

Utilisation des antiémétiques par le praticien

Drs SARA FERTANI^a et ANGELA PUGLIESI-RINALDI^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 1207-11

Les nausées sont un symptôme retrouvé fréquemment en consultation chez les patients atteints de maladies chroniques et/ou traités par certains médicaments. L'absence de spécificité des nausées doit faire ouvrir un large diagnostic différentiel à explorer. Le mécanisme physiopathologique fait intervenir de nombreux neurotransmetteurs, que 5 familles d'antiémétiques antagonisent (antisérotoninergiques, antidopaminergiques, antagonistes du récepteur NK-1, antihistaminiques, anticholinergiques). Les glucocorticoïdes et les benzodiazépines sont également utilisés pour traiter certains types de nausées. Le choix du traitement le plus adéquat amène une amélioration de la qualité de vie et une meilleure compliance thérapeutique.

Recommendations for the use of antiemetic drugs by the general practitioner

Nausea is a common symptom among patients affected by chronic diseases or undergoing various treatments. Because nausea can result from many origins, there is a large differential diagnosis to explore. Its pathophysiology relies on numerous neurotransmitters, on which 5 types of antiemetic antagonists are effective (NK-1 receptor antagonists, antiserotonergic, antidopaminergic, antihistaminic and anticholinergic agents). Glucocorticoids and benzodiazepines are also used to treat some types of nausea. Choosing the appropriate antiemetic can improve quality of life and treatment compliance.

INTRODUCTION

La nausée est une sensation déplaisante d'envie de vomir qui accompagne de nombreuses pathologies et constitue un symptôme fréquemment rencontré en médecine de premier recours. On estime que 7% de la population générale en souffrent. Parmi certains groupes à risque, la fréquence est bien plus élevée: les nausées concernent 30% des patients atteints de pathologies chroniques avancées (par exemple, cardiaques, rénales ou hépatiques), entre 10 et 30% des patients opérés¹ et 30% des patients sous chimiothérapie.² Elles ont un impact important sur la qualité de vie et conduisent à une mauvaise compliance médicamenteuse. Les nausées chroniques sont souvent multifactorielles, et leur étiologie doit être recherchée et traitée. Pour pallier aux symptômes, de nombreux antiémétiques sont disponibles sur le marché et doivent être utilisés à bon escient.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les nausées et vomissements constituent un mécanisme de protection fondamentale de l'organisme afin d'éviter de consommer des substances potentiellement toxiques. Sur le plan

physiopathologique, des événements déclencheurs centraux ou périphériques transmettent des stimuli émétogènes par des voies afférentes, en utilisant divers neurotransmetteurs, jusqu'au centre du vomissement, duquel partent des voies efférentes permettant de coordonner la fonction de vomissement.³

Centre du vomissement

Il s'agit d'un réseau de synapses complexes entre le noyau du tractus solitaire, la formation réticulée et des noyaux moteurs viscéro-somatiques de l'arche efférente, qui déclenche une réponse pro-émétique lorsqu'un seuil d'activation est atteint.

Afférences

- La zone gâchette chémoréceptrice (Chemoreceptor Trigger Zone, CTZ) est située dans l'*area postrema*, au niveau du plancher du 4^e ventricule. La CTZ n'est pas isolée de la circulation systémique par la barrière hémato-encéphalique car elle est vascularisée par des capillaires sinusoidaux fenestrés. Son activation se fait soit *directement* par des composants sanguins (chimiothérapie, médicament, hypercalcémie, uricémie, toxine bactérienne), soit *indirectement* par d'autres voies afférentes.
 - Neurotransmetteurs impliqués: sérotonine (5HT), dopamine (D), acétylcholine (ACh), substance P (SP).
- Le cortex cérébral, le système limbique et les méninges peuvent envoyer des afférences au centre du vomissement en cas d'hypertension intracrânienne, de tumeur cérébrale, d'atteinte méningée, de perception sensorielle déplaisante, d'anxiété, d'émotion, de douleur et de réponse conditionnée.
 - Neurotransmetteurs impliqués: inconnus.
- L'appareil vestibulaire se situe dans le labyrinthe de l'oreille interne et envoie des stimuli émétogènes lors d'une maladie de Ménière, d'une tumeur, d'une infection ou de mouvements, via les nerfs et noyaux vestibulaires.
 - Neurotransmetteurs impliqués: ACh, histamine (H).
- Le tractus digestif transmet des stimuli émétogènes par les nerfs vague et splanchniques lors d'une gastroparésie, d'une gastroentérite, d'une distension intestinale (iléus), d'une occlusion vasculaire, d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie abdominale.
 - Neurotransmetteurs impliqués: 5-HT, SP, D.
- L'appareil glosso-pharyngé transmet des stimuli émétogènes lors d'une infection par exemple, via les nerfs glosso-pharyngé et trijumeau.
 - Neurotransmetteur impliqué: 5-HT.

