

Anti-émétiques

1. Rappels physiopathologiques :

Les N et V sont considérés comme **chroniques** si ils persistent depuis **plus de 4 semaines**.

Ils résultent d'une activation de plusieurs centres de contrôle situés au niveau :

- **De la formation réticulée latérale du bulbe rachidien** : et qui reçoivent des afférences d'origines diverses des chémorécepteurs (Trigger zone) situés au niveau de l'Area postrema qui peuvent être activés par :
 - des médicaments (anticancéreux et opiacés)
 - des toxines,
 - des xénobiotiques divers.

Les principaux neurotransmetteurs actifs à ce niveau sont :

- la Dopamine (Rc D2),
 - la sérotonine (Rc 5-HT3),
 - la substance P (ligand physiologique du Rc à la neurokinine1 ou NK1).
- **Du cortex cérébral, du système limbique et du diencephale** : qui peuvent être stimulés par :
 - l'augmentation de la pression intracrânienne,
 - l'anxiété,
 - l'odorat ainsi que par le goût;
 - **Des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs du tractus gastro-intestinal** : stimulés par :
 - une irradiation abdominale,
 - par une chimiothérapie principalement
 - en cas de stase gastrique.
 NB : Ces afférences sont essentiellement sérotoninergiques et dopaminergiques.
 - **Des centres vestibulaires** : impliqués dans les nausées et les vomissements induits **par les mouvements** (mal des transports ou cinétose) ; leur participation demeure toutefois minime, voire nulle, dans les nausées et les vomissements chimio-induits. Ces afférences sont essentiellement cholinergiques et histaminergiques.

Les centres de vomissements émettent des **efférences** vers les **muscles abdominaux**, en particulier vers le diaphragme, et leurs contractions répétées sont à l'origine des sensations nauséuses puis des vomissements.

Le rationnel de la stratégie thérapeutique anti-émétique repose actuellement sur l'inhibition des récepteurs impliqués dans l'arc réflexe (sérotonine, dopamine, acétylcholine, histamine, substance P)

2. Nausées et vomissements :

→ Les causes de survenue de nausées et/ou vomissements sont nombreuses. Il convient, du fait de leur importance différente, de distinguer les nausées et vomissements observés en population générale de ceux observés en post-opératoire ou chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse.

2.1 Population générale :

Les causes des N et V sont elles-mêmes très variables :

- Consommation d'alcool ou d'autres drogues psychoactives
- Excès alimentaires, allergies ou intoxications alimentaires
- Utilisation de certains médicaments :AINS, morphiniques, ergots de seigle, agonistes sérotoninergiques et dopaminergiques, digoxine, aminosides, cyclines, anticancéreux ++
- Autres : migraines, grossesses, stress, mal des transports.

2.2 Nausées et vomissements post-chirurgicaux :

Des nausées et vomissements post-opératoires surviennent dans 20 % à 30 % des cas, voire dans 80 % dans certaines circonstances favorisant.

Ils ont une origine complexe :

- liée à la prémédication (opiacés),
- à l'agent anesthésique (dérivés halogénés tous hautement émétisants),
- à l'acte chirurgical lui-même (intervention abdominale ou gynécologique, corrélation non démontrée; durée de l'intervention exposant plus aux halogénés),
- mais également à la douleur, à l'hypoxie relative, à des mouvements désordonnés en salle de réveil (perturbations labyrinthiques), au sexe et à l'âge (les femmes vomissent plus que les hommes et les enfants plus que les adultes).

2.3 Nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse :

2.3.1 Nausées et vomissements aigus :

→ Survenant dans les 24 heures faisant suite à l'administration de la chimiothérapie, ils sont d'intensité variable selon la chimiothérapie utilisée.

On distingue ainsi cinq niveaux de risque émétique regroupés en trois classes :

- chimiothérapies **hautement émétisantes** (risque de 30 % à 90 %),
- **moyennement émétisantes** (risque de 10 % à 30 %),
- **faiblement émétisantes** (risque < 10%).

