

2016-2017

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Evaluation de la prise en
charge des nausées et
vomissements chimio-
induits dans le service
des maladies du sang du
CHU d'Angers**

COURCIER Marion

Née le 08 juillet 1991 à Le Mans (72)

Sous la direction de M. CLERE Nicolas

Membres du jury
M. DUVAL Olivier | Président
M. CLERE Nicolas | Directeur
Mme LECOQ Anne-Lise | Membre
Mme GARDEMBAS Martine | Membre
Mme POIRIER Ysaura | Membre

Soutenu publiquement le :
14 décembre 2016



UFR SANTÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Marion COURCIER
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **01/11/2016**



LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle Richard

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas Lerolle

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine

GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

ZAHAR Jean-Ralph
ZANDECKI Marc

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hématologie ; transfusion

Médecine
Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmaco-chimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie

MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur Nicolas CLERE,
Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir guidée dans sa rédaction.

A Monsieur Olivier DUVAL,
Je vous remercie de présider ce jury de thèse et d'avoir été présent lors de ce stage où a commencé cette étude.

A Madame Martine Gardembas,
Merci pour votre gentillesse lors de mon stage et pour vos encouragements.

A Madame Anne-Lise LECOQ,
Tu as été présente depuis le début et c'est en partie grâce à toi que je n'ai pas lâché prise donc je te dis un grand MERCI.

A Madame Ysaura POIRIER,
Mes 6 mois de stage n'auraient pas été pareil sans toi, merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ta participation à ce jury.

A toute l'équipe de la pharmacie MAILLIART,
Merci pour tout ce que vous m'avez tous appris depuis plus de 3 ans, j'espère que l'aventure va se poursuivre encore un bon moment.

A tout l'équipe de la pharmacie des Plantes,
Et plus particulièrement à Pauline, Aline, Ysaura, Patricia, Chantal, Jocelyne, Jacques-Antoine, sans oublier Monsieur et Madame LEFEVRE pour votre formidable accueil, j'ai beaucoup appris grâce à vous tous.

A mes deux fidèles amies de la fac,
Florence et Sandra, merci pour tous les moments passés ensemble.

Aux autres aussi,
Mathieu, Alexandre, Antoine, Pierre, Benjamin et tous les autres ...

A Sullyvan,
Merci d'avoir répondu présent à mon appel au secours.

A toute ma famille,
Mes grands-parents, oncles et tantes, cousines et cousins pour votre présence et vos encouragements.

A mes parents, Françoise et Laurent,
A Alexia, Mathilde et Adrien,
C'est à vous que revient le plus grand des mercis, je n'y serai pas arrivée sans vous. Merci d'avoir supporté ma mauvaise humeur et mon stress pendant toutes ces années.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification des nausées et vomissements selon le CTCAE	14
Tableau 2 : Niveaux émetisants et pourcentage de NVCI	15
Tableau 3 : Classement des molécules selon leur niveau émetisant.....	15
Tableau 4 : Posologies des sétrons.....	19
Tableau 5 : Posologies de la dexaméthasone	23
Tableau 6 : Score de risque émetisant personnel.....	35
Tableau 7 : Nombre de patients ayant eu des nausées lors de leur dernière cure de chimiothérapie	38
Tableau 8 : Nombre de patients ayant eu des vomissements lors de leur dernière cure de chimiothérapie	38
Tableau 9 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émetisantes.....	39
Tableau 10 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie moyennement émetisante	39
Tableau 11 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie hautement émetisante	40
Tableau 12 : Nombre de patient ayant eu des NVCI en fonction du niveau émetisant et de la conformité des prémédications antiémétiques.....	41
Tableau 13 : Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations	42
Tableau 14 : NVCI en fonction de l'âge	42
Tableau 15 : NVCI en fonction du sexe.....	42
Tableau 16 : NVCI en fonction de la consommation de tabac.....	42
Tableau 17 : NVCI en fonction de la consommation d'alcool.....	43
Tableau 18 : NVCI en fonction de la susceptibilité aux maux de transport	43
Tableau 19 : NVCI en fonction de la présence de nausées gravidiques.....	43
Tableau 20 : NVCI en fonction des antécédents de cancers	43

Liste des annexes :

Annexe 1 : Questionnaire réalisé et utilisé pour l'étude

Annexe 2 : Plaquette remise aux médecins et internes

Annexe 3 : Fiche d'information pour les patients créée dans le cadre du concours UNF3S

Annexe 4 : Fiche à destination des pharmaciens d'officine

Sommaire

1	Introduction	12
2	Généralités sur les nausées et vomissements chimio-induits	13
2.1	Protocoles de chimiothérapies et classement	15
2.1.1	Niveaux émétisants	15
2.1.2	Protocoles	16
2.2	Les différents types de nausées et vomissements chimio-induits	16
2.2.1	Nausées et vomissements anticipés	16
2.2.2	Nausées et vomissements aigus	17
2.2.3	Nausées et vomissements retardés	18
2.3	Les moyens de prévention	18
2.3.1	Médicaments allopathiques	18
2.3.2	Thérapeutiques complémentaires	29
2.4	Schémas de prémédication antiémétique ⁽¹⁾⁽⁶⁾	34
2.4.1	Chimiothérapie très faiblement émétisante	34
2.4.2	Chimiothérapie faiblement émétisante	34
2.4.3	Chimiothérapie modérément émétisante	34
2.4.4	Chimiothérapie fortement émétisante	35
2.5	Facteurs de risque	35
3	Patients & Méthodes	35
3.1	Objectifs	35
3.2	Population étudiée	36
3.3	Recueil de données	36
3.4	Analyse de données	36
4	Résultats	37

4.1	Description de la population étudiée	37
4.2	Description des nausées et vomissements.....	38
4.3	Adhésion aux recommandations et présence de NVCI.....	40
4.4	Lien entre les facteurs de risque et les NVCI	42
5	Discussion	44
6	Lien avec le pharmacien de ville	45
6.1	Rôles du pharmacien d'officine	45
6.2	Conseils à dispenser aux patients	46
6.3	Et pour la suite ?.....	47
7	Conclusion.....	49
8	Bibliographie	50

1 Introduction

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCi) sont parmi les principaux effets secondaires redoutés par les patients. Il y a 30 ans, les moyens à disposition pour lutter contre ce problème étaient peu nombreux, mais aujourd'hui, il est possible de les prévenir chez 70 à 80% des patients sous chimiothérapie hautement émétisante. (1) (2)

Ainsi, dans une étude menée en 2009 par E. Mazzotti et al., 28% des patients avaient des nausées et 11% ont eu des vomissements. (3)

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans la susceptibilité aux NVCi. Il y a tout d'abord les facteurs liés au patient lui-même : un jeune âge (<50 ans), le sexe féminin, des antécédents de mal des transports, de nausées gravidiques ou de chimiothérapie antérieure. Il s'agit de facteurs qui augmentent le risque de survenue de NVCi, tandis qu'un éthyisme chronique, un âge supérieur à 50 ans et le sexe masculin sont des facteurs protecteurs. (4)(5) Le protocole de chimiothérapie est également à prendre en compte : ils sont classés en 4 niveaux qui seront détaillés par la suite.

La *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) et l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) ont établi des recommandations officielles internationales pour la prescription des antiémétiques et l'Agence Française des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) a mis en place un référentiel interrégional. (6)(7) Ceux-ci se basent sur le niveau émétisant des molécules antinéoplasiques mais ne prennent pas en compte les facteurs liés au patient, ce qui pourrait permettre un traitement plus adapté.

De plus, même si cela n'est pas toujours évident en pratique, il a été démontré l'importance de suivre les recommandations officielles dans une étude menée par M. Aapro et al. entre septembre 2009 et juin 2010. (8)

L'objectif principal de cette étude est de connaître l'incidence des nausées et vomissements chimio-induits dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers. Le second objectif est d'observer l'influence de certains facteurs propres au patient dans l'apparition de ces NVCi. Le dernier objectif est de déterminer si les prescriptions réalisées dans le service hospitalier coïncident avec les recommandations officielles.

Pour répondre à ces questions, nous avons mené une étude incluant 100 patients. Ils ont été interrogés de façon individuelle et certaines informations utiles à notre étude ont été recueillies dans leurs dossiers médicaux puis les résultats ont été analysés et seront présentés par la suite.

Dans un premier temps seront abordés la classification des protocoles de chimiothérapie et celle des nausées et vomissements. Nous évoquerons ensuite les moyens à disposition pour les éviter, que ce soit les médicaments « conventionnels » ou les thérapies complémentaires. Ensuite nous verrons quelles sont les thérapeutiques médicamenteuses recommandées selon le type de chimiothérapie.

Dans une seconde partie, la méthode et les résultats de l'étude que nous avons menée seront détaillés.

En dernier lieu, nous verrons le rôle que le pharmacien d'officine peut jouer dans la prise en charge des NVCI et les conseils qu'il peut apporter.

2 Généralités sur les nausées et vomissements chimio-induits

Les nausées et les vomissements sont un système de défense de l'organisme face à une agression telle que les agents de chimiothérapie. Les nausées correspondent à un système d'alarme et elles peuvent être suivies de vomissements ou non. Elles sont accompagnées de sueurs, pâleur, palpitations, salivation, et d'une modification de la motilité gastrique (9). L'action de vomir correspond à l'expulsion du contenu gastrique par la bouche, permise par une contraction simultanée de nombreux muscles avec une augmentation de la pression intra-abdominale (10). Les nausées sont beaucoup plus difficiles à qualifier, quantifier et traiter que les vomissements.

