

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Amar Telidji - Laghouat
Faculté de Médecine



Projet de fin d'Etudes de Doctorat en Médecine

L'INCIDENCE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS
(DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE de l'EPH DE KASR EL-HIRENE)

Présenté et soutenu publiquement le

Présenté par :

-Mohguen Yasser
-Zekaik Abderrahman
-Abi Achour Essadek Riad

Encadré par :

- Pr BENLAHRECH ZAKIA BATOUL

Membres de jury :

-Président : Dr.....
-Examinatrice: Dr.....

Année Universitaire

2023-2024

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Avant toute chose, Nous exprimons notre gratitude infinie à **ALLAH** pour nous avoir guidé et donné la force pour réaliser ce mémoire.

Nous tenons à exprimer nos sentiments et nos sincères remerciements à notre Encadrante :

Professeur Z.B BENLAHRECH, Doyenne de la faculté de médecine de LAGHOUAT, notre chere maitre qui a accepté de nous encadrer et a bien voulu diriger ce travail, On vous remercie pour votre aide, et patience, et pour votre disponibilité durant la réalisation de ce travail, et pouvoir eu la patience à répondre à nos questions, et que n'oublierions jamais vos qualités humaines et scientifiques ,On vous remercie aussi pour vos efforts dans cette faculté depuis sa création.

Un profond remerciement aux patients qui ont participé à la réalisation de cette étude, QU'ALLAH les bénisse.

On remercie également toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'oncologie médical de l'Eph de kaser El-Hirane qui ont pris le temps de nous aider dans notre étude.

*Nous tenons à remercier **Docteur** ,, d'avoir accepté de présider ce jury*

Nous adressons également nos remerciements à **Docteur** ,, d'avoir accepté aimablement d'examiner ce mémoire.

Dédicaces

DR ABI ACHOUR RIAD ESSADEK

À mes parents, mes sœurs et mon petit frère qui m'ont donné le don des rêves et la capacité de les réaliser.

À ces rares et belles amitiés qui changent nos vies pour toujours.

Pour Professeur Benlahrech Zakia El-Batoul, qui a vu le potentiel d'un étudiant tranquille et a attisé l'étincelle dans une flamme.

Pour Professeur Massinissa Ben Yagoub, ma gratitude pour tout ce que vous avez fait, que je n'oublierai jamais.

Pour mon guide, Dr Hammache Meriem, qui a vu en moi ce que je ne voyais pas en moi.

Pour Dr Rechak, merci de m'inspirer chaque jour.

« Au passé qui m'a façonné, au présent qui me nourrit, et au futur qui m'attend ».

DR ZEKAÏK ABDERRAHMAN

Je dédie humblement ce travail à **mes chers parents**, qui sont, grâce à Dieu, la pierre angulaire de mon succès. Je ne suis que le fruit de vos efforts et de vos sacrifices. Je resterai éternellement reconnaissant pour cette immense grâce jusqu'à mon dernier souffle. Je prie pour être digne de votre confiance.

À mes chers frères et sœurs, votre soutien m'a permis de me relever lorsque je voulais abandonner.

À mes chers amis, Khalil , Chihab , Zakaria ,vous avez illuminé ce voyage avec votre présence, en dissipant la solitude du chemin.

À mes chers voisins, Monsieur Zouareg Elhadj et Docteur Aouane, votre bienveillance restera gravée dans ma mémoire.

À mes compagnons de route Yasser, Thamer, Yassine, Abdou, Salah et Kamal, ensemble, nous avons surmonté les obstacles. Que le Tout-Puissant Allah guide chacun de vos pas.

À tous les patients qui ont participé à cette étude, Merci énormément votre coopération ne sera jamais oubliée, qu'Allah vous bénisse.

DR MOHGUEN YASSER

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu **ALLAH** , tout puissant, de m'avoir donné la force , la volonté et la patience pour réaliser ce travail .

Je dédie ce travail :

À mes très **chers parents**, votre courage, vos sacrifices ont été pour moi le meilleur soutien durant ce long parcours , rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que vous avez consenti . Merci d'avoir cru en moi !

À mes *chers frères , et ma chère sœur* pour votre présence et dévouement .

À notre encadrante de mémoire Pr Z.B Benlahrech pour votre confiance et votre aide ;

À mes chers camarades : Dr A.Zekaik et Dr A.Abi , pour votre soutien moral , patience et compréhension tout au long de ce travail et plus inshallah .