V-37 ANTI-EMETIQUES

Annexe 1

Les molécules à risque émétique

Potentiel émétisant	Molécule	Incidence	Potentiel émétisant	Molécule	Incidence
Faible	Bléomycine Busulfan Chlorambucil Fludarabine Hydroxyurée Vincristine Vinorelbine 2-CDA	< 10 %	Moyen	CPT 11 (Irinotecan) Doxorubicine Epirubicine Idarubicine Ifosfamide Mitomycine Mitoxantrone 5-fluorouracile	30 – 60 %
	Cytarabine Docétaxel Etoposide Gemcitabine Melphalan Mercaptopurine Méthotrexate (faible dose) Paclitaxel Vinblastine	10 – 30 %		Élevé	Carboplatine Carmustine Cyclophosphamide Cytarabine (haute dose) Doxorubicine (haute dose) Méthotrexate (haute dose) Procarbazine
			Cisplatine Dacarbazine Méchloréthamine Melphalan (haute dose) Streptozotocine		> 90 %

Le potentiel émétogène des médicaments est **additif en cas d'association**.

Toutefois, il existe plusieurs facteurs liés au patient :

- **qui potentialisent** l'action émétique des drogues :
 - âge < 40 ans
 - sexe féminin
 - anxiété
 - antécédents de traitements anticancéreux
- alors que d'autres **le minimisent** :
 - première cure
 - âge > 50 ans
 - sexe masculin
 - éthylisme.

Le contrôle des vomissements aigus lors de la première administration d'une chimiothérapie est donc essentiel pour réduire l'incidence des nausées et des vomissements lors des cycles suivants.

2.3.2 Nausées et vomissements retardés :

- Survenant entre **1 et 4 jours**, voire une semaine, après l'administration de la chimiothérapie
- Leur origine exacte demeure inconnue.
- Il est certain en revanche qu'ils sont plus fréquents en cas de mauvais contrôles des nausées et vomissements aigus.

2.3.3 Nausées et vomissements anticipés :

- Ils apparaissent dans la **journée précédant l'administration** de la chimiothérapie, et peuvent concerner entre 10 % et 45 % des patients traités.

- Ces manifestations correspondent en fait à un **réflexe conditionné**, que favorise une mauvaise tolérance digestive de la première cure.
- Mais d'autres facteurs les précipitent :
 - o terrain anxieux
 - o trouble de l'humeur
 - o âge jeune
 - o antécédents de vomissements gravidiques.

2.3.4 Nausées et vomissements induit par la radiothérapie :

Le risque émétique est lié au siège et à l'étendue de l'irradiation ainsi qu'à la dose administrée par fraction. Quelque 90 % des patients sont victimes de troubles émétiques après une irradiation corporelle totale et 50 % en cas d'irradiation abdominale. En revanche, une irradiation cervico-faciale ou des extrémités n'engendre que rarement des nausées et des vomissements.

2.3.5 Nausées et vomissements induits par d'autres types de traitements chez le patient cancéreux :

Le patient cancéreux est souvent **traité par des opiacés**, avec survenue de nausées et de vomissements transitoires (durant tout de même parfois trois mois 1) chez 50 % des sujets traités par morphine orale.

Ces manifestations peuvent limiter l'observance du traitement, et faire privilégier d'autres voies d'administration, moins émétogènes (voie transcutanée, voie parentérale).

Les signes sont aggravés par la constipation, d'où une raison, parmi d'autres, de la prévenir efficacement.

Les autres médicaments émétogènes administrés au patient cancéreux sont surtout des **anti-inflammatoires non-stéroïdiens**, des **antibiotiques** et du **fer** par voie orale.

3. Prévention et traitement des N et V induits par la chimiothérapie anticancéreuse (+++) :

Le traitement symptomatique des nausées et des vomissements vise avant tout à **agir sur le réflexe émétique**. Plusieurs groupes de médicaments sont actifs, mais tous ne bénéficient pas d'une tolérance idéale.