Les nausées et vomissements sont classés selon 5 grades dans le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)(11):

Tableau 1 : Classification des nausées et vomissements selon le CTCAE

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

Le risque principal est la déshydratation et la perte trop importante de poids, ainsi que la diminution de la qualité de vie pouvant entraîner un désir d'arrêt du traitement. De plus, des vomissements répétés peuvent entraîner une ulcération et/ou une hémorragie digestive, ainsi que des troubles métaboliques tels qu'une hypokaliémie ou une alcalose pour lesquels un remplissage peut être nécessaire. (12,13)

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

Le mécanisme des nausées et vomissements commence par la stimulation de mécanorécepteurs ou de chimiorécepteurs. Ceci active des afférences, telles que le nerf vague, qui vont stimuler l'*area postrema* et le noyau du tractus solitaire. Des molécules circulant dans le sang peuvent aussi activer directement la CTZ, située sous le plancher du IVe ventricule et qui est n'est pas protégée par la barrière hémato-encéphalique. (14)

2.1 Protocoles de chimiothérapies et classement

2.1.1 Niveaux émétisants

Les molécules utilisées en chimiothérapie sont classées selon 4 niveaux émétisants :

Tableau 2 : Niveaux émétisants et pourcentage de NVCI

Niveau émétisant	% de patients ayant des NVCI sans prophylaxie antiémétique
Très faiblement	Moins de 10%
Faiblement	Entre 10 et 30%
Moyennement	Entre 30 et 90%
Fortement	Plus de 90%

Les molécules sont regroupées selon leur niveau émétisant dans le [tableau 3] (15) :

Tableau 3 : Classement des molécules selon leur niveau émétisant

Très faiblement	Faiblement	Moyennement	Hautement
Risque de NVCI < 10 %	Risque de NVCI entre 10 et 30 %	Risque de NVCI entre 31 et 90 %	Risque de NVCI > 90 %
Alemtuzumab Interféron alpha L-asparaginase Bévaccizumab Bléomycine Bortézomib Busulfan Cétuximab Chlorambucil Cladribine Dasatinib Décitabine Denileukin diftitox Erlotinib Fludarabine i.v. Gefitinib Gemtuzumab ozogamycine Hydroxyurée Lapatinib Lénalidomide Melphalan <i>per os</i> Méthotrexate < 50 mg/m ^{2a} Nélarabine Panitumumab Pentostatine Rituximab Sorafenib Sunitinib Temsirolimus Thalidomide Thioguanine Trastuzumab Vinblastine Vincristine Vinorelbine i.v.	Bexarotène Capécitabine Cytarabine 100-200 mg/m ^{2a} Docétaxel Doxorubicine liposomale Étoposide i.v. Fludarabine <i>per os</i> 5-fluorouracile Gemcitabine Ixabépilone Méthotrexate 50-250 mg/m ^{2a} Mitomycine C Mitoxantrone Nilotinib Paclitaxel Pemétréxed Topotécane i.v. et <i>per os</i> Vorinostat	Aldesleukine > 12-15 MU ^b /m ^{2a} Azacitidine Bendamustine Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m ^{2a} Cisplatine < 50 mg/m ^{2a} Cyclophosphamide < 1,5 g/m ^{2a} Cyclophosphamide <i>per os</i> Cytarabine > 1 g/m ^{2a} Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Étoposide <i>per os</i> Idarubicine i.v. et <i>per os</i> Ifosfamide Irinotécane Imatinib Lomustine Melphalan i.v. > 50 mg/m ^{2a} Méthotrexate 250-1 000 mg/m ^{2a} Oxaliplatine > 75 mg/m ^{2a} Témozolomide Trioxyde d'arsenic Vinorelbine <i>per os</i>	Altrétamine Carmustine > 250 mg/m ^{2a} Cisplatine > 50 mg/m ^{2a} Cyclophosphamide > 1,5 g/m ^{2a} Dacarbazine Méchloréthamine Procarbazine Streptozocine

2.1.2 Protocoles

Dans les cas de pluri-thérapie, c'est la molécule la plus émétisante du protocole qui définit son niveau émétisant.

Si la chimiothérapie se déroule sur plusieurs jours, chaque jour doit être considéré comme un premier jour de chimiothérapie et la prémédication antiémétique doit être adaptée au niveau émétisant du jour.

2.2 Les différents types de nausées et vomissements chimio-induits

On répertorie plusieurs types de nausées et vomissements selon leur délai d'apparition par rapport à l'administration de la chimiothérapie.

2.2.1 Nausées et vomissements anticipés

Les nausées et vomissements anticipés (ANV) apparaissent pendant les 48 heures précédant la chimiothérapie. On les retrouve chez 18 à 57% des patients (16). 25% des patients seraient touchés lors de leur 4^e cycle de traitement. Le mécanisme d'apparition serait le conditionnement de type Pavlovien(10,17) : un *stimulus* conditionné, tel qu'une hospitalisation, associé à un *stimulus* non conditionné, comme l'administration d'une chimiothérapie, entraînent une réponse non conditionnée telle que le vomissement lors de la première cure. Si ce schéma se répète, le vomissement risque d'apparaître à chaque hospitalisation.

Parmi les facteurs influençant la survenue de ces nausées et vomissements anticipés, on trouve, comme pour tous les types de NVCI, le sexe féminin, un âge inférieur à 50 ans, un antécédent de nausées gravidiques, le niveau émétisant de la chimiothérapie, la présence d'effets indésirables suite à la cure précédente tels que les vertiges, les étourdissements, les nausées et vomissements.(18) L'anxiété et le fait de s'attendre à avoir des ANV sont aussi des facteurs favorisants.

Le moyen le plus efficace pour les prévenir est d'empêcher la survenue de nausées et vomissements aigus et retardés. Cependant, cela n'étant pas toujours possible, il existe des moyens pharmacologiques pour les prévenir : les anxiolytiques. Deux études, résumées par C. Kamen et al., ont montré l'intérêt d'utiliser ces molécules dans les 48 heures précédant

l'administration de la chimiothérapie (18): la première étude en double aveugle contre placebo était réalisée chez 57 femmes ayant un cancer du sein, l'étude a mis en évidence une diminution des nausées anticipées et de l'utilisation d'hypnotiques. Dans la seconde étude, menée chez 180 patients, l'alprazolam était ajouté à une trithérapie antiémétique et a montré une diminution significative de l'apparition de nausées et vomissements anticipés.

La molécule de choix pour ce type de NVCI sera le lorazépam, administré à une dose de 0,5 à 2mg per os avant la chimiothérapie. Il est également possible d'utiliser l'alprazolam, mais son rôle dans la prévention des NVCI anticipés n'est pas complètement connu (16).

2.2.2 Nausées et vomissements aigus

Les nausées et vomissements aigus surviennent dans les 24h après l'administration de la chimiothérapie. Les principaux neurotransmetteurs impliqués sont la sérotonine et la substance P. Les molécules antinéoplasiques attaquent les cellules du tube digestif, ce qui entraîne une libération importante de sérotonine. Cette dernière va se fixer sur ses récepteurs 5-HT₃, situés sur les nerfs vagues qui sont à proximité. Cela entraîne une stimulation du centre du vomissement (ensemble de neurones dans le tronc cérébral qui peuvent être activés par des afférences nerveuses provenant du tube digestif, de la cavité oropharyngée, du système vestibulaire, de l'*area postrema* ou des centres nerveux supérieurs) et l'acte de vomir. Les molécules circulant dans le sang peuvent également stimuler la zone chémoréceptrice (CTZ) située au niveau du ventricule IV, non protégé par la BHE, ce qui va activer le centre du vomissement. (19)

Les antagonistes des récepteurs NK1, sur lesquels se fixe la substance P, permettent un contrôle de plusieurs types de vomissements et ils agissent sur la phase aiguë mais aussi la phase retardée. Ces récepteurs se situent au niveau central (CTZ notamment) et au niveau périphérique.

Les sétrons, ou antagonistes des récepteurs 5-HT₃, seront les molécules de choix afin d'éviter la survenue de nausées et vomissements aigus. Le palonosétron est la molécule recommandée, à la dose de 0,25mg en intraveineux ou 0,50mg *per os*.(6) Les molécules de cette famille seront décrites par la suite.

2.2.3 Nausées et vomissements retardés

Ils apparaissent entre la 24^{ème} et la 120^{ème} heure après l'administration de la chimiothérapie. Leur mécanisme est mal connu, ils sont donc plus difficiles à traiter. Cependant, il y a moins de risque qu'ils apparaissent si les vomissements de la phase aiguë ont été évités.

Ils ont été mis en évidence lors de l'administration de cisplatine à forte dose : celui-ci entraîne des vomissements entre la première et la deuxième heure après son administration, suivi d'une période où le patient se sent mieux et d'un rebond entre 48 et 72 heures. (19)

Il est important de les prévenir et de les traiter afin de diminuer le risque de survenue de NVCI anticipés. Cependant, ils apparaissent parfois après que le patient soit rentré à son domicile : il faut donc que le médecin anticipe leur survenue et établisse une prescription adaptée.

Les moyens pharmacologiques à disposition sont les corticoïdes, les anti-NK1 et les anti-dopaminergiques en solution de secours. (15) Ils seront exposés plus en détails par la suite.

2.3 Les moyens de prévention

Afin de prévenir et de traiter les NVCI, il est possible de recourir à l'allopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie, ou encore l'acupuncture.

2.3.1 Médicaments allopathiques

2.3.1.1 Sétrons

Ils ont été commercialisés dans les années 90.

Ce sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃, principalement situés sur les nerfs vague et au niveau de la CTZ. Les récepteurs à la sérotonine ont un rôle dans la régulation de l'appétit, du cycle veille/sommeil, de l'humeur et des vomissements.(20) Le récepteur 5-HT₃ est un récepteur-canal cationique: il est composé de 5 protéines formant un canal transmembranaire et son activation entraîne la création d'un signal électrique.(21,22)

Ces molécules sont utiles pour prévenir les nausées et vomissements aigus, il n'y a pas de bénéfice à les prescrire en phase retardée (15). Cependant, d'après certains auteurs, ils

peuvent être utilisés au-delà de la phase aiguë si le patient ne tolère pas les corticoïdes ou le métoclopramide. (23)

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

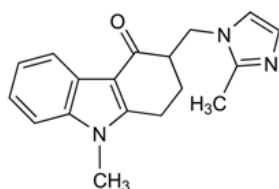


Figure 1 : Ondansétron

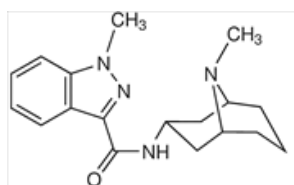


Figure 2 : Granisétron

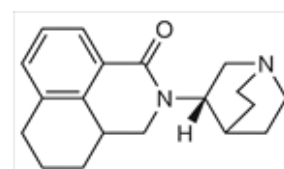


Figure 3 : Palonosétron

De nombreuses études ont montré une équivalence thérapeutique entre les anciennes molécules (ondansétron et granisétron), leur administration par voie orale est aussi efficace que par voie veineuse et une administration biquotidienne n'apporte pas d'avantages par rapport à une administration unique (19). Les posologies de ces molécules sont retrouvées dans le [Tableau 4]. Des doses plus élevées ne sont pas nécessaires car les récepteurs sont saturés. (23)

Leurs principaux effets secondaires ressentis par les patients sont les céphalées et la constipation. Sur le plan biologique, ils peuvent entraîner une élévation transitoire des transaminases. (19,23)

Ce sont des médicaments d'exception, leur prescription doit donc se faire sur une ordonnance spécifique. (20)

Tableau 4 : Posologies des sétrons

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

Ondansétron

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

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

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

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

Granisétron

Les mêmes doses sont utilisées en prévention ou en traitement :

- 1 à 3 mg en IV 5 minutes avant le début de la chimiothérapie
- 1 à 2 mg *per os* dans l'heure qui suit le début de la chimiothérapie puis 2 mg/jour en une ou deux prises jusqu'à 7 jours après la chimiothérapie

L'insuffisance rénale ou hépatique ne nécessite pas de réduction de dose.