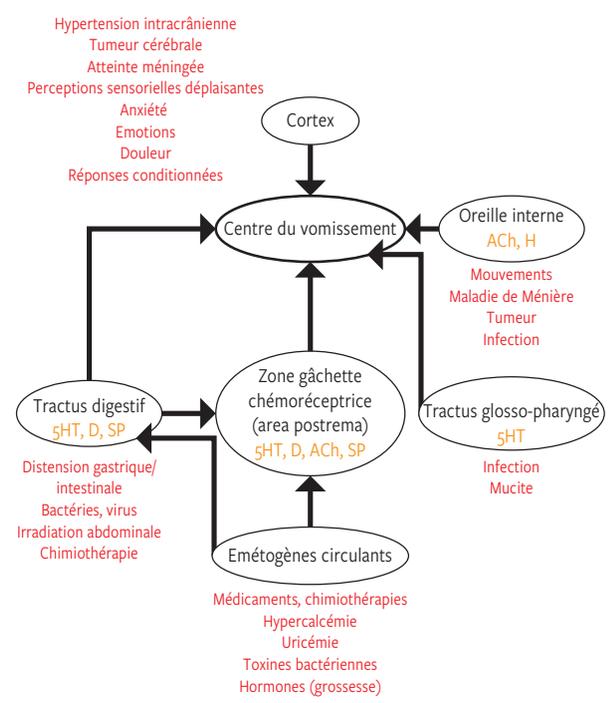
Efférences

Les impulsions efférentes passent par des nerfs crâniens (hypoglosse, glossopharyngé, vague, etc.) et par des voies autonomes jusqu'aux nombreux organes et muscles impliqués dans le vomissement (**figure 1**).

^a Service d'oncologie, Département d'oncologie, HUG, 1211 Genève 14
sara.fertani@hcuge.ch | angela.pugliesi@hcuge.ch

FIG 1 Voies de signalisation et neurotransmetteurs

Schéma résumant les principales voies de signalisation et neurotransmetteurs impliqués dans les nausées et vomissements et les pathologies associées.
 ACh: acétylcholine; H: histamine; 5HT: sérotonine; D: dopamine; SP: substance P.



PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT NAUSÉUX

La première étape de la prise en charge des nausées est la recherche de leur cause. Le diagnostic différentiel des nausées/vomissements est large (tableau 1), et les investigations doivent être dirigées selon la suspicion clinique. Nous n'aborderons pas les examens paracliniques dans cet article. La deuxième étape est le traitement symptomatique: réhydratation orale ou intraveineuse, correction de troubles électrolytiques, et, dans des situations spécifiques, pose d'une sonde nasogastrique (iléus). Enfin, après discussion avec le patient, des antiémétiques peuvent être administrés en cas de nausées non améliorées par les traitements symptomatiques.

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Ce paragraphe sera dédié aux antiémétiques dans leurs indications les plus fréquentes: les nausées postopératoires, secondaires à la chimiothérapie et liées au mal des transports.