À l'hommage de ma chère grand mère , qui nous a quitté ce dernier mois , et qu'elle restera toujours dans mon cœur . qu' **ALLAH** l'accueille dans son vaste paradis !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS -----	01
DEDICACES -----	02
TABLE DES MATIERES -----	05
LISTE DES TABLEAUX -----	09
LISTE DES FIGURES -----	11
LISTE DES ABREVIATIONS -----	13
INTRODUCTION -----	15

PARTIE THEORIQUE

1. Généralités-----	17
1.1 Historique-----	17
2. Définition -----	18
2.1 Définition des nausées-----	18
2.2 Mécanismes des nausées-----	19
2.3 Définition des vomissements -----	19
2.4 Mécanismes des vomissements -----	19
3. Physiopathologie -----	20
3.1 Les afférences centrales-----	21
3.1.1 Zone Gâchette Chimiosensible-----	21
3.1.2 Le cortex cérébral et système limbique-----	21
3.1.3 Le systeme vestibulaire-----	22
3.2 Le centre du vomissement-----	22
4. Nausées et Vomissements chimio-induits -----	23
4.1 Les différents types des NVCI -----	23
4.1.1 NVCI Aigues -----	23
4.1.2 NVCI Retardés -----	24

4.1.3. NVCI Anticipatoires -----	25
4.1.4 NVCI Réfractaires -----	26
4.1.5 NVCI Non Maitrisés -----	26
4.2. Les facteurs influençant les NVCI -----	27
4.2.1 Facteurs liés au patient -----	27
4.2.2 Facteurs liés aux médicaments utilisés -----	31
5. Prévention et moyen thérapeutiques des NVCI -----	35
5.1 Agents Médicamenteux-----	35
5.1.1 Antagonistes des récepteurs 5-HT3-----	35
5.1.2 Corticostéroïdes-----	38
5.1.3 les antagonistes des récepteurs NK1-----	39
5.1.4 les antagonistes des récepteurs dopaminergiques-----	41
5.1.5 Les autres médicaments-----	43
5.2 Les agents non médicamenteux -----	44
5.2.1 Acupuncture-----	44
5.2.2 Phytothérapie-----	46
5.2.3 Homéopathie-----	46
5.2.4 Aromathérapie -----	47
Conseils hygiéno-diététiques-----	49
7 Schémas de prémédication antiémétique-----	49
8 Les complications et les conséquences des NVCI-----	51
8.1 Altération de la qualité de vie -----	51

ETUDE PRATIQUE

I. INTRODUCTION -----	56
II. OBJECTIFS-----	56
1-l'objectif principal-----	56
2-les objectifs secondaires-----	56
3-Population d'étude-----	56
III. MATERIEL ET METHODES-----	56
a. Type d'étude-----	56

b. Durée et lieu de l'étude-----	56
c. Les limites d'étude et difficultés-----	57
d. Sélections des patients-----	57
1. Critères d'inclusion-----	57
2. Critères d'exclusion-----	57
e. Méthode de recueil des données-----	57
f. Saisie et analyse des données-----	58
g. Considérations éthiques-----	58
IV. RESULTATS-----	59
A. Description de la population étudiée-----	59
1. Répartition selon le genre-----	59
2. Répartition selon l'âge-----	60
Répartition selon le diagnostic de la pathologie-----	61
Répartition selon le niveau émettant du protocole-----	62
4-Répartition des patients selon l'observance du traitement-----	63
B. Description des nausées et vomissements chimio-induits-----	64
1. Incidence des NVCI-----	64
2. Répartition des nausées et vomissements-----	66
3. Répartition des NVCI selon le niveau émettant des protocoles-----	67
3.1 Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émettante-----	68
3.2 Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émettante-----	70
3.3 Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émettante-----	73
C. Adhésion aux recommandations et présence de NVCI-----	76
D. Lien entre les facteurs de risque et les NVCI-----	81.
E. Evaluation de la prise en charge des NVCI-----	88
V. Discussion-----	89
Conclusion-----	94
Recommandations-----	95

RESUMES-----	95
-Résumé-----	95
-ملخص-----	96
-abstract-----	97
-Annexes-----	98
-Bibliographie-----	99

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 01 : Représente la latence et la durée d'apparition des NVCI aigus par les principaux agents cytotoxiques.

Tableau 02 : Score de risque émétisant personnel.

Tableau 03 : Score de risque émétique du MASCC

Tableau 04 : Facteurs pouvant occasionner de l'émèse, à l'exclusion de la chimiothérapie Adapté du NCCN.

Tableau 05 : Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par voie intraveineuse.

Tableau 06 : Doses recommandées pour les antagonistes des récepteurs 5-HT de la sérotonine.

Tableau 07 : Pharmacocinétique de l'Ondansétron et le Granisétron.

Tableau 08 : Doses recommandées pour les corticostéroïdes

Tableau 09 : Les interactions médicamenteuses de l'aprépitant.

Tableau 10 : Pharmacocinétique des anti-dopaminergiques.

Tableau 11 : Protocoles antiémétiques standards. NVCI : nausées et vomissements chimio-induites

Tableau 12 : Statut de performance d'après l'Index de performance de Karnofsky.

Tableau 13 : Classification DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS (NVCI) PAR LE NATIONAL CANCER INSTITUTE ET LA CTCAE

Tableau 14 : Nombre de patients ayant eu des nausées lors de leur dernière cure de chimiothérapie.