Le pic plasmatique est à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité est d'environ 60% (à cause d'un effet de premier passage hépatique). La liaison aux protéines plasmatiques est de 65%. Le métabolisme est hépatique : moins de 20% est éliminé sous forme inchangée dans les urines tandis que le reste est excrété dans les selles et les urines. La demi-vie est de

4 à 5 heures chez un sujet sain et entre 9 et 12 heures chez un sujet cancéreux souffrant d'une atteinte hépatique, le métabolisme ne se faisant pas correctement. (25,26)

Palonosétron

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

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

Les interactions sont les mêmes que pour l'ondansétron.

La biodisponibilité par voie orale est de 97% et le pic plasmatique est à 5 heures. Il se lie aux protéines plasmatiques à 62%. La moitié est métabolisée par le CYP450 dans le foie. La demi-vie est de 40 heures. (27)

2.3.1.2 Anti-NK1

La substance P, ou neurokinine 1, est un peptide dont les récepteurs NK1 sont situés au niveau central, notamment au niveau de la CTZ et du noyau du tractus solitaire, ainsi qu'au niveau périphérique, dans le tube digestif par exemple. La fixation de cette molécule sur ses récepteurs couplés aux protéines Gq entraîne des vomissements. Des antagonistes non peptidiques ont donc été mis au point et l'on pense que leur action est principalement centrale.(28) Ils agissent en entraînant une déplétion de substance P et donc une dépression de l'activité des neurones. (29)

Le chef de file de cette classe d'antiémétique est l'aprépitant. Il s'administre par voie orale à raison de 125mg le premier jour et de 80mg à J2 et J3 « en association avec un antagoniste des récepteurs 5-HT3 et un corticoïde dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement ou modérément émétique » d'après son AMM. (30)

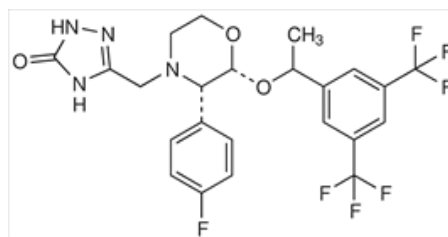


Figure 4 : Aprepitant

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

Les études ont montré une augmentation de l'efficacité de l'aprepitant lorsqu'il est associé à d'autres molécules antiémétiques. Il sera donc utilisé en association lors des chimiothérapies fortement émétisantes.(19)

Les principaux effets indésirables sont l'asthénie, le hoquet et la dyspepsie. On trouve également des sensations vertigineuses, des céphalées et des troubles digestifs. (19,23,30) Sur le plan biologique, on peut constater une élévation des enzymes hépatiques. (30,31)

L'aprepitant est métabolisé par le CYP3A4 et c'est un inhibiteur modéré et un inducteur de ce cytochrome ; ces effets sont moindres lors d'une administration parentérale.(30) C'est également un inducteur retardé du CYP2C9.(19,30) Les interactions sont potentiellement nombreuses, il conviendra d'être vigilant lors de la délivrance de ce médicament en consultant notamment l'historique médicamenteux du patient et son dossier pharmaceutique.

Les principales interactions retrouvées (30,31) sont avec :

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

La biodisponibilité est de 67% pour la gélule de 80 mg et de 59% pour la gélule de 120mg. Le pic plasmatique se situe à 4 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est très importante (97%). L'élimination est rénale et biliaire après métabolisation hépatique. La demi-vie est entre 9 et 13 heures. (30,31)

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

2.3.1.3 Corticoïdes

Leur mécanisme d'action est mal connu, ils inhiberaient la synthèse des prostaglandines dont les propriétés émétisantes sont reconnues (10,16). Ils augmentent l'efficacité des antiémétiques auxquels ils sont associés et, en monothérapie, ils sont suffisants pour prévenir les NVCI induits par les chimiothérapies faiblement émétisantes.(23)

Les plus utilisés sont la dexaméthasone et la méthylprednisolone.(19)

Lorsqu'ils sont associés à l'aprépitant, les doses administrées doivent être diminuées de 50% pour la dexaméthasone et de 25% pour la méthylprednisolone, à cause des propriétés d'induction enzymatique du CYP 3A4.(19)

Les doses de dexaméthasone sont reportées dans le [tableau 5](19,32).

Tableau 5 : Posologies de la dexaméthasone

	Phase aigue	Phase retardées
Chimiothérapie hautement émétisante	20mg PO ou IV	8mg J2 à J4
Chimiothérapie moyennement émétisante	8mg PO ou IV	8mg J2 et J3

2.3.1.4 Antagonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques agissent sur les récepteurs D2, situés principalement au niveau de la CTZ, mais aussi au niveau périphérique pour certains d'entre eux.

Ils sont répartis en 3 familles chimiques :

- Butyrophénones
- Phénothiazines
- Benzamides

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

Dompéridone

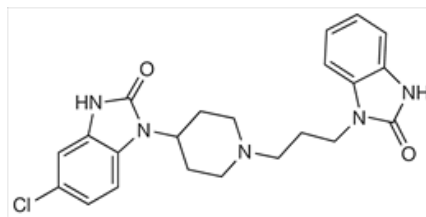


Figure 5 : Dompéridone

Notamment à cause du risque d'allongement de l'espace QT, la dompéridone doit être prescrite pour une durée maximale de 7 jours, sans dépasser 30 mg/jour par voie orale chez l'adulte. Son action est principalement périphérique, elle ne passe quasiment pas la BHE.(33,34)

Les effets indésirables provoqués par la dompéridone sont :

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

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

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

Métoclopramide(35,36)

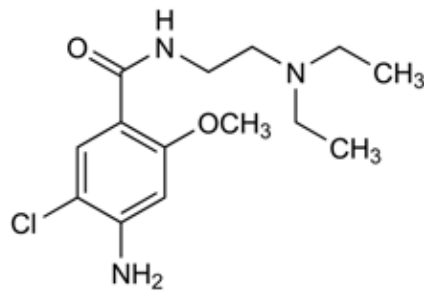


Figure 6 : Métoclopramide

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

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

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

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

- Patients hypertendus, épileptiques : augmentation de la fréquence et de la sévérité des crises : on surveillera la tension artérielle et on n'utilisera pas ce médicament chez les patients épileptiques

- Risque d'augmentation de troubles gastro-intestinaux existants : selon le trouble, on préférera donner une autre molécule telle que la métopimazine (Vogalène®).
- Risque de crise hypertensive si présence de phéochromocytome : il est préférable de ne pas administrer de métoclopramide dans ce cas
- Attention particulière lors de l'utilisation de machines ou de la conduite car risque accru de somnolence : il faut prévenir le patient afin qu'il soit plus vigilant

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

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

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

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

2.3.1.5 Benzodiazépines

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

La molécule la plus utilisée sera le lorazépam. Une étude menée par Harrousseau en 2000 (37) a montré que l'ajout de lorazépam à la bithérapie classique (ondansétron et

méthylprednisolone) améliorerait la qualité de vie des patients, sans augmenter les effets indésirables, en diminuant le nombre d'épisodes vomitifs et nauséux.

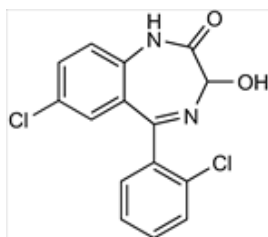


Figure 7 : Lorazépam

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

Il est administré à la posologie d'un à deux milligrammes par voie orale. Son action est notamment importante sur les nausées et vomissements anticipés par son effet anxiolytique, sédatif et amnésiant.(38)

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

L'absorption du lorazépam est rapide et sa biodisponibilité est d'environ 90%. Le pic plasmatique survient 2 heures après l'administration. La liaison aux protéines plasmatiques est de 85%. Il passe la BHE et la barrière placentaire. Son métabolisme est hépatique et l'élimination est urinaire. La demi-vie est entre 10 et 20 heures. (38)

2.3.1.6 Autres

Cannabinoïdes

On trouve la nabilone et le dronabinol qui sont des dérivés du tétrahydrocannabinol (THC), un des constituants du cannabis. Ils sont utilisés en seconde ligne de traitement dans certains pays mais ne sont pas commercialisés en France. (13) Ils diminueraient les nausées et stimuleraient l'appétit.(39)

Les principaux effets indésirables sont l'hypotension orthostatique, la dysphorie, la somnolence et les hallucinations. (19)

Neuroleptiques

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

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

- Dopaminergiques : D₁, D₂, D₃, D₄
- Sérotoninergiques : 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆
- Catécholamines : adrénergique α 1
- Acétylcholine : muscariniques
- Histaminiques : H1

Son action sur les nausées et vomissements est mal connue mais elle vient probablement du blocage des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques qui sont, de façon reconnue, impliqués dans ce phénomène. (40–42)

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

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

Sur une courte durée d'administration, l'effet indésirable principal est la somnolence.

Cette molécule pourrait également avoir un intérêt dans le soulagement des nausées et vomissements réfractaires mais les études ne sont pas suffisantes. Il serait intéressant également de faire des études pour les chimiothérapies sur plusieurs jours.

L'halopéridol est un neuroleptique appartenant à la famille des butyrophénones. Il agit donc notamment sur les récepteurs dopaminergiques en les bloquant. Les effets indésirables provoqués par cette molécule sont proches de ceux de la dompéridone. Sa biodisponibilité se situe autour de 70%. On retrouve deux pics plasmatiques : le premier entre 3 et 6 heures après l'administration et le second entre 12 et 20 heures.(43)

Ces médicaments étant prescrits hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le médecin doit le préciser sur l'ordonnance et doit motiver son choix dans le dossier du patient. Il devra également expliquer à ce dernier que le médicament n'est pas prescrit dans le cadre habituel.

Les médicaments prescrits hors AMM ou hors de leur indication thérapeutique ne peuvent faire l'objet d'un remboursement.

2.3.2 Thérapeutiques complémentaires

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

Les traitements complémentaires sont définis comme « des traitements adjuvants qui peuvent pallier les effets secondaires des traitements conventionnels et leur retentissement psychologique. Ils participent à l'amélioration de la qualité de vie et sont utilisés en même temps que les traitements standards spécifiques. »(44) Il s'agirait d'une « stratégie active et autonome pour faire face au cancer ».(45)

La fréquence d'utilisation est variable selon les études : entre 18 et 83% pour certains (45) et environ 28% pour d'autres (46). L'homéopathie est la méthode la plus utilisée (60%), suivie par la diététique (44%) puis la phytothérapie (37,5%). (46)

Les patients utilisent ces thérapeutiques dans le but de renforcer les défenses de l'organisme, de mieux supporter le traitement anticancéreux (diminution de la fatigue et des nausées), d'augmenter les chances de réussite du traitement et pour une partie de traiter la maladie elle-même. (44,46)

Les femmes entre 20 et 50 ans avec un bon niveau d'instruction sont les patientes qui utilisent le plus ces traitements.(44,46)

La plupart des patients qui utilisent ces méthodes complémentaires n'en informent que leur médecin traitant et environ 1/3 n'informent ni le médecin traitant ni l'oncologue. (45) Ces méthodes peuvent pourtant interagir avec le traitement anticancéreux et en diminuer l'efficacité ou en augmenter les effets indésirables.