Le risque de nausées postopératoires peut être estimé selon le score d'Apfel (tableau 2) en fonction des facteurs de risque.¹ Une prémédication antiémétique peut être discutée dès un score de 1 (21% de risque de nausées postopératoires) et devrait être introduite dès un score de 2 (39%).

Concernant le risque de nausées secondaires à la chimiothérapie, le tableau 3 présente les molécules les plus fréquemment utilisées et leur potentiel émétogène. Une prophylaxie

TABLEAU 1 Diagnostic différentiel des nausées et vomissements

	Aigu	Chronique
Digestif	<ul style="list-style-type: none"> Gastroentérite Intoxication alimentaire Occlusion intestinale Colique biliaire Appendicite Péritonite Cholécystite Hépatite Pancréatite aiguë Radiothérapie abdominale 	<ul style="list-style-type: none"> Gastroparésie (diabète, sclérodémie, postvagotomie) Reflux gastro-œsophagien Ulcère gastrique Sténose pyloroduodénale Gastroentérite à éosinophiles
Urogénital	<ul style="list-style-type: none"> Colique néphrétique Torsion d'annexe Grossesse extra-utérine 	
Cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> Infarctus du myocarde Dissection aortique Ischémie intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance cardiaque chronique
ORL	<ul style="list-style-type: none"> Névrite vestibulaire Maladie de Ménière Mal des transports 	
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension intracrânienne Hémorragie sous-arachnoïdienne Méningite Affection cérébelleuse Migraine Radiothérapie cérébrale 	
Métabolique	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale aiguë Insuffisance surrénalienne aiguë Hyperthyroïdie aiguë 	<ul style="list-style-type: none"> Diabète, acidocétose diabétique Grossesse Insuffisance rénale chronique, uricémie Hypercalcémie Hyponatrémie Alcoolisme Tabagisme (nicotine)
Médicamenteux	<ul style="list-style-type: none"> Opiacés Antibiotiques (érythromycines, aminosides) Colchicine Lévodopa Chimiothérapies 	<ul style="list-style-type: none"> Opiacés Lévodopa Intoxication médicamenteuse (digoxine, théophylline)
Psychiatrique		<ul style="list-style-type: none"> Anorexie mentale Boulimie Dépression Vomissements psychogènes Hyperémèse gravidique
Autres	<ul style="list-style-type: none"> Postopératoire Infection systémique Glaucome aigu 	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome de nausées-vomissements chroniques (trouble fonctionnel)

antiémétique doit être introduite dès un potentiel émétogène faible (>10%), avec une couverture médicamenteuse croissante selon le risque d'émétogénicité.⁴

Le tableau 4 résume les possibilités thérapeutiques et les posologies d'emploi.

Antisérotoninergiques

Trois antagonistes sérotoninergiques (anti-5HT) sont disponibles en Suisse: l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron. Ils agissent par blocage du récepteur 5-HT₃ aux niveaux central et périphérique. Le palonosétron a démontré une activité

TABEAU 2	Score d'Apfel: facteurs de risque des nausées postopératoires
-----------------	----------------------------------------------------------------------

Score évaluant le risque de développer des nausées et vomissements postopératoires en fonction des facteurs de risque.
PONV: postoperative nausea and vomiting, nausées et vomissements postopératoires.

Facteurs de risque de PONV	Risque de PONV en fonction du nombre de facteurs de risque
• Sexe féminin	0: <1%
• Antécédent de nausées postopératoires ou de mal des transports	1: 21%
• Non-fumeur	2: 39%
• Utilisation d'opiacés postopératoires	3: 61%
	4: 79%

TABEAU 3	Degré d'émétogénicité des chimiothérapies
-----------------	--------------------------------------------------

Tableau non exhaustif classant les chimiothérapies en 4 groupes de risque: haut risque (>90% de nausées et vomissements), risque modéré (30-90%), faible risque (10-30%) et risque minime (<10%).