Tableau 15 : Nombre de patients ayant eu des vomissements lors de leur dernière cure de chimiothérapie.

Tableau 16 : Répartition des Nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisantes.

Tableau 17 : Répartition des Nausées vomissements chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisantes.

Tableau 18 : Répartition des nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante.

Tableau 19 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante.

Tableau 20 : Répartition des Nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante.

Tableau 21 : Répartition des Nausées et vomissements chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante.

Tableau 22 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure très faiblement et faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Tableau 23 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Moyennement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Tableau 24 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Hautement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Tableau 25 : Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations.

Tableau 26 : Représente le lien entre l'âge et les NVCI.

Tableau 27 : Représente le lien entre le genre et les NVCI.

Tableau 28 : Représente le lien entre le tabac et les NVCI.

Tableau 29 : Représente le lien entre l'alcool et les NVCI.

Tableau 30 : Représente le lien entre les ATCD de chimiothérapie et les NVCI.

Tableau 31 : Représente le lien entre les ATCD des nausées gravidiques et les NVCI.

Tableau 32 : Représente le lien entre les ATCD mal de transport et les NVCI.

LISTE DES FIGURES :

Figure 01 : Chronologie dans l'histoire de la chimiothérapie du cancer.

Figure 02 : Localisation des structures du réflexe émétique.

Figure 03 : La physiologie du réflexe émétique.

Figure 04 : Représente le décours temporel et la sévérité des trois types de NVCI.

Figure 05 : Représente la réponse conditionnée

Figure 06 : Ondansétron

Figure 07 : Granisétron.

Figure 08 : Palonosétron

Figure 09 : Aprépitant.

Figure 10 : Acupuncture p6 (Pericardium 6)

Figure 11 : Répartition selon le genre

Figure 12 : Répartition selon les tranches d'âge

Figure 13 : Répartition des patients selon le diagnostic de la pathologie

Figure 14 : Répartition selon le niveau émétisant du protocole

Figure 15 : Répartition des patients selon l'observance du traitement

Figure 16 : Diagramme représente le taux des NVCI

Figure 17 : Répartition des NVCI

Figure 18 : Représente le taux de présence des NVCI et taux d'absence.

Figure 19 : Répartition des nausées selon leur grade.

Figure 20 : Nombre de patients ayant eu des vomissements lors de leur dernière cure de chimiothérapie.

Figure 21 : Répartition des Nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisantes.

Figure 22 : Répartition des Nausées et vomissements chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisantes.

Figure 23 : Répartition des nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante.

Figure 24 : Répartition des NV chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante.

Figure 25 : Répartition des nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante.

Figure 26 : Répartition des Nausées et vomissements chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante.

Figure 27 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure très faiblement et faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Figure 28 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Moyennement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Figure 29 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Moyennement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Figure 30 : Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations.

Figure 31 : Représente le lien entre l'âge et les NVCI.

Figure 32 : Représente le lien entre le genre et les NVCI.

Figure 33 : Représente le lien entre le tabac et les NVCI.

Figure 34 : Représente le lien entre l'alcool et les NVCI.

Figure 35 : Représente le lien entre les ATCD de chimiothérapie et les NVCI.

Figure 36 : Représente le lien entre les ATCD des nausées gravidiques et les NVCI.

Figure 37 : Représente le lien entre les ATCD mal de transport et les NVCI.

Figure 38 : Représente l'évaluation de la prise en charge des NVCI.

LISTE DES ABREVIATIONS

NVCI : Nausées vomissement chimio induits

MASCC : La Multinational Association of Supportive Care in Cancer

ESMO : l'European Society of Medical Oncology

AFSOS : l'Agence Française des Soins Oncologiques de Support

TAC-HE : les traitements anti-cancéreux hautement émétisants

TAC-ME : les traitements anti-cancéreux modérément émétisants

CTZ : The chemoreceptor trigger zone

NTS : le noyau tractus solitariuse

5-HT3 : 5-hydroxytryptamine 3 receptor

NK1 : Neurokinin 1

CPG : central pattern generator for vomiting

NVA : Nausées vomissements anticipés

ASCO : National Compréhensive Cancer Network

NCCN : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

IV : intra veineuse

INR : International Normalized Ratio

CYP : cytochromes

MTC : la médecine traditionnelle chinoise

HAS : haute autorité de santé

PC6 : Pericardium 6

36E : 36ème point du méridien de l'estomac

4Rp : Le 4ème point du méridien de la rate

HE : huile essentielle

SNC : Système nerveux central

HDJ : Hôpital de jour

ATCD : Antécédents

PEC : Prise en charge

AMM : autorisation de mise sur le marché.

BHE : barrière hémato céphalique.

INTRODUCTION :

Les nausées et vomissements chimio-induites (NVCI) sont parmi les principaux effets secondaires redoutés par les patients [1]. Ces symptômes peuvent considérablement affecter la qualité de vie des patients, comme ils peuvent être responsables de complications métaboliques graves. Ces dernières peuvent se manifester avant, pendant ou après une séance de chimiothérapie.