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

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

2.3.2.1 Acupuncture

L'acupuncture est utilisée en Chine depuis 2500 ans et son intérêt dans le soulagement des nausées et vomissements a été mis en avant dans les années 80 par la découverte du point d'acupuncture P6, situé près du poignet. (47) Elle est aujourd'hui reconnue par la HAS comme une méthode ayant fait ses preuves et 15 à 20% des patients sous chimiothérapie anticancéreuse y auraient recours en France.(48)

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

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

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

Parmi les différentes méthodes de stimulation qui existent, une seule serait efficace sur les vomissements aigus : l'électroacupuncture, elle utilise des aiguilles d'acupuncture associées à une stimulation électrique. La stimulation avant la chimiothérapie rendrait la méthode plus efficace. (47) L'acupuncture n'a pas d'incidence sur les nausées aiguës. (49)

Les effets indésirables sont très souvent transitoires et bénins :

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

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

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

De plus, seul un médecin ayant suivi une formation adaptée et ayant reçu une autorisation d'exercice peut proposer cette méthode de soins. (48)

Cependant, les études ne sont pas assez nombreuses, n'emploient pas les mêmes méthodes et ont été faites avant la mise sur le marché de molécules récentes. Cela ne permet pas de conclure à une réelle efficacité de l'acupuncture dans la prise en charge des NVCI.(50,51) Toutefois, si elle est réalisée dans de bonnes conditions, elle ne semble pas dangereuse et elle n'interfère pas avec le traitement anticancéreux

2.3.2.2 Phytothérapie

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

gastro-intestinal depuis plusieurs siècles. Cependant, l'European Medicines Agence (EMA) ne lui attribue un usage bien établi que pour le traitement des nausées et vomissements dus au mal des transports (52). Il n'y a pas suffisamment d'études qui mettent en évidence une efficacité dans le soulagement des NVCI. Le mécanisme d'action n'est pas bien connu : il régulerait la motilité gastro-intestinale, stimulerait les sécrétions gastriques. (53)

Les feuilles de menthe poivrée (*Mentha piperita*) peuvent être utilisées en infusion en cas d'« inconfort digestif » mais ne sont pas reconnues comme une aide contre les nausées et vomissements.(54)

2.3.2.3 Aromathérapie

Les huiles essentielles que l'on peut utiliser dans la prévention des nausées et vomissements sont les HE de basilic exotique (*Ocimum basilicum* spp. *Basilicum*), de citron (*Citrus lemon*) et de menthe poivrée (*Mentha piperita*). (55)

Cette dernière est la seule à avoir un usage bien établi par l'HMPC de l'EMA.(56) Elle provient de l'hybridation entre la menthe aquatique (*Mentha aquatica* L.) et la menthe verte (*Mentha spicata* L.). Pour être reconnue de qualité pharmaceutique, l'HE de *Mentha piperita* doit contenir :

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

En revanche, elle doit contenir au maximum 3 % de pulégone, 0,2 % d'isopulégol et 1 % de carvone.(57,58)

Cette HE a montré un effet significatif dans les nausées et vomissements post-opératoires. Une étude menée en 2013 montre une diminution du nombre d'épisodes de vomissements

et de l'intensité des nausées dans les 24 heures qui suivent la chimiothérapie suite à l'ingestion toutes les 4 heures de capsules contenant des HE de *Mentha spicata* et *Mentha piperita*.(59)

Son utilisation est à éviter chez les enfants de moins de 8 ans, les femmes enceintes et les patients épileptiques ou asthmatiques. Elle est contre-indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires ou inflammation de la vésicule biliaire et de problèmes hépatiques. Des précautions sont à prendre chez les patients présentant une hernie hiatale, des calculs biliaires ou des reflux gastro-œsophagiens.(57,58) Elle est déconseillée en inhalation chez les enfants de moins de 12 ans.

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

Des réactions allergiques sont possibles, notamment dues à la présence de menthol. L'inhalation de doses trop importantes peut entraîner des nausées, des tremblements musculaires, des troubles cardiaques à type de bradycardie et des troubles nerveux tels que l'ataxie. La dose létale par voie orale est de 50 gouttes en une prise. (58)

Elle peut être utilisée par voie orale à raison d'une goutte sur un support neutre, à renouveler 30 minutes plus tard si besoin. On peut y associer l'HE de gingembre en quantités égales, cependant elle n'a pas montré de bénéfice dans la prise en charge des NVCI.(60)

L'HE de citron est photosensibilisante, elle ne doit donc pas être utilisée si le patient est traité par de la radiothérapie.(45)

2.3.2.4 Homéopathie

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

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

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

La posologie est de 2 granules 3 fois par jour, 2 granules supplémentaires seront administrées au moment du coucher pour *Arsenicum album*.(61)

Dans *Cancer et Homéopathie*, Bagot propose également la souche *Okoubaka Aubrevillei* 4CH à la posologie de 3 granules 3 fois par jour le jour et le lendemain de chaque traitement. Cette souche est indiquée quand les nausées sont aggravées au réveil après le repas et à la pensée de la nourriture, quand les vomissements ne soulagent pas et épuisent.(62)

2.4 Schémas de prémédication antiémétique(1)(6)

2.4.1 Chimiothérapie très faiblement émétisante

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

2.4.2 Chimiothérapie faiblement émétisante

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

2.4.3 Chimiothérapie modérément émétisante

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

2.4.4 Chimiothérapie fortement émétisante

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

2.5 Facteurs de risque

Le Réseau de soin en oncologie de Lorraine a établi un score de risque émétisant personnel (Tableau 6) prenant en compte les facteurs de risque et protecteurs vis-à-vis des NVCI.

Tableau 6 : Score de risque émétisant personnel

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

Si le score du patient est supérieur à 8, il faudra alors passer au niveau supérieur de prémédication antiémétique.(23)

L'alcool serait un facteur protecteur si la consommation est supérieure à 30g par jour.(10)

3 Patients & Méthodes

3.1 Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer, dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers, la présence ou non de nausées et vomissements chimio-induits et de les grader, s'ils sont présents, selon le CTCAE(11).

L'objectif secondaire est de déterminer s'il existe une corrélation entre la conformité des prescriptions d'antiémétiques aux recommandations officielles de l'AFSOS(7) et de la MASCC(6) et l'apparition de NVCI avant, pendant et après la chimiothérapie.

3.2 Population étudiée

Les patients interrogés ont été ceux présents dans le service des maladies du sang pendant les 6 semaines de l'étude, du 10 novembre au 19 décembre 2014.

Un calendrier a été établi afin d'interroger les patients présents dans les trois unités :

Semaine 46, du 10 au 14 novembre 2014	Unité stérile
Semaines 47 et 48, du 17 au 28 novembre 2014	Unité conventionnelle
Semaines 49 et 50, du 1 ^{er} au 12 décembre 2014	Hôpital de jour
Semaine 21, du 15 au 19 décembre 2014	Unité stérile

Les patients ne souhaitant pas participer à l'étude ont été exclus.

3.3 Recueil de données

Le recueil de données a été effectué à partir des dossiers papier des patients et à l'aide d'un questionnaire (Annexe 1). Dans un premier temps, il s'agissait de recueillir un maximum d'informations sur les données démographiques avec le dossier patient, puis d'aller voir le patient afin de compléter le questionnaire. Chaque entretien durait entre 5 et 10 minutes. Les réponses ont été retranscrites sur un support informatique afin de pouvoir les analyser.

Les données recueillies sont liées aux facteurs prédictifs (âge, sexe, alcool-tabagisme, antécédents de mal des transports, de nausées gravidiques, de cancer autre), à la pathologie, au traitement, la prophylaxie antiémétique, et la présence de nausées et vomissements avant, pendant et après la chimiothérapie.

3.4 Analyse de données

Les données sont recueillies, rendues anonymes et codées dans le logiciel Excel. Les données ont été analysées grâce au logiciel Excel et au site internet BiostaTGV(63).

4 Résultats

4.1 Description de la population étudiée

Tous les patients ont accepté de répondre au questionnaire. Sur 100 patients, 58 étaient des hommes et 42 des femmes ; 92 patients ne consommaient pas d'alcool de façon régulière et 84 ne fumaient pas ; 73 avaient plus de 50 ans.

Les patients interrogés avaient principalement un Lymphome Non Hodgkinien (50%). Les autres pathologies retrouvées, par ordre de fréquence, sont la Leucémie Aiguë Myéloïde (12%) et le Myélome (12%), la maladie de Hodgkin (8%) et la Leucémie Lymphoïde Aigue (8%), la Leucémie Lymphoïde Chronique (6%), et les Syndromes MyéloDysplasiques (4%).

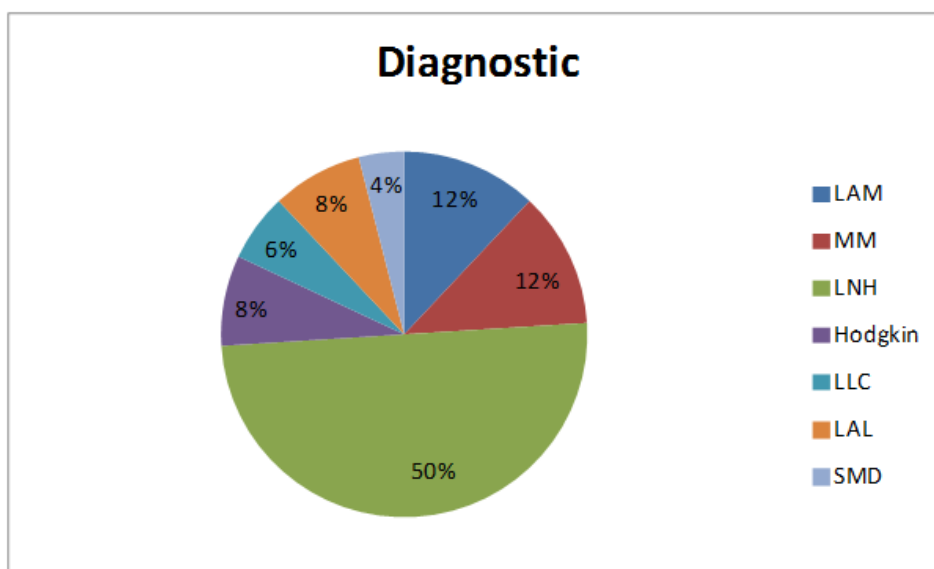


Diagramme n°1 : Répartition des patients selon le diagnostic de la pathologie

Les patients interrogés étaient en hôpital de jour (HDJ) pour 46%, en unité conventionnelle pour 36% et 18% étaient dans l'unité protégée.