Degré d'émétogénicité	Agents
Haut (>90%)	• Cisplatine • Cyclophosphamide > 1500 mg/m ² • Dacarbazine • Doxorubicine/épirubicine + cyclophosphamide
Modéré (30-90%)	• Oxaliplatine • Carboplatine • Cyclophosphamide < 1500 mg/m ² • Doxorubicine, épirubicine • Irinotécan
Faible (10-30%)	• Docétaxel, paclitaxel • Doxorubicine liposomale • Etoposide • Pémétréxed • Méthotrexate • 5-Fluorouracile • Gemcitabine
Minime (<10%)	• Vinorelbine • Bléomycine

supérieure aux autres dans la prévention des nausées chimio-induites, expliquée possiblement par son affinité plus grande pour le récepteur 5-HT₃ et sa demi-vie plus longue.⁵ Il n'y a pas d'évidence suffisante pour une supériorité du palonosétron dans le contexte postopératoire.⁶ Les effets secondaires incluent des céphalées légères, une asthénie, une constipation (5 à 10%), une augmentation de l'intervalle QT (ondansétron et granisétron uniquement) et un syndrome sérotoninergique (rare).

Indications
Chimiothérapie

- En prévention des nausées aiguës (<24 h) et retardées (>24-48 h), lors de chimiothérapie modérément émétogène (en monothérapie) ou hautement émétogène (en combinaison avec des glucocorticoïdes et un antagoniste du récepteur NK₁).
- En traitement de secours, lors de nausées déjà établies.

Chirurgie

- En prévention, chez des patients à risque modéré (monothérapie) ou élevé (en combinaison avec des glucocorticoïdes, un anticholinergique ou un antagoniste du récepteur NK₁).
- En traitement de secours.

Antidopaminergiques

Il existe des antidopaminergiques (anti-D) à action périphérique pure (dompéridone) et à action mixte périphérique et centrale faible (métoclopramide) ou forte (chlorpromazine, halopéridol, dropéridol). Ils agissent par blocage du récepteur D₂ au niveau de la CTZ et/ou du tractus intestinal.

- La dompéridone agit au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur avec un effet prokinétique (contre-indiquée en cas d'obstruction intestinale). Elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique.
- Le métoclopramide antagonise également le récepteur 5-HT₃ et le récepteur muscarinique du muscle lisse gastrique et œsophagien distal, avec effet prokinétique. Les effets secondaires incluent une anxiété, une dépression, une hyperprolactinémie et une prolongation de l'intervalle QT. Il traverse la barrière hémato-encéphalique et peut causer des effets secondaires extrapyramidaux, particulièrement lorsqu'il est administré à hautes doses chez les patients âgés.
- L'halopéridol, le dropéridol et la chlorpromazine peuvent provoquer une sédation, un allongement de l'intervalle QT et un syndrome extrapyramidal.

Indications
Chimiothérapie

- En traitement de secours des chimiothérapies peu ou modérément émétisantes (monothérapie) ou fortement émétisantes (en combinaison): dompéridone, métoclopramide.

Chirurgie

- En prévention: dropéridol, métoclopramide.

Antagonistes du récepteur NK-1

Les antagonistes du récepteur NK-1 (anti-NK₁) disponibles en Suisse sont l'aprépitant, le fosaprépitant et le nétupitant (ce dernier n'existant qu'en forme combinée avec un anti-5HT₃). Ils empêchent la signalisation pro-émétogène de la substance P à partir du récepteur NK-1 aux niveaux central et périphérique. Les anti-NK-1 sont principalement utilisés dans la prévention des nausées aiguës et retardées de la chimiothérapie.⁴ L'effet est supérieur en combinaison avec un anti-5HT₃ et un glucocorticoïde. Certaines études ont également montré leur efficacité dans la prévention des nausées postopératoires.⁶ Les effets secondaires incluent un hoquet, une perturbation des tests hépatiques, une dyspepsie, une constipation, des céphalées et une perte d'appétit. Ils inhibent modérément le cytochrome CYP3A4.

Indications
Chimiothérapie

- En prévention des chimiothérapies hautement et modérément émétisantes, en combinaison avec un anti-5HT₃ et un glucocorticoïde.

