ainsi que celles qui ont un statut « complet ».

Tableau 9 : Études cliniques portant sur les nouvelles molécules antiémétiques

Identifiant clinicaltrials	Objectifs	Résultats	Phase
NCT 01594749(60)	Etablir le rôle de la thérapie antiémétique avec des antagonistes des récepteurs (AR) de la neurokinine-1 (NK1) dans les régimes de CME à base de non-anthracycline et de cyclophosphamide (AC), cette étude a évalué une dose unique de fosaprépitant intraveineux (i.v.) pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVCi) associés aux CME non-AC.	Le traitement par fosaprépitant a amélioré significativement les NVCi dans les phases retardées (78,9 % contre 68,5 % ; P < 0,001) et globale (77,1 % contre 66,9 % ; P < 0,001), mais pas dans la phase aiguë (93,2 % contre 91,0 % ; P = 0,184), versus contrôle. Dans la phase globale, la proportion de sujets sans vomissements (82,7 % versus 72,9 % ; P < 0,001) et sans nausées significatives (83,2 % versus 77,9 % ; P = 0,030) a également été significativement améliorée avec le régime fosaprépitant. Le traitement par fosaprépitant a été généralement bien toléré.	3
NCT 01499849(61)	Notre objectif était d'évaluer le rolapitant, un antagoniste des récepteurs NK-1, pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer après l'administration d'une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine.	Le rolapitant en association avec un antagoniste des récepteurs 5-HT3 et la dexaméthasone est bien toléré et montre une supériorité sur le contrôle actif pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie pendant la période à risque (120 h) après administration de cisplatine à base de chimiothérapie hautement émétogène. .	3

PARTIE 4 : LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES NVCI

A/ Recueil du ressenti du patient par le pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est au cœur de l'information. Il se trouve être le dernier maillon de la chaîne des professionnels de santé qui va notamment dispenser les traitements liés à la chimiothérapie entre deux cures. De plus, le pharmacien connaît bien son patient et pourra l'accueillir pendant les horaires d'ouverture de l'officine dans de bonnes conditions sans prise de rendez-vous nécessaire. Il pourra écouter les problèmes du patient et éventuellement y trouver des solutions. Au besoin du patient, le pharmacien d'officine peut proposer un rendez-vous afin de lui assurer une entière disponibilité. La proximité géographique du pharmacien est indispensable par le fait que l'apparition d'un effet indésirable doit être prise en charge immédiatement mais aussi parce que le patient se sentira plus apte à se déplacer près de chez lui. Même si l'information préalable délivrée à l'hôpital est indispensable, l'approfondissement des connaissances du patient au cas par cas et au jour le jour permet une meilleure prise en charge de ces effets indésirables. Après écoute des problèmes rencontrés, le pharmacien devra dispenser l'ensemble des informations nécessaires et adaptées au cas du patient, assurant ainsi une prise en charge de l'effet indésirable personnalisée. La communication sera également déterminante pour favoriser une bonne observance des traitements prescrits en association avec le traitement anticancéreux. D'autres facteurs peuvent favoriser l'observance : la bonne relation et la confiance établies avec le patient, l'information appropriée, la définition d'objectifs de traitement et de moyens, le respect des objections et des besoins, l'assurance d'une entière disponibilité. En règle générale au comptoir il suffit de demander simplement au patient s'il va bien et le patient se sent déjà en confiance et partage son ressenti vis-à-vis de la maladie, des effets indésirables de son traitement. Certains patients seront plus pudiques sur leurs maladies ou veulent tout simplement ne pas en parler, d'autres en revanche ont ce besoin d'être écoutés. C'est donc une place privilégiée que le pharmacien se voit attribué.

Il est nécessaire au pharmacien d'officine d'évaluer la prise en charge des NVCI chez le patient dans sa totalité mais pour cela le pharmacien doit connaître le protocole suivi par le patient à l'hôpital. En effet, s'il a connaissance du protocole et donc des molécules utilisées, il pourra identifier précisément l'effet indésirable rencontré et en déduire son mécanisme d'apparition, ses moyens de prévention, son traitement... Il pourra de même anticiper les effets indésirables probables et dispenser au patient l'ensemble des mesures de préventions associées proposées en partie 2 ci-dessus. Malgré une augmentation des médicaments sortis de la réserve hospitalière, beaucoup d'entre eux sont encore délivrés uniquement en milieu hospitalier et rares sont les hôpitaux qui transmettent aux officines le traitement de leur patient.

De plus, le patient est dans la majorité des cas incapable de donner des informations complémentaires concernant le protocole qu'il suit ce qui n'aide pas le pharmacien à apporter un soutien adapté au patient. Le pharmacien peut appeler l'oncologue en charge du patient et lui demander la chimiothérapie anticancéreuse que suit le patient mais faut-il encore pouvoir joindre le médecin ? En outre, cela s'avère être assez chronophage en pratique lorsque le service est débordé et qu'il faut appeler à plusieurs reprises pour avoir en ligne l'oncologue qui suit le patient.