3.1 Antagonistes dopaminergiques :

Mécanisme d'action :

- o Antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques au niveau de l'area postrema
- o Action uniquement sur les stimuli concernant les neurones dopaminergiques

Classification :

- o Les neuroleptiques conventionnels et apparentés d'action centrale :

- phénothiazines
- butyrophénones type halopéridol ou dropéridol,
- benzamides comme l'alizapride ou Plitican)
- **Anti D2 périphériques / Prokinétiques :**
 - Dompéridone
 - Metoclopramide (action centrale + périphérique/ prokinétique)

3.1.1 Phénothiaziques et dérivés :

Métopimazine VOGALENE®

- **Indications :**
 - N et V d'origines diverses (15 à 30 mg/j PO)
 - N et V rebelles induits par chimio antiK de l'adulte (15 mg toutes les 4-6h)
- **EI :**
 - Somnolence, constipation
 - Troubles extra-pyramidaux (dyskinésies précoces ou tardives)
 - Troubles endocriniens : hyperprolactinémie, gynécomastie, galactorrhée...
 - Troubles de l'accommodation, rétention urinaire...

3.1.2 Benzamides :

Alizapride PLITICAN®

- **Indics :** N et V en dehors de la grossesse ; N et V rebelles / chimio
- **EI :** insomnie, céphalées, troubles extrapyramidaux, troubles endocriniens, pas d'effte anticholinergique

Sulpiride DOGMATIL®

→ moins d'effets latéraux car il franchit mal la BHE

Métoclopramide PRIMPERAN®

= anti-émétique et anti-reflux

- **Méca :** il présente de façon spécifique un effet facilitant sur la vidange gastrique et sur la motricité intestinale
- **Indications :**
 - N, V et manifs dyspeptiques liées à un trouble de la motricité digestive
 - N et V rebelles induits / chimio chez l'adulte : admi en IV 1 à 3 mg/kg en 15 min puis 0,5 mg/kg pdt 8h puis 20 mg PO toutes les 8h ; assoc possible aux corticoïdes
- **EI :** somnolence, troubles extrapyramidaux, troubles endocriniens, recrudescence des crises chez épileptiques

3.1.3 Butyrophénones :

Dompéridone MOTILIUM®

= anti-émétique et anti-reflux

- **Indications :**
 - N, V et manifs dyspeptiques

- N et V rebelles / chimio : 20 mg toutes les 6h PO
- **EI :** rares, moins d'effets latéraux car passe mal BHE

Halopéridol HALDOL®

Dropéridol DROLEPTAN®

3.2 Antagonistes sérotoninergiques 5 HT-3 = SÉTRONS :

Seule indication :

- **Ttt curatif ou préventif** des **N et V radio- et chimio-induits**
- Forme PO
- Forme IV (tt préventif)

Mécanisme d'action :

- L'action émétogène de la sérotonine, massivement et rapidement relarguée par les cellules entérochromaffines intestinales lors de l'administration de la chimiothérapie, est inhibée par l'occupation par les sétrons des récepteurs 5-HT3 des terminaisons vagales.
- = blocage spécifique des R 5-HT3, sans effets extra-pyramidaux
- S'y s'ajoute une action antagoniste sérotoninergique centrale, par blocage des récepteurs de l'area postrema et/ou du noyau solitaire.

L'hyperémèse retardée :

- serait quant à elle induite par des troubles de la motricité digestive et par la libération massive dans le sang de produits de lyse cellulaire intestinale dont le retentissement serait fortement réduit par l'administration de corticoïdes.
- Dans les situations péjoratives, on pourra d'ailleurs d'emblée associer aux sétrons une **corticothérapie** qui augmente sensiblement les taux de réponse, ainsi qu'un **antagoniste NK-1, l'aprépitant**.

