

**GESTION AMBULATOIRE
DES NAUSEE ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS
F. Peyrade – CAL**

Les nausées et vomissements chimio-induits diminuent considérablement la qualité de vie des patients traités pour cancer. Il s'agit, avec l'alopecie, l'effet secondaire le plus craint. Il peut provoquer des arrêts de traitement par le patient. Le retentissement médical et psycho-social des vomissements sur une longue période est parfois majeur. Une meilleure connaissance de leur physiopathologie a permis le développement récent de nouvelles drogues. Utilisées seule ou en combinaison avec de plus anciennes molécules elles permettent d'envisager un contrôle quasi optimal des vomissements chimio-induits. Ce contrôle passe par une bonne coordination des soins hôpital-ville permettant une continuité totale dans le contrôle de l'émésis lors du retour du patient à son domicile.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le contrôle des nausées et des vomissements est sous la dépendance du centre du vomissement localisé dans le bulbe. Il est stimulé par la chemo-receptor trigger zone (CTZ) localisé dans l'area postrema du 4^{ème} ventricule. Ces 2 centres de commande reçoivent leurs informations par le biais de voies végétatives utilisant des neurotransmetteurs cholinergiques, dopaminergiques ou serotoninergiques. Les chimiothérapies exercent une activité particulière sur les cellules entérochromaffines du TD qui libèrent de grande quantité de sérotonine capable d'agir au niveau central pour induire le vomissement.

Néanmoins, ces connaissances physiopathologiques ne rendent qu'imparfaitement compte de la complexité des mécanismes mis en jeu dans la genèse des vomissements. Il existe d'autres facteurs pouvant moduler chez un même patients ou d'un patient à l'autre leur survenue. Il s'agit des facteurs d'environnements, des facteurs liés au type de chimiothérapie et au profil du patient.

1 – Facteurs liés à l'environnement.

Il est clair que l'environnement des malades est fondamental dans la genèse des vomissements. La place du médecin traitant est à ce niveau capitale. Sa connaissance du patient et son entourage le place au mieux pour expliquer la thérapeutique et rassurer le patient. Compte tenu du rôle important de l'anxiété dans la genèse des vomissements il ne faudra pas hésiter à "sur-tranquiliser" le patient avant le premier traitement. L'occurrence de vomissements lors de la première cure est un important facteur péjoratif pour la tolérance digestive des cures suivantes.

2 – Facteurs liés à la chimiothérapie.

Il s'agit principalement du type de drogue utilisé. Les plus émétisantes sont le Cisplatine, la Dacarbazine, l'adriamycine, la Chlorémétine, la Streptozotocine et la Cytarabine à fortes doses. Il est parfois possible de reconnaître a posteriori le type de molécule utilisée. (le cisplatine s'accompagne d'une hyperhydratation de plusieurs heures bien connue des patients, l'adriamycine est un produit rouge.....)

La dose, le mode d'administration ou l'association de drogues entre elles sont également à prendre en compte pour l'évaluation du risque émétique mais relève plus du médecin oncologue avant le traitement.

3 – Facteurs liés au patient

La variation inter-individuelle de sensibilité aux vomissements est grande. Les éléments pré disposants à leur survenue ont été largement étudiés. Il sont au nombre de 5 :

- l'âge : le risque diminue avec l'âge
- le sexe : F > H
- le Performans status > 2
- l'éthylisme diminue le risque pour des raisons complexes
- le site tumoral

La connaissance de ces facteurs va permettre en fonction de leur importance relative de moduler et de préciser l'indication des différentes drogues antiémétiques en fonction de leur mode d'action. Nous verrons successivement les inhibiteurs de la dopamine, de la sérotonine puis les molécules à l'efficacité avérée mais au mode d'action inconnu.

MOYENS THERAPEUTIQUES

1/ les inhibiteurs de la dopamine

1 – Les phénothiazines (largactil® et Vogalene®)

Bloque les récepteurs à Dopa dans la CTZ.

Molécules	Nom de spécialité	Mode d'administration	Action	Effets secondaires
METOPIMAZINE	Vogalene ®	Amp IV, lyoc, suppo goutte (per os) Régulière toutes les 4 à 6 heure.	Préventive Curative	Sédatif
CHLORPROMAZINE	Largactil ®	Essentiellement en gtes 10 à 20 gtes le soir. En dernier recours	Curative	Sédation marquée, hypotension

Commentaires : **VOGALENE**

- Intéressant car présentation orale, lyoc, rectale ou parentérale
- Sédation marquée à fortes doses
- Simple d'utilisation
- Efficacité limitée en cas de vomissements installés

LARGACTIL

- A utiliser en dernière extrémité après échec et arrêt des antisérotoninergiques de type sétrons.