La majorité des protocoles utilisés étaient classés moyennement émettant (71%), 18% étaient hautement émettant, 9% très faiblement et seulement 1% était faiblement émettant. Un protocole n'a pas été classé car il s'agissait d'une molécule en essai clinique.

Parmi les patients prenant leur traitement antiémétique à domicile, 47% se disaient observant. Cette donnée s'applique principalement aux patients qui se trouvent en hôpital de jour et en unité conventionnelle et elle ne s'applique pas aux patients de l'unité stérile car ils

prennent les médicaments que leur donnent chaque jour les médecins, en fonction de leur état nauséeux.

4.2 Description des nausées et vomissements

Dans un premier temps, nous avons voulu voir quelle était l'incidence des nausées et vomissements de façon générale : 50% des patients interrogés n'ont jamais eu de NVCI. Les [tableaux 7 et 8] donnent la répartition des nausées et vomissements selon leur grade chez les patients interrogés.

Tableau 7 : Nombre de patients ayant eu des nausées lors de leur dernière cure de chimiothérapie

	Nausées anticipées	Nausées aiguës	Nausées retardées
Absence	85	69	63
Grade 1	1	13	9
Grade 2	2	16	18
Grade 3	-	2	7

Tableau 8 : Nombre de patients ayant eu des vomissements lors de leur dernière cure de chimiothérapie

	Vomissements anticipés	Vomissements aigus	Vomissements retardés
Absence	87	82	88
Grade 1	1	12	7
Grade 2	-	4	1
Grade 3	-	2	1

Dans un second temps, nous avons regardé la graduation des nausées et des vomissements selon le niveau émettant de la chimiothérapie reçue par le patient. Les [tableaux 9, 10 et 11] nous montrent que la répartition est la même quel que soit le niveau émettant de protocole de chimiothérapie.

Tableau 9 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisantes

	Nausées anticipées	Nausées aiguës	Nausées retardées	Vomissements anticipés	Vomissements aigus	Vomissements retardés
Absence	9	8	8	9	10	10
Grade 1	-	1	-	-	-	-
Grade 2	-	1	1	-	-	-
Grade 3	-	-	1	-	-	-

Ce tableau montre que très peu de patients ont eu des nausées et qu'aucun n'a eu de vomissement après avoir reçu une chimiothérapie faiblement émétisante comme par exemple :

- Rituximab
- VTD : Velcade, Thalidomide, Dexaméthasone

Tableau 10 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie moyennement émétisante

	Nausées anticipées	Nausées aiguës	Nausées retardées	Vomissements anticipés	Vomissements aigus	Vomissements retardés
Absence	62	50	48	62	58	63
Grade 1	-	11	8	1	9	4
Grade 2	1	8	9	-	3	1
Grade 3	-	2	4	-	1	-

Le tableau 10 met en évidence une forte proportion de patient n'ayant pas eu de nausée et vomissement. On peut cependant en voir certains avec des nausées de grade élevé et un ayant eu des vomissements sévères en phase aiguë suite à une chimiothérapie moyennement émétisante telle que :

- CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

- R-MBVP : Rituximab, Méthotrexate, Carmustine, Etoposide, méthylprednisolone
- R-DHAX : Rituximab, Dexaméthasone, Aracytine, Oxaliplatine
- VCD : Vincristine, Cyclophosphamide, Dexaméthasone

Tableau 11 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie hautement émétisante

	Nausées anticipées	Nausées aigues	Nausées retardées	Vomissements anticipés	Vomissements aigus	Vomissements retardés
Absence	14	10	6	16	13	14
Grade 1	1	1	1	-	3	3
Grade 2	1	7	8	-	1	-
Grade 3	-	-	3	-	1	1

Les patients sous chimiothérapie hautement émétisante présentent, pour plus de la moitié, des nausées retardées à un stade important. En revanche, ils sont peu nombreux à avoir eu des vomissements. Parmi les chimiothérapies fortement émétisantes, on trouve :

- Busulfan, Cyclophosphamide
- Melphalan
- ABVD : Doxorubicine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine
- R-MPVA : Rituximab, Méthotrexate, Vincristine, Procarbazine, Cytarabine

4.3 Adhésion aux recommandations et présence de NVCI

Nous avons ensuite voulu voir si la présence de NVCI était influencée par l'adhésion des prescriptions d'antiémétiques aux recommandations officielle et par le niveau émétisant. Les résultats sont rassemblés dans le [tableau 12].

Tableau 12 : Nombre de patient ayant eu des NVCI en fonction du niveau émétisant et de la conformité des prémédications antiémétiques

Niveau émétisant		Faiblement			Moyennement			Hautement			total
Prémédication		Conforme	Sous-dosage	Surdosage	Conforme	Sous-dosage	Surdosage	Conforme	Sous-dosage	Surdosage	
Nausées	Oui	3	0	0	19	9	4	3	11	0	49
	Non	6	0	1	30	8	1	1	3	0	50
Vomissements	Oui	0	0	0	9	3	3	2	4	0	21
	Non	9	0	1	40	14	2	2	10	0	78

Les causes de surdosage (au moins un médicament en trop) et de sous-dosage (au moins un médicament en moins par rapport aux recommandations) ont été mises en avant.

Dans les cas de sous-dosage, on retrouve la non-prescription de corticoïdes lorsque ceux-ci ne sont pas intégrés dans le protocole de chimiothérapie. Lorsque les corticoïdes sont inclus dans le protocole antinéoplasique, il a été considéré que la prémédication antiémétique était conforme, si les autres médicaments concordaient. La seconde cause de sous-dosage est le manque d'administration d'Emend® avec une chimiothérapie fortement émétisante (12 cas sur 18).

La cause principale de surdosage est la prescription de Zophren® sur une durée plus longue que celle recommandée, celui devant être réservé à la phase aiguë de la chimiothérapie.

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

Le [tableau 13], analysé à l'aide du test de Fisher (p-value = 0,071) ne permet pas de montrer de lien entre la conformité d'une prescription et l'absence de NVCI :

Tableau 13 : Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations

	Nausées		Vomissements	
	Oui	Non	Oui	Non
Conforme	25	37	11	51
Surdosage	4	2	3	3
Sous-dosage	20	11	7	24

4.4 Lien entre les facteurs de risque et les NVCI

Nous avons également cherché à voir s'il y avait un lien entre les facteurs liés aux patients et la présence de NVCI. Les résultats sont présentés dans les [tableaux 14 à 20].

Tableau 14 : NVCI en fonction de l'âge

Age	Présence NVCI	Absence NVCI
≥ 50 ans	38	36
< 50 ans	12	14

► Khi-deux : p-value = 0,648 > 0,05

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

Tableau 15 : NVCI en fonction du sexe

Sexe	Présence NVCI	Absence NVCI
Femme	21	21
Homme	29	29

► Khi-deux : p-value = 1 > 0,05

Aucun sexe ne montre plus de susceptibilité aux NVCI.

Tableau 16 : NVCI en fonction de la consommation de tabac

Tabac	Présence NVCI	Absence NVCI
Oui	9	7
Non	41	43

► Khi-deux : p-value = 0,585 > 0,05

La consommation de tabac n'influence pas l'apparition de NVCI.

Tableau 17 : NVCI en fonction de la consommation d'alcool

Alcool	Présence NVCI	Absence NVCI
Oui	2	6
Non	48	44

► Fisher : p-value = 0,269 > 0,05

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

Tableau 18 : NVCI en fonction de la susceptibilité aux maux de transport

Mal des transports	Présence NVCI	Absence NVCI
Oui	9	6
Non	41	44

► Khi-deux : p-value = 0,401 > 0,05

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

Tableau 19 : NVCI en fonction de la présence de nausées gravidiques

Nausées gravidiques	Présence NVCI	Absence NVCI
Oui	11	9
Non	5	7

► Khi-deux : p-value = 0,465 > 0,05

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

Tableau 20 : NVCI en fonction des antécédents de cancers

Antécédent cancer autre	Présence NVCI	Absence NVCI
Oui	4	7
Non	46	43

► Khi-deux : $p\text{-value} = 0,525 > 0,05$

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

Les tests du Khi-deux et de Fisher effectués n'ont pas permis de mettre en évidence un lien entre ces différents facteurs patient et la présence de nausées et vomissements.

En dernier lieu, il a été demandé aux patients d'évaluer de manière globale leur prise en charge concernant les nausées et les vomissements sur une échelle de 1 à 10 : la médiane se situe à 8,5.

5 Discussion

L'objectif premier de cette étude était de voir l'incidence des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers. D'après les résultats obtenus, le pourcentage de vomissement correspond à ce que l'on peut trouver dans la littérature. Cependant, les nausées semblent plus présentes : peut-être parce qu'il s'agit d'un symptôme subjectif qu'il est difficile d'évaluer. Ou bien parce que certains patients étaient interrogés plusieurs semaines après leur dernière cure de chimiothérapie, et que cela a pu entraîner un biais car ils ne se rappelaient pas de façon précise ce qu'ils avaient pu ressentir. Il aurait fallu que chaque patient soit interrogé une semaine après la fin de la chimiothérapie.

Le second objectif était de voir si les prescriptions suivaient les recommandations officielles et si cela avait une influence sur l'apparition de NVCI. Cette étude a permis de mettre en avant que les prescriptions d'antiémétiques dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers ne correspondaient pas toujours à ce qui est recommandé par la MASCC et l'ESMO. Elles peuvent être améliorées, notamment par une prescription plus importante d'Emend® lors de chimiothérapies fortement émétisantes. On a pu se rendre compte, au contraire, que les prescriptions de Zophren® pouvaient être moins longues, sans pour autant augmenter l'apparition de NVCI, d'après les recommandations officielles. Les résultats obtenus sont comparables à ceux d'une étude réalisée en Auvergne entre novembre 2013 et

janvier 2014 : l'Emend® était sous-prescrit pour les chimiothérapies hautement émétisantes et le Zophren® était administré en phase retardée. (64)

Pour aider à une amélioration de ces prescriptions, une plaquette a été réalisée et remise aux médecins et internes du service. (Annexe 2) Il serait intéressant de refaire une étude similaire dans quelques mois pour suivre l'évolution des prescriptions et l'impact de cette première étude.