Différentes spécialités :

Ondansétron ZOPHREN®

- **Poso :** 8 mg en IV lente ou 8 mg 2 fois/jour en PO (AMM pour prescription de 5j)
- **EI :**
 - Céphalées modérées, vertiges, troubles neuro
 - Constipation
 - Sensation de chaleur au niveau de l'épigastre
 - Augmentation des transa
- **Rmq :**
 - Très efficace lors ttt par Cisplatine
 - Cout +++

Dolasétron ANZEMET®

Granisétron KYTRIL®

Tropisétron NAVOBAN®

- **Poso :**

- Dola : 100 mg en IV lente ou 200 mg en prise unique PO
- Grani : 3 mg en IV lente ou 2 mg 1 heure avant la chimio PO
- **EI supplémentaires :**
 - Allongement peu marqué des espaces PR, QRS et QT pour Dolasétron
 - Augmentation de la TA chez l'hypertendu pour le Tropisétron (ne pas dépasser 10 mg/j)

3.3 Les corticoïdes :

Mécanisme d'action :

- demeure hypothétique,
- mais leur intérêt dans une **chimiothérapie peu émétogène** est réel ou alors en **association** à d'autres anti émétiques (sétrons ou anti NK1) dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes.

Molécules utilisées :

- **Dexaméthasone**
- **Méthylprednisolone.**

3.4 Les Antagonistes NK1 : Aprépitant EMEND®

Mécanisme d'action : Antagoniste sélectif de la substance P au niveau des récepteurs à la neurokinine 1 (de haute affinité)

Cinétique :

- Cette molécule subit un important métabolisme hépatique, au niveau de l'isoenzyme **CYP 3A4**, cytochrome vis-à-vis duquel elle agit à la fois comme **inducteur et comme inhibiteur**.
- De plus, l'aprépitant est **inducteur du CYP 2C9**. Ceci explique que les interactions médicamenteuses soient nombreuses.
- En particulier, l'aprépitant inhibe le catabolisme de la dexaméthasone, avec laquelle il doit être associé, d'où la nécessité de diminuer la posologie du corticoïde (qui passe ainsi de 20 mg à 12 mg).
- L'aprépitant accélère, inversement, le catabolisme de divers médicaments anticancéreux.

Indication :

- Ttt préventif des **N et V aigus et retardés** associé à une **chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante**, comprenant du cisplatine.
- Prévention des N et V associés à 1 chimio moyennement émétisante
- Utilisé en assoc avec corticoïdes (potentialisation) ou seul mais moins efficace qu'un sétron ou que la Métoclopramide

EI :

- Bonne tolérance
- **Fréquents :** Céphalées, asthénie, vertiges, troubles digestifs, hoquet, augmenattion des transa
- **Peu fréquents :** anémie, bradycardie, UGD, euphorie...

Assoc CI :

- Médicaments donnant des torsades de pointe
- Inducteurs enzymatiques : rifampicine, carbamazépine...

4. Autres anti-émétiques :

4.1 Antagonistes cholinergiques :

Scopolamine : Scopoderm TTS[®] dispositif transdermique :

- S'avère un remède efficace au **mal des transports**, en agissant de plus sur la sphère gastro-intestinale par relaxation du tractus digestif (action antispasmodique).
- Cependant, il s'agit d'un médicament sédatif, donnant lieu à des effets indésirables parasympatholytiques (vision floue, sécheresse buccale, rétention urinaire).
- Il est donc déconseillé d'en utiliser lorsque l'on est soi-même conducteur d'un engin en mouvement.
- Délai d'action : 6-8h et durée : 72h → appliquer 6 à 12 h avant départ
- EI atropiniques

4.2 Antagonistes histaminergiques = anti-H1 :

Dimenhhydrinate DRAMAMINE[®] et Diphényhydrinate NAUTAMINE[®]