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. [2] [3]

Ainsi, dans une étude menée en 2009 par E. Mazzotti et al, 28% des patients avaient des nausées et 11% ont eu des vomissements. [4]

Pour atténuer les NVCI, les médecins peuvent prescrire des médicaments antiémétiques avant, pendant et après la chimiothérapie, ainsi que d'autres mesures de soutien telles que des modifications diététiques, des techniques de relaxation et des thérapies complémentaires.

Plusieurs autorités internationales et nationales ont émis des recommandations concernant la stratégie à adopter pour prévenir ces NVCI. Il est important de prendre en compte le niveau émétisant du protocole prescrit, mais également les facteurs de risque du patient.

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 [5] [6]. 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. [7]

L'objectif principal de notre travail est d'estimer l'incidence des nausées et vomissements chimio induits NVCI dans le service d'oncologie de l'EPH de KSAR EL-HIREN. Les objectifs secondaires sont de déterminer l'efficacité des nouveaux médicaments ou traitement pour la prévention des NVCI, de développer de nouvelles stratégies de prévention et de traitement plus efficaces et moins toxiques, et enfin, d'établir une surveillance et un suivi meilleurs des patients du service.

**PREMIERE
PARTIE :
ETUDE THEORIQUE**

***Prévenir ou calmer les souffrances du patient est
un premier pas vers la victoire dans la lutte
contre le cancer***

1.GÉNÉRALITÉS :

1.1 Historique :

Au début des années 1900, le renommé scientifique allemand Paul Ehrlich a commencé à créer des remèdes pour soigner les maladies infectieuses. Il est crédité de l'invention du terme "chimiothérapie" qu'il a défini comme l'usage de substances chimiques pour traiter les maladies.[8]

Les archives historiques indiquent que l'emploi des composés à base d'arsenic a débuté vers 1900. Farber et al., en 1947, a démontré l'efficacité du traitement de la leucémie infantile avec des antimétabolites possédant des propriétés antifoliques, initialement nommés aminoptérine et reconnus plus tard comme méthotrexate, suite à la découverte révolutionnaire de l'actinomycine D, qui a ouvert la voie au développement d'antibiotiques antitumoraux supplémentaires tels que les anthracyclines, la mitomycine et la bléomycine..[9].

Dans les années 1960, la radiothérapie et la chirurgie étaient les principaux traitements du cancer. Avec la reconnaissance croissante des micrométastases et des récidives post-chirurgie et radiothérapie, la chimiothérapie combinée a progressivement gagné en importance.[9]

Les premières quatre décennies du XXe siècle étaient principalement axées sur l'élaboration de modèles dans le cadre du développement de la chimiothérapie anticancéreuse, comme illustré dans la figure 1.[10]

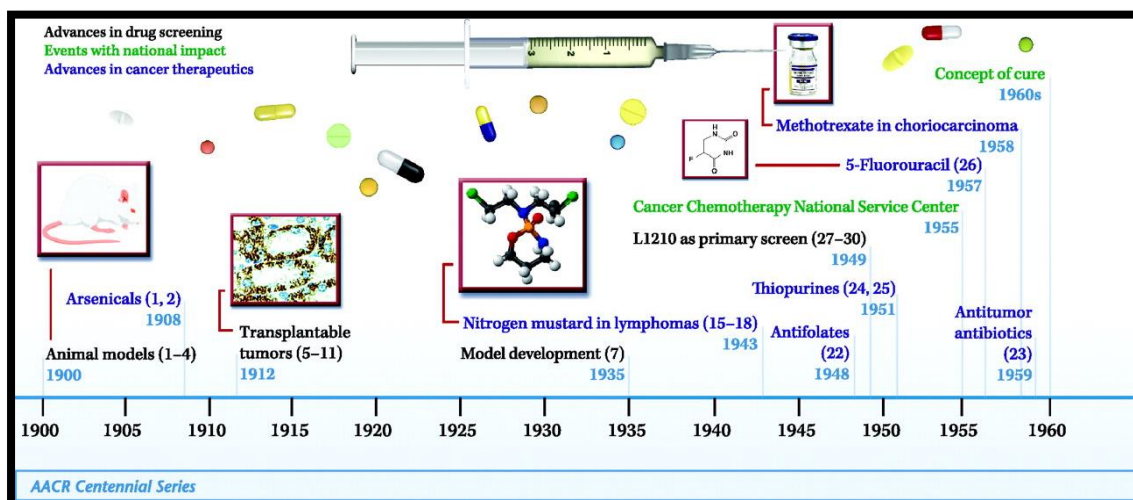


Figure 1 : chronologie dans l'histoire de la chimiothérapie du cancer

La chimiothérapie vise à stopper la croissance et la multiplication des cellules cancéreuses pour prévenir leur propagation et métastases, mais cela peut entraîner des effets secondaires sur les cellules saines en raison de son action non spécifique.