Chirurgie

- En prévention: indication hors Liste des spécialités.

Antihistaminiques

Les antihistaminiques (anti-H) utilisés sont principalement la diphenhydramine et le dimenhydrinate. Ils agissent

TABLEAU 4

Traitement antiémétique en fonction de l'indication

Propositions thérapeutiques et posologies recommandées en fonction de l'indication.

Anti-NK1: antagoniste du récepteur NK-1; DEX: dexaméthasone; Anti-5HT3: antagoniste sérotoninergique; Anti-D: antagoniste dopaminergique; Anti-ACh: anticholinergique; Anti-H: antihistaminique; BZD: benzodiazépine; J: jour.

Indications	Prophylaxies	Exemples
Chimiothérapie hautement émétogène	Anti-NK1 + DEX + anti-5HT3	Aprépitant 125 mg PO J1 + 80 mg PO J2-J3 ou 165 mg PO J1 ou fosaprépitant 115 mg IV J1 ou nétupitant 300 mg J1 + dexaméthasone 12 mg (PO ou IV) J1 + 8 mg 1 x/j J2-J4 + ondansétron (24 mg PO ou 8 mg IV) J1 ou granisétron (2 mg PO ou 1 mg IV) J1 ou palonosétron (0,5 mg PO ou 0,25 mg IV) J1 (en préparation composée avec nétupitant)
Chimiothérapie modérément émétogène	Anti-5HT3 + DEX	Ondansétron (8 mg 2 x/j PO ou 8 mg 1 x IV) J1 ou granisétron (2 mg PO ou 1 mg IV) J1 ou palonosétron (0,5 mg PO ou 0,25 mg IV) J1 + dexaméthasone 8 mg IV ou PO J1
Chimiothérapie faiblement émétogène	Anti-5HT3 ou DEX ou anti-D	Ondansétron 8 mg PO J1 ou granisétron 2 mg PO J1 ou palonosétron 0,5 mg PO J1 ou dexaméthasone 8 mg PO J1 ou métoprolamide 10 mg PO J1
Chimiothérapie à risque émétogène minime	Pas de prophylaxie	-
Chimiothérapie, nausées anticipatoires	BZD	Alprazolam 0,25-0,5 mg 2-3 x/j PO ou lorazépam 1 mg 2-3 x/j PO les 3 jours précédent la chimiothérapie
Chirurgie, haut risque	Combinaison de 2 ou 3 agents antiémétiques	Ondansétron 4 mg IV ou granisétron 0,35-1,5 mg IV ou palonosétron 0,075 mg IV + dexaméthasone 4 mg IV + scopolamine transdermique 1,5 mg/72 h ou aprépitant 40 mg PO
Chirurgie, risque modéré	Anti-ACh ou DEX ou anti-NK1	Scopolamine transdermique 1,5 mg/72 h 4 h avant la chirurgie ou dexaméthasone 4 mg IV à l'induction de l'anesthésie ou aprépitant 40 mg PO
Chirurgie, risque faible	Pas de prophylaxie	-
Mal des transports	Anti-H ou anti-ACh	Diphenhydramine 25-50 mg PO toutes les 6 heures ou dimenhydrinate 50 mg PO toutes les 4 heures ou Scopolamine transdermique 1,5 mg/72 h 4 h avant le voyage

par blocage du récepteur H1 au niveau des afférences vestibulaires. Certains d'entre eux ont également une action anticholinergique. Les effets secondaires principaux sont une sédation, une baisse de la vigilance, une vision floue, une xérostomie, des troubles gastro-intestinaux et mic-tionnels.

Indications

Mal des transports

- En prévention: diphenhydramine, dimenhydrinate.

Chirurgie

- En prévention: peu d'études, moins d'efficacité que les anti-5HT3. On peut mentionner cependant l'utilisation de dimenhydrinate.