Les récentes publications montrent un intérêt à prendre en compte les caractéristiques du patient lors de la prescription d'antiémétiques, ce que notre étude ne met pas en avant : d'après nos résultats, aucun des facteurs présenté dans la littérature ne semble avoir d'influence sur la survenue des NVCI. Cependant, Jandard montre par ses résultats qu'une prescription importante d'antiémétique à la suite d'une consultation pharmaceutique permet d'obtenir un pourcentage plus important de patients ne vomissant pas.(65) Il est donc important de s'intéresser au patient et non pas seulement au protocole de chimiothérapie. L'utilisation du score de risque émétisant établi par le réseau de soin en oncologie de Lorraine semble donc importante afin de limiter au maximum la survenue de NVCI.

Le questionnaire utilisé pour interroger les patients a été créé pour cette étude, validé par les médecins et les statisticiens : il permet de mesurer les paramètres recherchés. Afin de voir l'impact des NVCI sur la vie des patients et sur leurs activités quotidiennes, nous aurions pu utiliser un questionnaire reconnu tel que le Functional Living Index Emesis. Lors de la prochaine étude comparative, il sera judicieux de garder le même questionnaire afin de ne pas entraîner de biais dans les résultats.

6 Lien avec le pharmacien de ville

6.1 Rôles du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine a un rôle de conseil auprès des patients. Il doit être présent pour rappeler les conditions de prise des différents médicaments prescrits, s'assurer que le patient est observant afin de limiter la survenue des NVCI, savoir mettre en évidence une perte de poids ou une déshydratation et proposer des solutions pratiques pour y pallier. (66)

Le pharmacien doit également être un soutien pour le patient, il faut que ce dernier puisse sentir qu'il est là pour l'aider si besoin, notamment pour gérer les effets indésirables des médicaments. Le pharmacien mettra en jeu sa totale responsabilité en cas de délivrance de médicaments sans ordonnance.(67)

Le patient se confie parfois plus à son pharmacien qu'au médecin, qui doit donc veiller à ce que le patient n'arrête pas son traitement au profit d'une médecine alternative. Il peut le conseiller sur des méthodes complémentaires pour pallier aux effets indésirables de ses traitements et l'encourager à en parler avec son médecin.

6.2 Conseils à dispenser aux patients

Les premiers conseils que le pharmacien d'officine peut dispenser sont les règles hygiéno-diététiques à suivre pour éviter les nausées ou les limiter lorsqu'elles sont présentes (7,33,55,66):

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

Il faut également rappeler au patient l'importance de conserver une alimentation suffisante afin d'éviter une déshydratation et une perte trop importante de poids mais aussi parce qu'avec l'estomac rempli il y a moins de risques de vomir.

L'important est que le patient continue de prendre du plaisir en mangeant.

6.3 Et pour la suite ?

Le pharmacien de ville doit avoir à sa disposition des outils afin d'aider au mieux ses patients et compléter le médecin car les traitements se font le plus souvent en ambulatoire : le pharmacien est alors le professionnel le plus accessible.

Pour cela, nous avons créé, dans le cadre du concours de l'Université numérique francophone des sciences de la santé et du sport (UNF3S), un support de formation initiale et un de formation continue pour les professionnels de santé, mais également un document pour les patients (Annexe 3). Ces documents sont disponibles à l'adresse suivante : https://mega.nz/#!HIFQQKD!K_IE8nMokHhAZ545b5rU1n_rbFlpVbczxBJUdMp4Vek. L'objectif de ce projet était de former les professionnels de santé de façon ludique et de leur apporter les bases nécessaires pour aider au mieux les patients. La partie réservée aux professionnels de santé comporte une partie théorique et des cas pratiques pour une mise en application immédiate. La partie destinée aux étudiants en formation a été rédigée sous forme de texte scénarisé. L'avantage de ce projet est que chacun peut obtenir des informations selon ses connaissances et son rôle (patient ou professionnel). L'inconvénient majeur est qu'il n'est pas accessible de façon aisée par le grand public : il serait intéressant de le diffuser largement afin que le plus grand nombre y ait accès et que leurs connaissances soient actualisées.

De plus, la plaquette réalisée pour le service des maladies du sang du CHU d'Angers (Annexe 2) peut être adaptée pour contenir le maximum de molécules antinéoplasiques et ainsi être utilisable pour tous les types de cancers et de chimiothérapies. (Annexe 4) Le patient n'aurait alors qu'à donner à son pharmacien le protocole de chimiothérapie pour que ce dernier vérifie si la prescription d'antiémétique concorde, et éventuellement lui propose des méthodes complémentaires telles que l'homéopathie ou la phytothérapie, si besoin. L'avantage de cet outil est qu'il est simple à utiliser et qu'il complète les autres outils dont dispose le pharmacien, et notamment le suivant.

La création du dossier médical partagé (DMP) serait également une aide précieuse dans la prise en charge des patients. C'est un dossier médical numérique créé pour assurer la « prévention, qualité, continuité et prise en charge coordonnée des soins des patients ». Il contient notamment « les données relatives à la dispensation des médicaments, issues du dossier pharmaceutique ».(68) Le pharmacien d'officine aurait ainsi accès au protocole de chimiothérapie du patient ainsi qu'à tous les médicaments administrés lors d'une hospitalisation, et le médecin hospitalier pourrait voir quels sont les compléments de traitements donnés par le pharmacien de ville. Ce DMP doit être créé avec l'accord du patient. Il ne peut être accessible que grâce à une carte de professionnel de santé (CPS). (69) Alors que son utilisation serait utile pour la communication interprofessionnelle, il n'est pas encore très répandu.

Cependant, des sites internet et des applications pour smartphones accessibles à tout pharmacien sont déjà disponibles et contiennent les informations nécessaires : on trouve notamment « hematobook » et « oncobook ». Ces applications ne sont utilisables que par les professionnels de santé et contiennent des éléments d'information fiables. Elles sont créées par des médecins et pharmaciens. « Hematobook » contient les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le cadre du traitement des cancers du sang. Elle permet donc de retrouver les molécules utilisées et ainsi de trouver leur niveau émettant en utilisant par exemple la plaquette de l'Annexe 4. Il n'est toutefois pas forcément évident d'utiliser son smartphone lors de la délivrance des médicaments.

Comme nous avons pu le constater lors de notre étude, les patients oublient parfois l'intensité des nausées et vomissements qu'ils peuvent avoir d'une cure à l'autre. Afin d'aider le prescripteur à adapter le traitement selon les effets indésirables présents lors de la cure précédente, il faudrait inciter le patient à recenser les épisodes de NVCI qu'il a, soit à l'aide d'un carnet, soit à l'aide d'une application smartphone telle que « Outil anti-émétique de la MASCC » ou « iChemoDiary ». L'avantage c'est que cela montre que le personnel soignant est ouvert à la technologie et à la modernité. La première application interroge le patient uniquement sur les nausées et vomissements alors que la seconde interroge également sur d'autres effets indésirables tels que la fatigue, la douleur, l'humeur... L'application élaborée par la MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) permet de renseigner le personnel soignant sur les différentes phases (aiguë et retardée). Cela prend en compte

l'aspect de graduation des nausées et des vomissements, mais aussi l'aspect cinétique de la chimiothérapie. Ces applications ont été créées par des professionnels de santé, qu'ils soient des docteurs ou des laboratoires pharmaceutiques.

L'important est d'orienter le patient vers des sources fiables, car il peut trouver beaucoup d'informations sur internet mais elles ne sont pas toujours de bonne qualité.

7 Conclusion

Aujourd'hui la prescription des antiémétiques dans le cadre d'une chimiothérapie est guidée par différents organismes reconnus. Cette étude a montré que la prise en charge pouvait être améliorée par un meilleur suivi de ces recommandations.

Ainsi, dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers, nous avons constaté que les prescriptions d'Emend® pouvaient être plus fréquentes et devaient devenir systématiques en cas de chimiothérapie fortement émétisante.

Concernant les prescriptions de Zophren®, elles devraient être de plus courte durée, pour se limiter à la phase aiguë de la chimiothérapie.

Pour cela, nous avons créé une plaquette qui a été remise aux médecins et internes en médecine du service des maladies du sang du CHU d'Angers. Elle comporte un rappel du niveau émétisant des molécules utilisées dans les protocoles de chimiothérapie, un tableau récapitulatif des prémédications antiémétiques et un rappel de posologie pour chaque molécule.

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

Le pharmacien d'officine, de par sa proximité, doit contribuer à la prise en charge des patients cancéreux et notamment des effets indésirables qu'ils présentent. Il doit pour cela tenir à jour ses connaissances sur le sujet et avoir à disposition des outils pour le faire. Afin d'y parvenir, il faudrait envisager un DPC (Développement Professionnel Continu) sur ce thème

ou la diffusion généralisée de la plaquette que nous avons créée et du projet UNF3S, ainsi qu'un article dans les revues destinées aux pharmaciens d'officine.

8 Bibliographie

1. Jordan K, Sippel C, Schmoll H-J. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *The Oncologist*. 2007 Sep 1;12(9):1143–50.
2. Mailliez A, Bonnetterre J. Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Feb 1;97(2):233–43.
3. Mazzotti E, Cappellini GC., Buconovo S. Treatment-related side effects and quality of life in cancer patients - Springer. *Support Care Cancer*. 2012;20:2553–7.
4. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:192–6.
5. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of Risk Factors Predicting Chemotherapy-Related Nausea and Vomiting: Results From a European Prospective Observational Study. *J Pain Symptom Manage*. 2014 May;47(5):839–848.e4.
6. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010 May 1;21(suppl 5):v232–43.
7. AFSOS. Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits [Internet]. Available from: http://www.afsos.org/IMG/pdf/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf
8. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol*. 2012 Aug 1;23(8):1986–92.
9. Hesketh PJ. Management of Nausea and Vomiting in Cancer and Cancer Treatment. Jones & Bartlett Learning; 2005. 280 p.
10. Grélot L, Bianchi AL. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. *Médecine Thérapeutique*. 2000 Jul 10;3(2):149–57.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2010 juin. Available from: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