De nombreux centres spécialisés en cancérologie rappellent le rôle central du pharmacien d'officine dans le bon usage de ces traitements avec une collaboration nécessaire entre les professionnels hospitaliers, le médecin traitant, le pharmacien d'officine et les infirmières pour favoriser l'adhésion du patient à son traitement et optimiser ainsi ses chances de guérison. (62) L'ensemble des régions françaises étant couvert par un réseau régional de cancérologie, il conviendra que le pharmacien prenant en charge un patient traité par anticancéreux oraux ait une connaissance du réseau de la région dans laquelle il exerce.

Le pharmacien doit sensibiliser le patient à l'autosurveillance pour qu'il soit attentif à la survenue éventuelle de signes et symptômes des effets indésirables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Clavière S. Prévention du réflexe nauséux : aspects anatomo-physiologiques. :228.Th Dentaire ,Nancy, (2002)
2. Adel N. Overview of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Evidence-Based Therapies. :7., 2017
3. Médicale O. Nausées et vomissements chimio-induits [Internet]. [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.oncoclic.fr/manuel/i/19157400/nausees-et-vomissements-chimio-induits>
4. Lacy Brian E, P. Parkman Henry, Camilleri Michael. Chronic nausea and vomiting: evaluation and treatment. Clinical and Systematic Reviews. mars 2018;p.1-13.
5. Sanjay Bhandari, Pinky Jha, Abhishek Thakur. Cyclic vomiting syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment. Clinical Autonomic Research. (2018)
6. Noel M. Lee, Sumona Saha. Nausea and Vomiting of Pregnancy. University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Division of Gastroenterology and Hepatology, UW Medical Foundation Centennial Building, 1685 Highland Avenue, Room 4224, Madison, WI 53705, USA.
7. Les causes et la prévention des nausées et vomissements [Internet]. VIDAL. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/nausees-vomissement-adulte/causes.html>
8. Poirot C. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien. :256.Th Pharma , Nancy (2014)
9. CDU-HGE. Hépto-gastro-entérologie - Chirurgie digestive : Réussir les ECNi. Elsevier Health Sciences; 2018. 620 p.
10. Apro M. CINV: still troubling patients after all these years. Support Care Cancer. mars 2018;26(Suppl 1):5-9.
11. Bayo J, Fonseca PJ, Hernando S, Servitja S, Calvo A, Falagan S, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathophysiology and therapeutic principles. Clin Transl Oncol. juin 2012;14(6):413-22.
12. Navari RM, Apro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 7 avr 2016;374(14):1356-67.
13. Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits(internet)(cité le 10 jan 2023) Disponible sur : <https://www.congres-afsos.com/uploads/jovenin-nvci.pdf>.
14. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, Janelins M, Peoples AR, Roscoe JA, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. Eur J Pharmacol. 5 janv 2014;0:10.1016/j.ejphar.2013.09.071.
15. Stockhorst U, Steingrueber HJ, Enck P, Klosterhalfen S. Pavlovian conditioning of nausea and vomiting. Auton Neurosci. 30 oct 2006;129(1-2):50-7.

16. Gendolla GHE. Behaviorisme Ia: Le conditionnement classique I. :18.
17. Richard Pauline. La prise en charge alternative des nausées et vomissements chimio-induits. UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE; 2017. Th , Pharma
18. Natale JJ. Overview of the prevention and management of CINV. Am J Manag Care. oct 2018;24(18 Suppl):S391-7.
19. Navari RM. Treatment of Breakthrough and Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. BioMed Research International. 3 sept 2015;2015:e595894.
- 20.2. Détermination du niveau de risque émétisant [Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits] [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2016/Lambert%20et%20Courcier_Angers_pr%C3%A9vention%20naus%C3%A9s%5BTEXTE%5D/co/fc_02.html
21. Pirri C, Katris P, Trotter J, Bayliss E, Bennett R, Drummond P. Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study. Support Care Cancer. oct 2011;19(10):1549-63.
22. 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[®]). Journal de Pharmacie Clinique. 1 avr 2006;25(2):79-85.
23. L'évaluation gériatrique en cancérologie - Oncogériatrie [Internet]. [cité 5 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/L-evaluation-geriatrique-en-cancerologie>
24. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
25. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. juill 2003;13(3):176-81.
26. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
27. Appel à projets 2022 - Agir en santé publique - Appels à projets - en cours professionnels [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-en-cours/AGIR-SP2022>
28. Cours [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item345/site/html/1.html>
29. Durand JP, Madelaine I, Scotté F. [Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. Bull Cancer. oct 2009;96(10):951-60.

30. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
31. Pauline Vallée. Prise en charge bucco-dentaire à la suite d'une chimiothérapie anti-cancéreuse : vers une prise en charge pluridisciplinaire [Internet]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03617389/document>
32. Pratiques de soins non conventionnelles [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>
33. Comment utiliser les huiles essentielles en toute sécurité ? [Internet]. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/particuliers/comment-utiliser-huiles-essentielles-en-toute-securite>
34. Zorba P, Ozdemir L. The Preliminary Effects of Massage and Inhalation Aromatherapy on Chemotherapy-Induced Acute Nausea and Vomiting: A Quasi-Randomized Controlled Pilot Trial. *Cancer Nurs.* oct 2018;41(5):359-66.
35. Masson E. Composition chimique des huiles essentielles [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/801907/composition-chimique-des-huiles-essentielles>
36. Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh M. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha × piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecancermedicalscience.* 2013;7:290.
37. Cohen David. Les huiles essentielles à l'officine : dangers pour la femme enceinte et le nouveau-né.
38. Poirot Tony. Bon usage des huiles essentielles, effets indésirables et toxicologie. *Th Pharma*, 2016, Nancy
39. Fitriyanti D, Sulung R. Efficacité du gingembre pour calmer les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. *Can Oncol Nurs J.* 1 janv 2020;30(1):6-8.
40. Marx W, Ried K, McCarthy AL, Vitetta L, Sali A, McKavanagh D, et al. Ginger-Mechanism of action in chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2 janv 2017;57(1):141-6.
41. Jin Z, Lee G, Kim S, Park CS, Park YS, Jin YH. Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit serotonin currents on visceral afferent neurons. *Korean J Physiol Pharmacol.* avr 2014;18(2):149-53.
42. Arslan M, Ozdemir L. Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs.* oct 2015;19(5):E92-97.

- 43.Li QW, Yu MW, Yang GW, Wang XM, Wang H, Zhang CX, et al. Effect of acupuncture in prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with advanced cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 20 avr 2017;18(1):185.
- 44.Lu W, Rosenthal DS. Acupuncture for cancer pain and related symptoms. *Curr Pain Headache Rep*. mars 2013;17(3):321.
- 45.Shen J. Research on the Neurophysiological Mechanisms of Acupuncture: Review of Selected Studies and Methodological Issues. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2 déc 2001;7(supplement 1):121-7.
- 46.Zhang NM, Vesty G, Zheng Z. Healthcare Professionals' Attitudes to Integration of Acupuncture in Western Medicine: A Mixed-Method Systematic Review. *Pain Manag Nurs*. déc 2021;22(6):684-93.
- 47.Pérol D, Provençal J, Hardy-Bessard AC, Coeffic D, Jacquin JP, Agostini C, et al. Can treatment with Cocculine improve the control of chemotherapy-induced emesis in early breast cancer patients? A randomized, multi-centered, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *BMC Cancer*. 17 déc 2012;12:603.
- 48.Masson E. Boiron M., Roux F., Wagner J.P. Accompagnement en oncologie. *NewsmedCourbevoie* (2014). 165 pp., 29,50 € [Internet]. EM-Consulte. [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/921215/article/boiron-m-roux-f-wagner-j-p-accompagnement-en-oncol>
- 49.Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer*. janv 2019;27(1):87-95.
- 50.Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer*. janv 2019;27(1):87-95.
- 51.Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela JA, Álvarez R, Muñoz A, Olariaga O, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. *Support Care Cancer*. sept 2015;23(9):2833-40.
- 52.Chow R, Navari RM, Terry B, DeAngelis C, Prsic EH. Olanzapine 5 mg vs 10 mg for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a network meta-analysis. *Support Care Cancer*. févr 2022;30(2):1015-8.
- 53.Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. févr 2020;21(2):242-9.

- 54.Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, Del Favero A, Tonato M. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol*. 10 janv 2014;32(2):101-6.
- 55.Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, Fatigoni S, Caserta C, Licitra L, et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized, double-blind study. *Ann Oncol*. juin 2015;26(6):1248-53.
- 56.Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, Modiano MR, Jordan K, Arora S, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer*. 1 août 2016;122(15):2418-25.
- 57.Weinstein C, Jordan K, Green S, Khanani S, Beckford-Brathwaite E, Vallejos W, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy regimens: a subgroup analysis from a randomized clinical trial of response in subjects by cancer type. *BMC Cancer*. 25 sept 2020;20(1):918.
- 58.Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, Shimokawa M, Ohgami T, Saito T, et al. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol*. juin 2016;21(3):491-7.
- 59.Shirley M. Netupitant/Palonosetron: A Review in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs*. juill 2021;81(11):1331-42.
- 60.Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Efficacy and Safety of a Single 150 mg Dose of Intravenous Fosaprepitant Dimeglumine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) Associated With Moderately Emetogenic Chemotherapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2018 août [cité 6 oct 2022]. Report No.: NCT01594749. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01594749>
- 61.Tesaro, Inc. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double Blind, Active-Controlled Study of the Safety & Efficacy of Rolapitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Subjects Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2016 avr [cité 6 oct 2022]. Report No.: NCT01499849. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499849>
- 62.Article - Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie - Légifrance [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000045538253