- Effet sédatif très marqué nécessitant souvent une surveillance de la famille et un entourage structuré.
- Parfois très efficace
- Dernière alternative avant l'hospitalisation.

2 – Les benzamides (Primpéran®, Plitican®)

Bloque les récepteurs D2 dopaminergiques centraux et périphériques.

Molécule	Nom de spécialité	Mode d'administration	Action	Effets secondaires
METOCLOPRAMIDE	Primpéran ®	Amp IVD / perf Sirop (per os) 30 min. avant et 4 à 8 h après la chimiothérapie.	Préventive Curative	Légère sédation, diarrhées.
ALIZAPRIDE	Plitican ®	Voie injectable. 30 min. avant et 4 à 8 h après la chimiothérapie.	Préventive Curative	Légère sédation, hypotension, bouffées vasomotrices, diarrhées.

Commentaires : PRIMPERAN

- 1 à 3 mg/kg efficace dans les chimiothérapie modérément émétisantes.
- 7 mg/kg bloque les vomissements de 50 % des chimiothérapies fortement émétisantes.
- A donner préventivement, mais parfois efficace en curatif
- Responsable de troubles extrapyramidaux
- Forme sirop facilement utilisable au domicile du patient.
- Action également antireflux

PLITICAN

- Déconseillé avec les neuroleptiques
- Pas de forme sirop

3 – Les butyrophénones (Haldol®)

Se comporte comme des inhibiteurs spécifiques de la Dopa.

Molécule	Nom de spécialité	Mode d'administration	Action	Effets secondaires
HALOPERIDOL	Haldol ®	Amp IVD gouttes à 2%	Curative	Sédation Parfois anxiogène+++

- Probablement plus efficace que les phénothiazines (vogalène, largactil)
- Sédatif
- Médicament à utiliser en derniers recours

4 – La dompéridone (Motilium®, Peridys®)

Inhibiteur périphérique de la Dopamine. Ne passe pas la barrière hématoencéphalique.

Molécule	Nom de spécialité	Mode d'administration	Action	Effets secondaires
DOMPERIDONE	<ul style="list-style-type: none"> • Motilium ® 	Cp à 10 mg Sac 10 mg (granulé effervescent) Suspension buvable	Curative	Exceptionnels

- Antiémétique et antireflux
- Renforce la vidange gastrique
- Ne passe pas la barrière hématoencéphalique

2/ les inhibiteurs de la sérotonine

Inhibiteurs spécifiques des récepteurs 5 HT3 périphériques et centraux

Cet ensemble comprend 4 molécules : l'odansétron (Zophren®), le Granisétron (Kytril ®), le Tropisétron (Navoban®) et le Dolasétron (Anzemet®). Ils constituent une des plus grande avancée de ces 10 dernières années en oncologie médicale.

Indications :

Zophren: **Prévention et traitement** des chimiothérapies hautement et moyennement émétisante de l'adulte. La forme suppositoire n'est indiquée que si la voie orale n'est pas adaptée.

Kityrl: **Prévention** des nausées et vomissement aigus induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante. La solution buvable n'est pas indiquée chez l'adulte.

Navoban: **Prévention et traitement** des chimiothérapies hautement et moyennement émétisante de l'adulte. La forme injectable est indiquée en post-opératoire.

Anzemet: **Prévention** des nausées et vomissement aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante chez l'adulte.