12. Faure S. Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse. [Httpwwwem-Premiumcomdatarevues051537000047047010](http://www.em-premium.com/data/revues/051537000047047010) [Internet]. 2008 Jul 30 [cited 2015 Feb 26]; Available from: <http://www.em-premium.com/buadistant.univ-angers.fr/article/179599/resultatrecherche/36>
13. Nausea and vomiting (Latest modification: 22-Jan-2015): Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com/buadistant.univ-angers.fr/2443/mc/martindale/2009/670-a7-17-q.htm>
14. Pleuvry BJ. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care Med*. 2015 Sep;16(9):462–6.
15. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer (Paris)*. 2009 Oct;96(10):952–60.
16. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Quebec; 2012.
17. Anticipatory nausea and vomiting - Springer. [cited 2015 Jan 9]; Available from: <http://link.springer.com/buadistant.univ-angers.fr/article/10.1007/s00520-010-0980-0/fulltext.html>
18. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, Janelins M, Peoples AR, Roscoe JA, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:172–9.
19. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2482–2494.
20. Faure S. Sétrons. *Actual Pharm*. 2012 Avril;(515):57–60.
21. Les récepteurs centraux de la sérotonine [Internet]. [cited 2016 Sep 29]. Available from: http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/bitstream/handle/10608/2783/MS_1993_1_21.pdf?sequence=1
22. Papageorgiou N, Sanctuary H. Les voies de la sérotonine : un récepteur devient moins mystérieux [Internet]. *Sciences de base*. 2016 [cited 2016 Oct 24]. Available from: <http://actu.epfl.ch/news/les-voies-de-la-serotonine-un-recepteur-devient--2/>
23. Paul LPS, Gourio C, Galais MP, Chedru-Legros V. Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques : réalisation d'un arbre décisionnel et place de l'aprépitant (Emend®). *J Pharm Clin*. 2006 Apr 1;25(2):79–85.
24. Ondansetron: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com/buadistant.univ-angers.fr/2443/mc/martindale/2009/ms-10033-c.htm#m3149-y>

25. Granisetron: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/ms-3385-h.htm#m3385-h>
26. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Granisétron [Internet]. Agence NAtionale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64912071&typedoc=R&ref=R0168671.htm>
27. Palonosetron Hydrochloride: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/3205-v.htm>
28. Diemunsch P, Collange O, Noll E. Actualités dans les traitements antiémétiques. Prat En Anesth Réanimation. 2010 Sep;14(4):232–5.
29. Jacquemin D, Broucker D de. Manuel de soins palliatifs - 4e édition: Clinique, psychologie, éthique. Dunod; 2014. 1242 p.
30. Aprepitant: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/19781-s.htm>
31. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Emend [Internet]. 2008 [cited 2016 Apr 7]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133489/anx_133489_fr.pdf
32. Les nausées et vomissements chimio-induits - Le Moniteur des Pharmacies n° 2579 du 23/04/2005-Revues- Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2579/les-nausees-et-vomissements-chimio-induits.html>
33. Etienne-Selloum N, Faure S. Antiémétiques dopaminergiques. In: Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Elsevier-Masson. Issy-les-Moulineaux; 2015. p. 418–22.
34. Domperidone: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/ms-6544-h.htm#m6544-h>
35. Metoclopramide: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/ms-11464-n.htm>

36. Metoclopramide: Clarke's Analysis of Drugs and Poisons [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/clarke/current/c-d1e744425.htm>
37. Harousseau J-L, Zittoun R, Bonnetterre J, Hedouin M, Ouvry J. Amélioration du contrôle des nausées et vomissements lors d'une chimiothérapie modérément émétisante, par l'association ondansétron méthylprednisolone et lorazépam, chez des patients en échec d'une association antiémétique antérieure. *Bull Cancer (Paris)*. 2000 Jul 19;87(6):491–7.
38. Lorazepam: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Jul 12]. Available from: https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/current/7060-y.htm?q=lorazepam&t=search&ss=text&tot=218&p=1#_hit
39. Marinol [Internet]. [cited 2016 Nov 8]. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>
40. Fonte C, Fatigoni S, Roila F. A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy-induced nausea and vomiting and in palliative care patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Aug;95(2):214–21.
41. Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:131.
42. Navari RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:180–6.
43. BÜTTNER MT. Haloperidol dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements : une revue systématique des essais randomisés et contrôlés. Genève; 2004.
44. Dilhuydy J-M. L'attrait pour les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : une réalité que les médecins ne peuvent ni ignorer, ni réfuter. *Bull Cancer (Paris)*. 2003 Jul 1;90(7):623–8.
45. Philibert C, Hoegy D, Philippe M, Marec-Bérard P, Bleyzac N. Évaluation du recours aux médecines alternatives et complémentaires orales dans un service d'onco-hématologie pédiatrique. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Oct;102(10):854–62.
46. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer (Paris)*. 2007 May 1;94(5):483–8.
47. Streitberger K, Ezzo J, Schneider A. Acupuncture for nausea and vomiting: An update of clinical and experimental studies. *Auton Neurosci*. 2006 Oct 30;129(1–2):107–17.
48. AFSOS. L'acupuncture en onco-hématologie [Internet]. 2014 Dec 12 [cited 2016 Jul 27]. Available from: http://www.afsos.org/IMG/pdf/Acupuncture_AFSOS_VF_12_DEC.pdf

49. McKeon C, Smith C, Hardy J, Chang E. Acupuncture and Acupressure for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *Aust J Acupunct Chin Med*. 2013;8:2–27.
50. Lee J, Dodd M, Dibble S, Abrams D. Review of Acupressure Studies for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Control. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Nov;36(5):529–44.
51. Ezzo J, Richardson M-A, Vickers A. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Libr* [Internet]. 2006 [cited 2016 Aug 25]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1002/14651858.CD002285.pub2/abstract>
52. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma [Internet]. 2012 [cited 2016 Feb 25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/06/WC500128142.pdf
53. Marx W, McCarthy AL, Ried K, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Apr 9;14(1):134.
54. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium [Internet]. 2007 [cited 2016 Aug 25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059393.pdf
55. Derbré S, Leclerc M-V. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapies complémentaires et alternatives. *Actual Pharm*. 2014 Mar;53(534):47–52.
56. European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum [Internet]. 2007 [cited 2016 Aug 25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059313.pdf
57. Shah PP, Mello PMD. A review of medicinal uses and pharmacological effects of *Mentha piperita*. *Nat Prod Rad*. 2004;3(4):214–221.
58. Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Menthe poivrée. *Actual Pharm*. 2016 Sep;55(558):57–9.
59. Tayarani-Najarian Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh MK. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha x piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *ecancermedicallscience*. 2013;7:290.
60. Lua PL, Salihah N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complement Ther Med*. 2015 Jun;23(3):396–404.

61. Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Oncologie. In: Phytothérapie et aromathérapie : conseils et associations possibles. Le moniteur des pharmacies; 2016. p. 178.
62. Bagot J-L. Cancer et homéopathie. Rester En Forme Mieux Support Trait Narayana [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 25]; Available from: http://www.narayana-verlag.de/homoeopathie/pdf/Cancer-et-homeopathie-Jean-Lionel-Bagot.20714_Extrait.pdf
63. INSERM, Université Pierre et Marie Curie. BiostaTGV [Internet]. [cited 2015 Sep 10]. Available from: <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>
64. Audit régional sur l'utilisation des anti-émétiques chez des patients atteints de cancer [Internet]. [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://www.cnrc2015.fr/files/118/comm2015/01/rk-bahadoor-mohun-20151001-1130-amphi.pdf>
65. Jandard V, Guillaudin M, Bédrossian S, Breton D, Camus G, Paillet M, et al. Résultats et enseignements d'une stratégie innovante de prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. Bull Cancer (Paris). 2013 Sep;100(9):799–810.
66. Battu C. L'accompagnement nutritionnel d'un adulte présentant des nausées et des vomissements chimio-induits. Actual Pharm. 2014 Oct;53(539):53–6.
67. Poirot C. L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien. Lorraine; 2014.
68. Décret n° 2016-914 du 4 juillet 2016 relatif au dossier médical partagé. 2016-914 juillet, 2016.
69. En savoir plus sur le DMP - Le DMP au service des patients et des professionnels de santé - DMP [Internet]. [cited 2016 Nov 8]. Available from: <http://www.dmp.gouv.fr/structure-de-soins/en-savoir-plus-sur-le-dmp/le-dmp-au-service-des-patients-et-des-ps>

Annexe 1 : Questionnaire réalisé et utilisé pour l'étude

Questionnaire patient et recueil de données

Données démographiques

Numéro : Age : Sexe :

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

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

Antécédent de mal des transports : ☐ oui ☐ non

Antécédent de nausées gravidiques : ☐ oui ☐ non

Antécédent de cancer autre : ☐ oui ☐ non

Pathologie et thérapeutique

Diagnostic :

☐ LAM ☐ LMC ☐ MM ☐ LNH ☐ Hodgkin ☐ LLC
 ☐ LAL ☐ SMD autre: _____

Nombre de poussées :

Date du dg de la dernière poussée :

Comorbidités :

Protocole de chimiothérapie :

Niveau émettant :

Nombre de cures déjà reçues : Dates :

Prémédication antiémétique lors de la cure précédente (type et doses) – **Phase aiguë**:

- Anxiolytiques :
- Stéroïdes :
- Sétrons :
- Neuroleptiques :
- Anti NK1 :
- HE menthe poivrée
- Traitements d'automédication (acupuncture, hypnose) :

Antiémétiques de la **phase retardée** :

- Anxiolytiques :
- Stéroïdes :
- Sétrons :
- Neuroleptiques :
- Anti NK1 :
- HE menthe poivrée
- Traitements d'automédication (acupuncture, hypnose) :

Observance : ☐ oui ☐ non

Conforme aux guidelines : ☐ oui

☐ absence de traitement

☐ sous-dosé (manque un médicament)

☐ surdosé (un médicament en trop)

☐ sous-dosage d'un médicament:

☐ surdosage d'un médicament:

Date du recueil de données :

Nausées et vomissements

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

- Lors de cette même cure, avez-vous eu des vomissements ? ☐ oui ☐ non

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

○ Etait-ce une perte d'appétit sans modification de vos habitudes alimentaires ?
☐ oui ☐ non

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

○ Avez-vous moins mangé, ce qui a entraîné une perte importante de poids ?
☐ oui ☐ non nombre de kg perdus :

- Avez-vous vomi sur cette même période ? ☐ oui ☐ non

○ Combien de fois en 24h ? _____ grade :

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

○ Etait-ce une perte d'appétit sans modification de vos habitudes alimentaires ?
☐ oui ☐ non

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

○ Avez-vous moins mangé, ce qui a entraîné une perte importante de poids ?
☐ oui ☐ non nombre de kg perdus :

- Avez-vous vomi sur cette même période ? ☐ oui ☐ non
 - Combien de fois en 24h ? _____ grade :

- Entre le 2^e et le 5^e jour après la chimiothérapie, avez-vous eu des nausées ?
 - ☐ oui ☐ non
 - Etait-ce une perte d'appétit sans modification de vos habitudes alimentaires ?
 - ☐ oui ☐ non
 - Avez-vous diminué vos apports alimentaires sans perdre de poids ?
 - ☐ oui ☐ non
 - Avez-vous moins mangé, ce qui a entraîné une perte importante de poids ?
 - ☐ oui ☐ non nombre de kg perdus :

- Avez-vous vomi entre le 2^e et le 5^e jour après la chimiothérapie ? ☐ oui ☐ non
 - Combien de fois en 24h ? _____ grade :

- Sur une échelle de 1 à 10, à combien évaluez-vous la prise en charge des nausées et vomissements ?