- Peuvent être administrés dans le **mal des transports** (Dramamine, Mercalm, etc.)
- Ils agissent par leur composante sédatrice et la composante antimuscarinique.
- La sédation constitue ici encore un écueil lorsqu'ils sont destinés au conducteur.
- CI : grossesse, HS

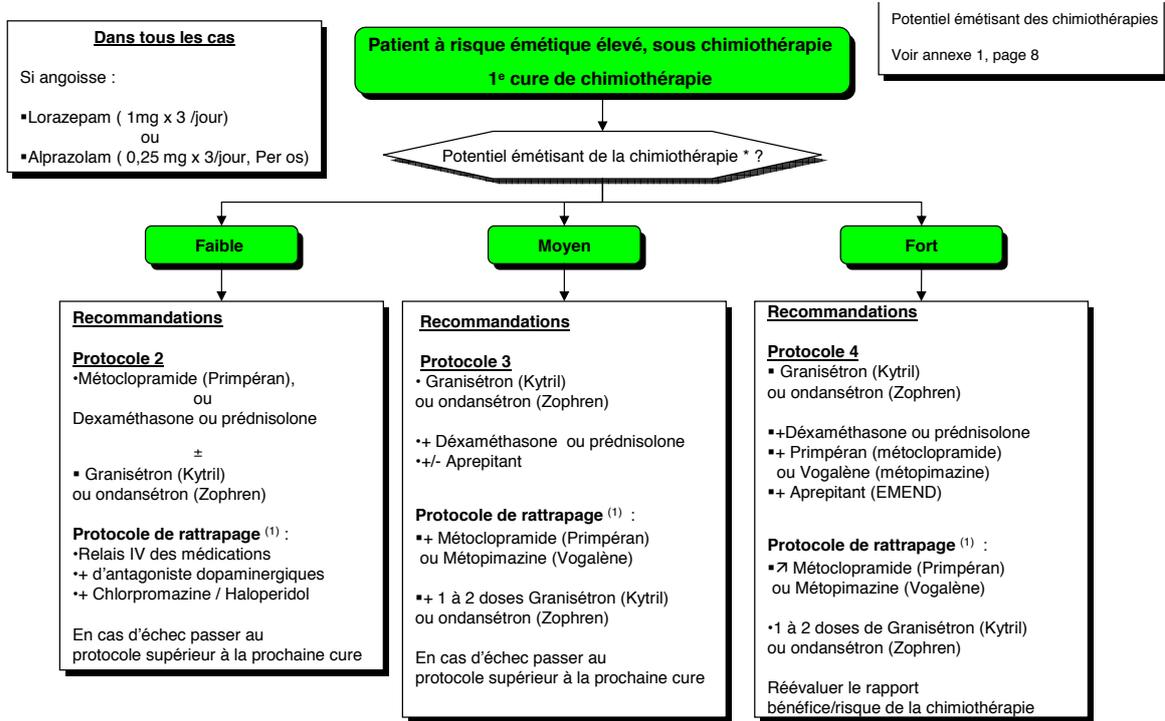
4.3 Anxiolytiques :

Les benzodiazépines :

- Ont une faible activité antiémétique, probablement liée à leur action sédatrice, anxiolytique et amnésiante
- Elles potentialisent l'action de certains antiémétiques plus puissants (métoclopramide, corticoïdes).

Risque	NVCI aigus (J1)	NVCI retardés (J2 - J3)
R. élevé (risque > 90%)	5-HT3 + corticoïde + NK1	corticoïde + NK1
R. modéré (risque 30 - 90%)	5-HT3 + corticoïdes + NK1 <i>si Anthra/Cycloph.</i>	NK1 <i>si Anthra/Cycloph</i> corticoïdes ou 5-HT3
R. faible (risque 10 - 30%)	5-HT3 + corticoïdes <i>dans autres cas</i>	
	Corticoïdes	0

V-37 ANTI-EMETIQUES



⁽¹⁾ Protocole de rattrapage : Mesures supplémentaires à appliquer si le protocole s'avère insuffisant