Anticholinergiques

Le principal anticholinergique (anti-ACh) à action antiémétique est la scopolamine en application transdermique, non distribuée en Suisse. Les anti-ACh agissent sur les récepteurs muscariniques au niveau de la CTZ et du tractus vestibulaire. Les effets secondaires principaux sont une sédation, une xérostomie et des troubles de la vue. Ils sont à éviter chez les patients présentant un glaucome à angle aigu.

Indications de la scopolamine en application transdermique

Chirurgie

- En prévention: surtout pour les nausées retardées au vu de l'effet prolongé.
- En traitement de secours: peut être discuté, malgré un long délai d'action.

Mal des transports

- En prévention.

Chimiothérapie

- En prévention: peut être discuté en combinaison avec d'autres antiémétiques pour des nausées réfractaires.

Glucocorticoïdes

Une attention particulière doit être portée à l'action antiémétique des glucocorticoïdes au vu de leur large utilisation. Il est postulé que leur effet proviendrait de l'action anti-inflammatoire, d'inhibition de la production de sérotonine au niveau central et du rétablissement de l'axe cortico-surrénalien.⁷ Les effets secondaires principaux lors de l'utilisation ponctuelle sont les insomnies et l'irritabilité. La dexaméthasone est le glucocorticoïde le plus utilisé.

Indications de la dexaméthasone

Chimiothérapie

- En prévention: pour les chimiothérapies faiblement émétogènes (monothérapie), modérément émétogènes (en combinaison avec un anti-5HT3), hautement émétogènes (en combinaison avec un anti-5HT3 et un anti-NK-1).

Chirurgie

- En prévention: à administrer au moment de l'induction de l'anesthésie.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont principalement utilisées dans les nausées anticipatoires de la chimiothérapie, c'est-à-dire pré-

cédant de quelques jours le cycle suivant.⁴ Elles ont peu d'efficacité dans les autres types de nausées, mais peuvent être discutées lors de traitement multimodal en prévention des nausées postopératoires chez un patient à haut risque.⁸ L'effet secondaire principal est la sédation.

Indications

Chimiothérapie

- Pour les nausées anticipatoires, en association avec un soutien psychologique et/ou des méthodes de relaxation.

Chirurgie

- En prévention: midazolam, en combinaison avec d'autres antiémétiques chez les patients à haut risque, particulièrement si une anxiolyse est requise.

CONCLUSION

Les nausées et vomissements peuvent être améliorés par l'introduction de médicaments antiémétiques, après avoir exclu une cause traitable sous-jacente. Le traitement en monothérapie ou en combinaison dépend de l'intensité des symptômes. Les neurotransmetteurs impliqués, la posologie du médicament et le moment de l'introduction de celui-ci sont des éléments essentiels à prendre en compte pour effectuer le choix le plus approprié à chaque cas clinique et personnaliser la prise en charge. Le large éventail thérapeutique permet d'obtenir l'effet souhaité dans beaucoup de situations et ainsi d'améliorer la qualité de vie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les nausées chroniques sont un problème fréquent qui peut engendrer une diminution de la qualité de vie et une baisse de la compliance thérapeutique
- Leur étiologie doit être recherchée systématiquement, en même temps que la palliation des symptômes
- Les antiémétiques doivent être sélectionnés selon le mécanisme physiopathologique sous-jacent

1 * Gan TJ. Mechanisms underlying postoperative nausea and vomiting and neurotransmitter receptor antagonist-based pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2007;21:813-33.

2 ** Mazzocato C, David S, Pralong-Kohler J, Bigler JM. Prise en charge des principaux symptômes digestifs en soins palliatifs. *Guide des soins palliatifs du médecin vaudois*, n° 8, 2009.

3 Borison HL, Wang SC. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* 1953;5:193-230.

4 Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients, *Ann Oncol* 2016; 27(Suppl. 5): v119-33.

5 * Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358:2482-94.

6 Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological

and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:55-66.

7 Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, et al. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:48-54.

8 Habib AS, Gan TJ. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review. *Can J Anesth* 2004;51:326-41.

* à lire

** à lire absolument