Annexe 2 : Plaqueette remise aux médecins et internes

Niveaux émétisants

Faible	Moyen	Fort
Anticorps mono-clonaux Asparaginase Bléomycine Busulfan < 4 mg/j Chlorambucil Cladribine Cytarabine < 100 mg/m ² Décitabine Etoposide i.v. Fludarabine i.v. Hydroxyurée Inhibiteurs TK(sauf imatinib) Méthotrexate < 50 mg/m ² Nélarabine Pegaspargase Peginterféron Pentostatine Thalidomide Thioguanine Vinblastine Vincristine Vinorelbine i.v.	Amsacrine Azacitidine Bendamustine Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m ² Cisplatine < 70 mg/m ² Cyclophosphamide < 1,5 g/m ² Cyclophosphamide per os Cytarabine > 500 mg/m ² Daunorubicine Doxorubicine Idarubicine i.v. et per os Ifosfamide Imatinib Lomustine Melphalan i.v. ≥ 50 mg/m ² Méthotrexate 250-1000 mg/m ² Oxaliplatine ≥ 75 mg/m ² Pentostatine Témzolomide Trétinoïne Trioxyde d'arsenic	Carmustine ≥ 250 mg/m ² Cisplatine ≥ 70 mg/m ² Cyclophosphamide ≥ 1,5 g/m ² Dacarbazine Melphalan haute dose Procarbazine

Niveau émétisant	Phase anticipée	Phase aiguë	Phase retardée
Faiblement	Anxiolytique si NVCI anticipés lors de la chimiothérapie précédente	Primpéran® si besoin	
Moyennement		Zophren®	Primpéran® si besoin
Fortement		Zophren® + Emend® jusqu'à J+2	Primpéran® si besoin

	J1	J2	J3
Emend®	125mg 1h avant la chimiothérapie	80mg	80mg
Zophren®	8 à 24 mg 2h avant la chimiothérapie	8mg toutes les 12h	
Primpéran®	1 comprimé 3 fois par jour 30 minutes avant les repas		
Anxiolytiques	Alprazolam : 0,5 mg Lorazepam : 1mg		

**PRISE EN CHARGE DES NAUSÉES
ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS**

DÉFINITION

Nausée : Malaise générale, avec une envie de vomir, des crampes épigastriques et un dégoût de l'alimentation

Vomissement : Rejet actif par la bouche du contenu gastro-intestinal, résultant d'un effort pénible associant des contractions abdominales, du diaphragme et des spasmes digestifs

FACTEURS DE RISQUES

- Age > 50 ans
- Sexe : féminin
- Les antécédents de nausées et vomissement : lors de grossesses, de chimiothérapies, d'anesthésie générale, de mal des transports
- L'anxiété et la dépression
- Risque intrinsèque émettant des molécules du protocole de chimiothérapie
- Traitement concomitant par radiothérapie
- Troubles vestibulaires





TRAITEMENT DE SECOURS SOUS PRESCRIPTION MÉDICALE

- Métoclopramide (Primpéran®) à la posologie de 10mg, 1 à 3 fois par jour si nausées ou vomissements, avec un intervalle minimum de 6 heures entre les prises.
- Métopimazine (Vogalène®) à la posologie de 15mg, 1 à 2 fois par jour pour la forme gélule, à la posologie de 7.5mg, 2 à 4 fois par jour pour la forme comprimé lyoc, à la posologie de 5mg, 3 à 6 fois par jour pour la forme suppositoire sécable.
- Dompéridone (Motilium®), à la posologie de 10mg, 1 à 3 fois par jour, avant le repas, durée maximale de traitement d'une semaine.



RÈGLE HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUE

Un espacement des repas par rapport aux séances de traitements



En cas de perte d'appétit :

- Favoriser l'hydratation 
- Alimentation nocturne parfois mieux tolérée 
- Encourager l'enrichissement de l'alimentation : beurre, sauce, jus, crème, ... 
- Privilégier les aliments à haute densité calorique 







Le jour avant une cure :

- Fractionner les prises alimentaires : repas léger sans aliments frais, gras ou épicés 
- Éviter la consommation d'aliments nouveaux : risque d'avulsion ultérieure 

Pendant la cure :


- Prévoir des bonbons acidulés ou mentholés à sucer 
- Boissons fraîches à base de Cola dégazé ou de thé glacé 

Après la cure :

- Repas fréquents peu abondants selon envie 
- Environnement reposant et favorable : en famille dans le calme sans odeur forte 
- Manger lentement et mâcher soigneusement 
- Hydratation abondante 
- Limiter les odeurs à la cuisson 
- Maintenir une position assise 30 minutes après le repas 

Si vomissement : se réhydrater à l'aide d'eau, de boissons fraîches, de boissons à base de cola, de bouillons salés, ...

Auteurs : Wayne-Corentin Lambert, Marion Coursier, Olivier Duval - Université d'ANGERS et CHU d'ANGERS
 Année 2016 - Produit dans le cadre du concours étudiant de l'UNF3S
 Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour plus d'information



Annexe 4 : Fiche à destination des pharmaciens d'officine

POTENTIEL HAUTEMENT ÉMÉTISANT GROUPE I : fréquence vomissements > 90%		POTENTIEL MOYENNEMENT ÉMÉTISANT GROUPE II : fréquence vomissements 30 à 90%	
Altrétamine Carmustine > 250 mg/m ² Cisplatine > 50 mg/m ² Cyclophosphamide > 1,5 g/m ² Dacarbazine Méchloréthamine Melphalan haute dose Pertuzumab Procarbazine Streptozocine Trabectedine	Aldesleukine > 12-15 MUB/m ² Amifostine Amsacrine Azacitidine Bendamustine Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m ² Cisplatine < 50 mg/m ² Cyclophosphamide < 1,5 g/m ² Cyclophosphamide per os	Cytarabine > 1 g/m ² Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Étoposide per os Fotemustine Idarubicine i.v. et per os Ifosfamide Imatinib Irinotécan	Lomustine Melphalan i.v. > 50 mg/m ² Méthotrexate 250-1 000 mg/m ² Mitoguanzone Oxaliplatine > 75 mg/m ² Pentostatine Raltitrexed Témozolomide Trétinoïne Trioxyde d'arsenic Vinorelbine per os
POTENTIEL ÉMÉTISANT FAIBLE GROUPE III : fréquence vomissements 10 à 30%		POTENTIEL ÉMÉTISANT TRÈS FAIBLE GROUPE IV : fréquence vomissements < 10%	
5-fluorouracile Aflibercept Amifostine ≤ 300mg/m ² Bexarotène Cabazitaxel Capécitabine Catumoxamab Cytarabine 100-200 mg/m ² Dasatinib Dexrazoxane Docétaxel Doxorubicine liposomale Eribuline Estramustine Etoposide Étoposide i.v. Etoposide Phosphate Floxuridine	Fludarabine per os Gemcitabine Ixabépilone Mercaptopurine Méthotrexate 50-250 mg/m ² Mitomycine C Mitoxantrone Nilotinib Paclitaxel Paclitaxel albumine Panitumumab Pemétréxed Pralatrexate Romidepsin Tamoxifène Temsirolimus Thiotépa Topotécan i.v. et per os Vindesine Vorinostat	Alemtuzumab Asparaginase Bévacicumab Bléomycine Bortézomib Brentuximab Busulfan Catumaxomab Cétuximab Chlorambucil Cladribine Cytarabine < 100 mg/m ² Décitabine Denileukin diftitox Erlotinib Fludarabine i.v. Gefitinib Gemtuzumab Hydroxyurée Ozogamycine Interféron alpha	Ipilimumab Lapatinib Lénalidomide Melphalan per os Méthotrexate < 50 mg/m ² Nélarabine Ofatumumab Panitumumab Pegaspargase Peginterféron Pentostatine Rituximab Sorafenib Sunitinib Thalidomide Thioguanine Trastuzumab Valrubicine Vinblastine Vincristine Vinflunine Vinorelbine i.v.

Niveau émétisant	Phase anticipée	Phase aiguë	Phase retardée
Faiblement	Anxiolytique si NVCI anticipés lors de la chimiothérapie précédente	Primpéran® si besoin	
Moyennement		Zophren®	Primpéran® si besoin
Fortement		Zophren® + Emend® jusqu'à J+2	Primpéran® si besoin

	J1	J2	J3
Emend®	125mg 1h avant la chimiothérapie	80mg	80mg
Zophren®	8 à 24 mg 2h avant la chimiothérapie	8mg toutes les 12h	
Primpéran®	1 comprimé 3 fois par jour 30 minutes avant les repas		
Anxiolytiques	Alprazolam : 0,5 mg Lorazepam : 1mg		

COURCIER Marion

Evaluation de la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers

RÉSUMÉ

Introduction : Les nausées et vomissements sont encore aujourd'hui des effets indésirables redoutés par les patients lors des chimiothérapies. Des recommandations officielles permettent d'encadrer leur prise en charge. **Objectifs** : L'objectif de cette étude est de faire un rappel sur les moyens de prévention et de traitement des nausées et vomissements chimio-induits et d'évaluer leur prise en charge dans le service des maladies du sang. **Résultats** : Après avoir interrogé 100 patients, nous avons mis en évidence que 50% des patients vomissaient et 49% avaient des nausées. Les prescriptions diffèrent des recommandations établies par les organismes de référence, cependant aucune différence significative n'a été mise en évidence dans la survenue des nausées et vomissements. Les facteurs de risque présentés dans la littérature ne semblent pas influencer sur l'apparition des nausées et vomissements d'après nos résultats. **Conclusion** : Nous avons établi une plaquette que nous avons remise aux médecins et internes afin de diminuer l'incidence des nausées et vomissements chimio-induits.

Mots-clés : Nausée, Vomissement, Chimiothérapie

Evaluation of the management of nausea and vomiting chemotherapy-induced in the unit of blood disease in CHU d'Angers

ABSTRACT

Introduction : Today, during chemotherapy, patients still do not desire, an even fear, side effects like nausea and vomiting. Some official recommendations allow to supervise the care. **Objectives** : This study aims at reminding people about the different ways to prevent and to treat nausea and vomiting induced by chemotherapy, and to assess their care in the blood disease unit. **Results** : We have asked 100 patients, and we highlighted that 50% of them had nausea and 49% suffered from vomiting. Instructions are different from the recommendations the body of reference has established. However, no significant difference has been evidenced in the appearance of nausea and vomiting. Following our results, the risk factors presented by the books do not seem to influence the appearance of these symptoms. **Conclusion** : We set up a brochure, and gave it to the doctors and interns in order to lower the negative impact of nausea and vomiting induced by chemotherapy.

Keywords : Nausea, Vomiting, Chemotherapy