Molécules	Nom de spécialité	Mode d'administration	Action	Effets secondaires
Ondansétron	Zophren ®	Cp à 8 mgx2/j max 5 jours Lyoc 8 mg x2/j max 5 jours Sirop 2CMx2/j max 5 jours Suppositoire 16mgx1/j max 5 jours	Préventive Curative	Céphalées Constipation
Granisétron	Kitryl ®	Cp à 2 mgx2/j max 24 h (un cp 30mn avant la chimio et un cp 12 heures après) Sol Buv (enfant)	Préventive	Céphalées Constipation
Tropisétron	Navoban ®	Gel à 2 mgx1/j max 5j	Préventive Curative	Céphalées Constipation
Dolasétron	Anzemet ®	cp à 200 mgx1/j 1h avant la chimio (max 24h)	Préventive	Céphalées vertiges

- Prescription sur ordonnances particulières (imprimé bleu, cf schéma N°2)
- Efficacité augmentée avec la corticothérapie à 1 mg/Kg
- Extrêmement efficace sur les vomissements aigus (90 % des cas)
- Moins efficace sur les vomissements retardés (> H24).
- Pas efficace sur les vomissements anticipés
- Il est le plus souvent inutile de les poursuivre plus de 2 ou 3 jours après la chimiothérapie
- Le Tropisétron serait le moins actif
- Le principal effet secondaire sont des céphalées.

3/ Mécanisme d'action inconnue

1 – Les corticoïdes.

Mécanisme d'action inconnu, probablement multicentrique

Molécules	Nom de spécialité	Mode d'administration	Action	Effets secondaires
Prednisone	Cortancyl ®	Cp à 5 et 20 mg (1mg/Kg/j max 5 j)	Préventive Curative	QS
Prednisolone	Solupred ®	Cp à 5 et 20 mg effervescent soluble (1mg/Kg/j max 5 j) Buvable 1mg/ml avec doseur	Préventive Curative	QS

MethylPrednisolone	Solumédrol ®	Flac à 20,40,120 mg Injectable IV ou IM profonde	Préventive Curative	QS
--------------------	--------------	---	------------------------	----

- Parfois responsable d'une agitation pouvant majorer l'anxiété
- Plus efficace en association avec les sétrons
- Pas de décroissance lente après des cures de 5 jours
- Prescription d'inhibiteur de la pompe à protons impératifs

2 – Les benzodiazépines : (valium® et tranxene®)

Mécanisme d'action inconnue, probablement secondaire à la sédation.

Molécules	Nom de spécialité	Mode d'administration	Action	Effets secondaires
Diazépam	Valium ®	Cp à 5 et 10 mg Gouttes (3 gtes=1mg)	Préventive Curative	Somnolence Dépression respiratoire
Clorazépatate	Tranxène ®	Gel à 5 et 10 mg Inj 20, 50 et 100 mg (IM ou IV lente)	Préventive Curative	QS

- Posologie difficile à établir, elle ne doit pas induire une sédation trop prolongée. A titre d'exemple on peut démarrer à 5 mg deux fois par jour de valium ou 10 mg de tranxène et augmenter si besoin.
- Rôle amnésiant des benzodiazépines
- Utilisable pour des vomissements anticipés.

4/ Les mesures adjuvantes

La prise en charge des nausées et vomissements ne doit pas s'arrêter à la prescription de molécules antiémétiques. Les mesures annexes sont au moins aussi importantes. Elles permettent d'éviter de péreniser les vomissements. Ils diminuent les risques de décompensation d'une pathologie intercurrente éventuellement induite par les vomissements. On peut proposer de :

- Poursuivre une hydratation (prise régulière, par très petites quantités, les cola dégazeifiés sont souvent bien tolérés par les patients)
- Poursuivre les autres traitements indispensables (antiarythmiques) et d'arrêter les autres (hypolipémiants....). Il ne faut pas hésiter à simplifier l'ordonnance pour quelques jours.
- Surveillance glycémique renforcée pour les diabétiques
- Rappeler le médecin traitant dans les 24 heures en cas de non amélioration.

5/ Le bon sens : une arme thérapeutique trop souvent oubliée !

Il est assez anachronique de donner un traitement contre les vomissements par la bouche (on donne peu de suppositoires pour les diarrhées !). Il faut donc toujours vérifier que l'inefficacité du traitement n'est pas liée à un problème d'absorption et, le cas échéant, passer à une forme plus adaptée (goutte, lyoc, suppositoire...)

Le risque principal après une chimiothérapie émétisante est d'imputer systématiquement tous les vomissements à cette dernière. Le patient cancéreux présente souvent une polypathologie complexe dont la responsabilité doit être évoquée dans la survenue des vomissements. Ainsi, tout au long de la démarche thérapeutique anti-émétique il faudra avoir présent à l'esprit que la symptomatologie digestive peut venir également de :

- un syndrome d'hypertension intracrânienne
- une infection (pyélonéphrite, sepsis à bacille gram négatif) et ce d'autant plus que la chimiothérapie est neutropénisante
- un diabète décompensé ou révélé par la chimiothérapie
- un syndrome occlusif sur carcinose ou médicamenteux (morphine +++)
- une autre cause iatrogène
- une pathologie intercurrente

Ces causes devront être systématiquement évoquées en particulier en cas de résistance ou d'aggravation des vomissements sous traitement spécifique.