Les effets secondaires de la chimiothérapie varient en fonction des médicaments, des dosages et des individus, et peuvent différer d'une cure à l'autre. Leur présence ou absence n'indique pas l'efficacité du traitement. Avoir peu ou beaucoup d'effets secondaires ne reflète pas la puissance du traitement. Certains effets indésirables peuvent être atténués par des mesures préventives ou des conseils pratiques. Cependant, si ces effets deviennent trop importants ou si la tolérance à un médicament est faible, le traitement peut être ajusté. [11]

Les effets secondaires qui se manifestent après une chimiothérapie sont variés. Parmi eux, l'un des plus communs, atteignant plus de 90% des cas dans certaines situations, est la tendance à provoquer des nausées et des vomissements. En plus de fortement impacter la qualité de vie des patients, ce phénomène peut entraîner une perte de poids et une altération de l'état général.[12]

2.Définitions :

Les nausées et les vomissements sont un système de défense de l'organisme face à une agression telle que les agents de chimiothérapie.

2.1 Les Nausées :

La nausée est un système d'alarme qui peut être considérée comme « une sensation subjective, désagréable et non douloureuse provenant de la partie haute du tractus digestif, associée au besoin de vomir ou à la sensation que les vomissements sont imminents » [13] . Cet état de malaise est l'expression d'une stimulation du système nerveux autonome.

Les nausées sont considérées comme sévères si elles s'accompagnent de signes d'activation du système nerveux sympathiques : tachycardie, sueurs froides, vasoconstrictions cutanées (pâleur), mydriase [14]. On observe également, lors des nausées, une modification de l'activité du système parasympathique : sialorrhée, diminution du tonus gastrique et augmentation du tonus duodéal avec un péristaltisme rétrograde. Ces symptômes sont les signes prodromiques caractéristiques de la sensation de nausée. [15]

D'après cela, on peut dire que la nausée est une expérience psychique, donc difficile à définir et à quantifier en raison du seuil variable de perception selon les patients. Il faut savoir qu'elle n'est pas toujours suivie de vomissement ; cependant si celui-ci a lieu, il peut procurer un soulagement et une disparition des nausées. [15]

2.2 Mécanisme des nausées :

Lors des nausées on observe des contractions rythmiques du diaphragme, des muscles abdominaux et des muscles intercostaux externes conjointement à une glotte fermée. Ces contractions entraînent des modifications de la pression intraabdominale et intrathoracique, aboutissant à la remontée du cardia en position intrathoracique. La barrière anti reflux gastro-oesophagienne est ainsi soulevée. A cela s'ajoute un rétro péristaltisme de l'intestin proximal et un relâchement de l'estomac. Les nausées donnent donc lieu à une remontée incomplète du contenu gastro-intestinal jusqu'à l'oesophage ou la bouche, sans y être rejeté. [16]

2.3 Les Vomissements :

Le vomissement est une expérience objective, c'est le caractère involontaire et brutal de l'expulsion du contenu gastro-intestinal par la bouche permet de définir le vomissement comme un réflexe de défense de l'organisme. Il se retrouve chez l'homme comme chez les animaux.

Le réflexe émétique est accompagné de symptômes spécifiques : sueurs, bradycardie, sialorrhée et, plus rarement, de défécation ou de troubles du rythme cardiaque. [5] [16]

2.4 Mécanisme des vomissements :

Au point de vue mécanique, l'émésis nécessite la coordination de nombreux muscles viscéraux avec une implication directe des muscles de la respiration. [17]

De brusques efforts inspiratoires sont tout d'abord visibles, on observe : [17]

- une élévation du voile du palais mou ce qui va empêcher le liquide gastrique expulsé de pénétrer dans le nasopharynx ;
- une obturation de la trachée par la glotte avec une inhibition de la respiration pour éviter l'expulsion des aliments vers les poumons.

Ces derniers sont suivis par un péristaltisme rétrograde vers l'anse gastrique. Puis, l'ouverture des deux sphincters (cardia et pylore) concomitante aux violentes contractions rythmiques de la musculature abdominale, du diaphragme et des muscles respiratoires, aboutit à une importante force d'éjection. Il en résulte l'expulsion du contenu gastro-intestinal. L'estomac joue un rôle passif dans le vomissement. L'augmentation de la pression dans le thorax et l'abdomen aboutit à une compression de celui-ci. [16]

3. PHYSIOPATHOLOGIE DES NVCI :

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les nausées et vomissements induits par les traitements anti-cancéreux hautement ou modérément émétisants (TAC-HE), (TAC-ME) sont aujourd'hui bien connus. [18]

La physiopathologie des NVCI comprend à la fois les voies du système nerveux central et du système nerveux périphérique et elle est différente dans les contextes : aigus, retardés et anticipés. Les mécanismes induisant les NVCI ont été progressivement étudiés au cours des 60 dernières années. Dans les années 1950,

La première hypothèse de Wang et Borison était l'existence d'un site central appelé "centre de vomissement" [19].

Actuellement appelé '**central pattern generator**' situé dans la moelle épinière. Il est peu probable qu'il représente une zone discrète du cerveau et on peut penser qu'il englobe le noyau tractus solitariuse (NTS).

Il reçoit des signaux afférents des zones supérieures, du nerf vague, des noyaux vestibulaires et de la **CTZ « The chemoreceptor trigger zone »** appelée également : Zone gâchette chimiosensible qui est issue de l'**area postrema** [20]. Il est aujourd'hui établi qu'il s'agit d'une organisation de différentes zones neuronales au niveau du rhombencéphale interconnectées entre elles, pour déclencher le réflexe émétique. [1]

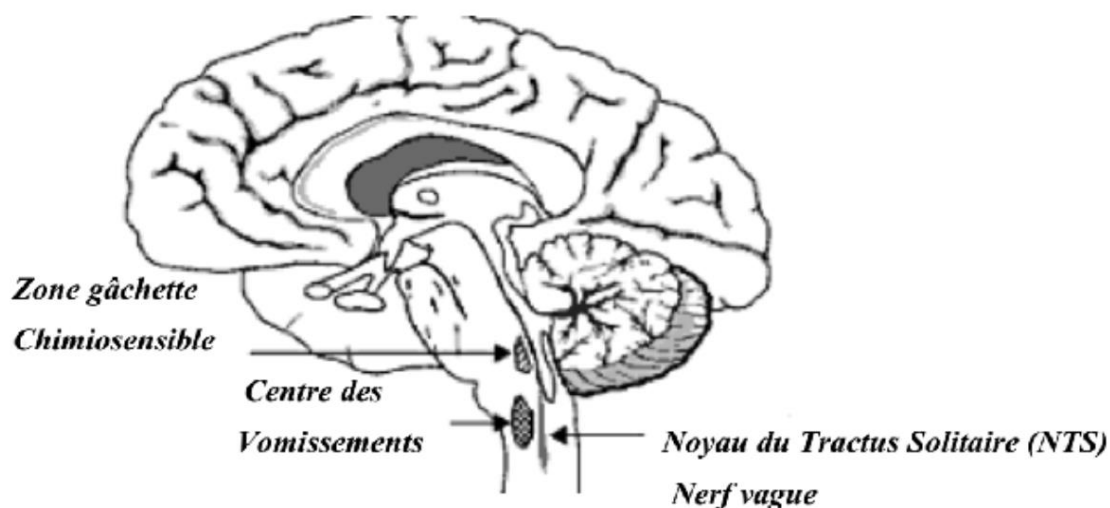


Figure 02 : Localisation des structures du réflexe émétique.

Après exposition à la chimiothérapie, le réflexe émétique va donc impliquer ces deux sources principales qui sont : l'**area postrema (CTZ)** qui est d'origine centrale, ainsi les neurones vagues abdominaux qui sont d'origine périphérique. [21, 22]

Et donc : Ces composants principaux ont été découverts dans la physiopathologie des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie qui sont :

3.1 Les afférences centrales :

qui vont aller stimuler le centre du vomissement via des neurotransmetteurs spécifiques décomposé en 3 items :

3.1.1 Zone Gâchette Chimiosensible (CTZ) :

Area prosterma : c'est une zone du cerveau chimiosensibles qui réagit à des stimulus chimiques . Elle est particulièrement sensible aux substances chimiques

L'area postrema : est une structure située à l'extrémité caudale du quatrième ventricule, et qui jouent un rôle central dans la genèse des vomissements , et en en raison de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique à ce niveau du système nerveux central, la zone chémoréceptrice est sensible aux variations de composition et aux stimuli provenant de la circulation sanguine ou du liquide céphalorachidien. Cette zone est très vascularisée.

Elle a la particularité d'exprimer différents types de récepteurs, De ce fait, les récepteurs de ces systèmes représentent des cibles potentielles pour des médicaments antiémétiques :

- La dopamine via les récepteurs D2
- La sérotonine via les récepteurs 5-HT3
- La substance P qui se lie aux récepteurs de la neurokinine 1 (NK1)
- Les cannabinoïdes endogènes jouent également un rôle moins bien défini

Ces récepteurs sont sensibles aux neurotransmetteurs. [23 ,24].

3.1.2 Le cortex cérébral et système limbique :

Des impulsions venant des centres corticaux supérieurs peuvent jouer un rôle dans les vomissements. Le cortex cérébral est sensible à divers stimuli comme le goût, la vue et l'odorat Des impulsions venant des centres corticaux supérieurs peuvent jouer un rôle dans les vomissements. Le cortex cérébral est sensible à divers stimuli comme le goût, la vue et l'odorat [25]

3.1.3 Le système vestibulaire :

Ce système de l'oreille interne contient deux structures : le sacule et l'utricule qui jouent

un rôle dans l'équilibre, le vestibule reçoit et interprète des informations perçues lorsque l'organisme est en mouvement ou à une sensation de mouvement.