En connaissant les facteurs de risque de survenue des vomissements et les drogues efficaces pour les traiter, on peut proposer des schémas thérapeutiques. Ces schémas seront différents en fonction du moment d'apparition des vomissements par rapport au jour de la réalisation de la chimiothérapie

LE TYPE DE VOMISSEMENT

1/ Conduite à tenir en cas de vomissements anticipés

Surviennent par définition avant toute thérapeutique, parfois même avant l'hospitalisation. L'anxiété joue alors un rôle majeur.

- Le patient vomit et n'a jamais reçu de chimiothérapie

Il ne faut pas hésiter à rassurer de façon parfois exagérée le patient et son entourage. Les anti-sérotoninergiques n'ont pas leur place dans le traitement mais sont parfois prévus pour prévenir les vomissements aigus à venir. Il faut les faire prendre au patient. Il s'agit d'une bonne indication probable des suppositoires d'ondansétron.

Intérêt des anxiolytiques type benzodiazépines (Tranxéne 10 mg IM) en association avec des antiémétiques tel le primpéran. Le traitement anxiolytique est parfois à poursuivre au long cours entre 2 cures.

- Le patient vomit et a reçu une cure de chimiothérapie avec une mauvaise tolérance digestive

C'est le cas le plus difficile. On peut outre les mesures citées plus haut introduire un traitement par Haldol bien que sa place soit plus en curatif.

Même consigne pour les sétrons

Se préparer à gérer la période après la chimiothérapie qui risque d'être difficile sur la plan digestif.

2/ Les vomissements aigus

Avant la 24^{ème} heure post-chimiothérapie. Sont surtout un problème d'hospitalisation. Les anti-sérotinergiques ont révolutionnés leur traitement (80 %). En association avec les corticoïdes.

3/ Les vomissements retardés

Ils s'agit par définitions des vomissements survenant après la 24^{ème} heure. Surtout secondaires au Cisplatine mais peuvent se voir avec d'autres drogues (fortes doses d'aracytine).

Il s'agit de gérer l'escalade des antiémétiques :

On peut proposer 3 protocoles à d'intensité croissante à utiliser successivement.

<u>Niveau 1</u> :	Primpéran 1 CAS trois fois par jour OU Vogalène suppositoire trois par jour OU Motilium sac trois fois par jour ET Mesures adjuvantes	ET	Cortancyl 1 mg/Kg/j PO OU Solupred 1 mg/Kg/j PO Le matin en une prise
--------------------------	--	-----------	---

<u>Niveau 2</u>:	Primpéran 1 CAS trois fois par jour A H0 H8 H16 ET Vogalène suppositoire trois par jour A H4 H12 H20 ET Corticothérapie 1 mg/Kg (PO ou IV) ET Mesures adjuvantes	ET	Ondansétron PO ou 1 suppositoire par jour le soir durant 5 jours Discuter les anxiolytiques
-------------------------	---	-----------	---

<u>Niveau 3</u>:	Arrêt des médicaments du niveau 2 Redisculer systématiquement l'hospitalisation et évoquer une cause intercurrente Largactil 10 gouttes trois fois par jour
-------------------------	--

Mesures adjuvantes

Discuter la réhydratation par voie veineuse à domicile avec passage du primpéran et corticothérapie IV.

L'ensemble de ces différents niveaux sera prescrit dans le cadre de l'animation N°1

EN CONCLUSION....

Les nausées et vomissements chimio-induits ont bénéficié d'avancées thérapeutiques majeures au cours des 10 dernières années. L'amélioration de la tolérance digestive des thérapeutiques anticancéreuses a permis d'influer très favorablement sur la qualité de vie des patients. Ces résultats encourageants ne doivent pas faire oublier qu'une tolérance parfaite de la chimiothérapie reste le but à atteindre. Elle ne sera obtenue qu'en utilisant une approche multiple, faisant intervenir de façon synergique infirmières, médecin traitant et oncologue.