Des perturbations de ce système vestibulaire peuvent moduler la sensibilité du tronc cérébral aux stimuli émétisants et engendrer des nausées et vomissements : mal des transports, maladie de Ménière. La stimulation des récepteurs labyrinthiques provoque un flux d'impulsion cheminant via les noyaux vestibulaires jusqu'au cervelet, pour atteindre ensuite la CTZ. [25,26,27].

3.2 Le centre du vomissement : « central pattern generator for vomiting » (CPG)

3.2.1 Les Afférents périphériques « Neurones » Vagaux Abdominaux :

Les récepteurs abdominaux sont situés dans la muqueuse de l'intestin grêle proximal et sont relayés par le nerf vague (pneumogastrique X^{ème} paire crânienne), Ces récepteurs seraient les principaux récepteurs responsables des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie. Et lorsqu'ils sont activés par des toxines gastro-intestinales ou transportées dans le sang, stimulent les signaux afférents vagues en libérant des médiateurs tels que la sérotonine (5-HT) et des neuropeptides comme la substance P** et la cholécystokinine***, et Ces médiateurs ont comme finalité de stimuler les neurones vagues via des récepteurs cellulaires tels que les récepteurs 5-HT₃.

3.2.2 Les Neurotransmetteurs et Récepteurs :

Exemples (dopamine, sérotonine, acétylcholine, Histamine, la substance P, les cannabinoïdes) [23].

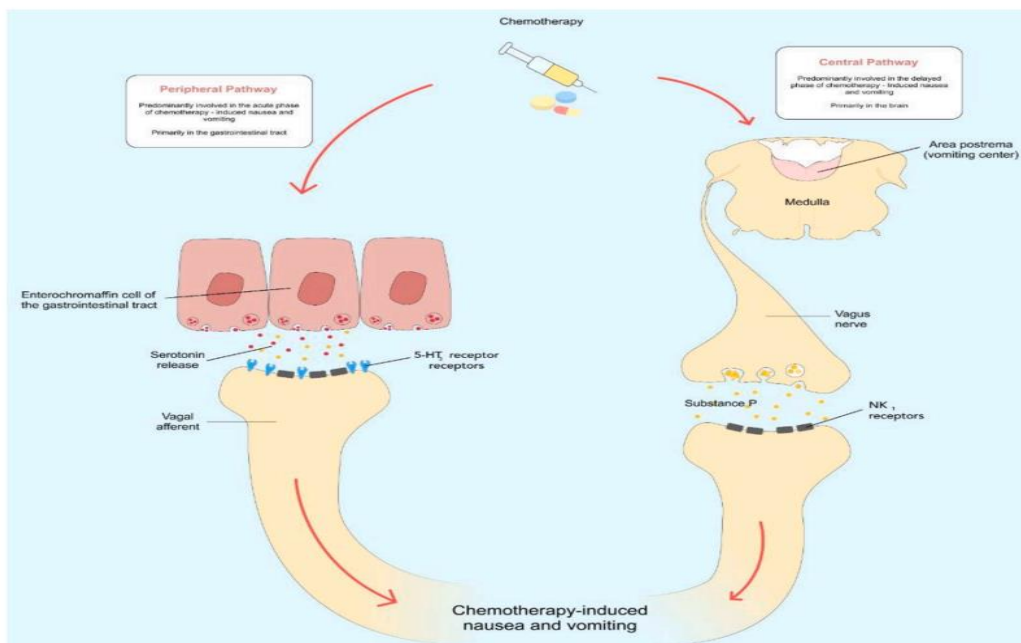


Figure 03 : la physiologie du réflexe émétique

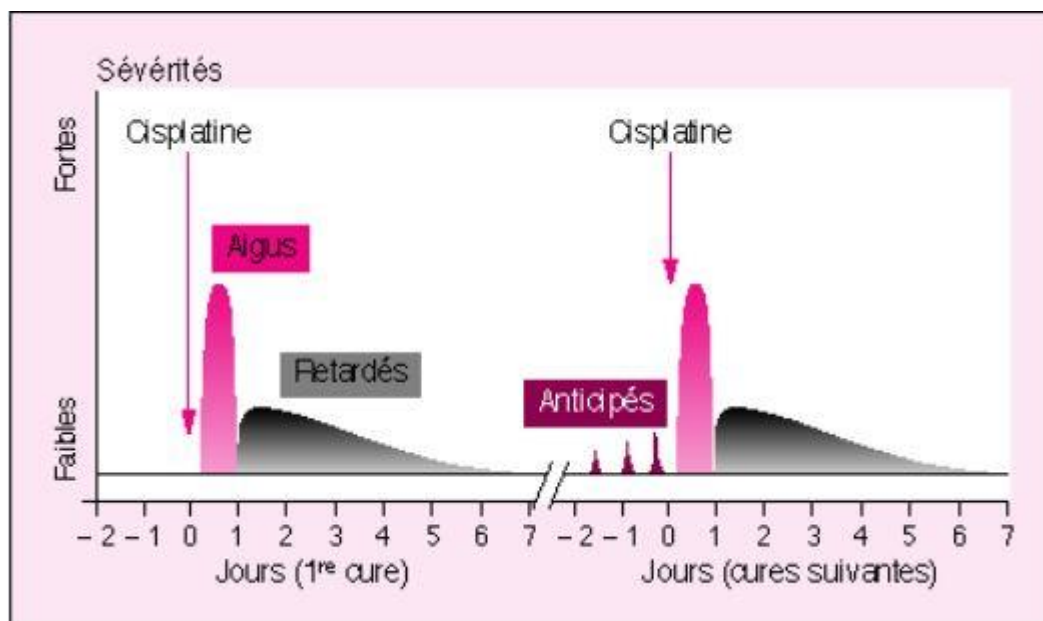
4. Nausées et Vomissements chimio induits

4.1 Les types des NVCI :

Il existe cinq (05) différents types des nausées vomissements chimio-induites, les NVCI aigus, retardés, anticipés, non maîtrisés, réfractaires, qui sont définies et classés en fonction et par rapport leur délais d'apparition pré ou post-chimio, et se différencient cliniquement dans la prise en charge et dans les modalités de traitement [28], [29].

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) peuvent être liés à divers facteurs associés au traitement. Ces facteurs comprennent le terrain où la chimiothérapie est administrée, le niveau de nausées et de vomissements provoqué par les médicaments chimio thérapeutiques utilisés, la dose des substances hématogènes administrées et les facteurs de risque propres au patient. [30]

Figure 04 : représente la détermination temporelle et la sévérité des trois types de NVCI. [31]



4.1.1 Les NVCI aigus :

Les NVCI aigus comme son nom l'indique, ils s'installent entre 0 à 24 heures après l'administration de la chimiothérapie, avec une intensité maximale après 5-6 h, et qui disparaissent dans les 24 h [32], ils sont plus fréquents lorsque le traitement est administré par perfusion intraveineuse (voie IV) ou par voie orale. [1].

Il est aussi important de mentionner que le délai d'apparition des NVCI aigus varie en fonction de l'agent de chimiothérapie utilisé 'tableau 01'


Les mécanismes physiopathologiques derrière ce type de NV fait intervenir la sérotonine

et la substance P , mais surtout la sérotonine de façon plus marqué[2] ,ces dernières sont considérées les principaux neurotransmetteurs impliqués dans l'apparition des NVCI aigue.

Les cellules du tube digestif sont atteintes par les molécules antinéoplasiques, ce qui entraîne une libération importante de sérotonine. Elle se fixera sur les récepteurs 5-HT3 qui se trouvent au niveau des nerfs vagues afférents. Cela stimule le centre du vomissement 'area postrema' qui est situé dans la bulbe rachidienne et par la suite l'acte de vomir , les molécules antinéoplasiques circulant dans le sang peuvent également stimuler la zone chémoréceptrice (CTZ) située au niveau du ventricule IV, qui est non protégé par la barrière hémato encéphalique, ce qui va activer le centre du vomissement[28].

Donc c'est pour cela on utilise les antagoniste des récepteurs 5-HT3 pour gérer les NV dans la phase aigüe.

Tableau. Latence et durée d'apparition des vomissements induits par les principaux agents cytotoxiques

Cisplatine	(1-48 h)	Pouvoir émétique  Fort Faible
Dacarbazine	(1-12 h)	
Mustine	(30 mn-36 h)	
Doxorubicine	(2-48 h)	
Daunorubicine	(2-48 h)	
Cyclophosphamide	(4-24 h)	
Nitrosouurées	(2-24 h)	
Procarbazine	(8-24 h)	
Mitomycine C	(1-72 h)	
Dactinomycine	(12-24 h) parfois immédiat	

Latence et durée sont entre parenthèses et en heures.

Tableau 01 : représente le latence et la durée d'apparition des NVCI aigus par les principaux agents cytotoxique.[31]

4.1.2 Les NVCI retardés :

Ce type des NVCI survenant dans le 24-120 heures qui suivent l'administration des cytotoxiques [3], généralement après l'administration de Cisplatine, de Carboplatine, de Doxorubicine et de Cyclophosphamide et peut durer jusqu'à 5 jours.[33], d'un autre côté, quel que soit le régime antiémétique utilisé, la fréquence et le nombre d'épisodes de nausées et de vomissements peuvent être moindres dans la phase retardée par rapport aux NVCI aigües.[29]

Les NVCI retardée altèrent de façon significative la qualité de vie des patients [34], ce qui indique la nécessité d'une traitement prophylactique adéquate.

La prévention des NVCI aiguës diminue le risque de l'apparition des NVCI retardée. Les études récentes ont commencé à identifier de manière incomplète les acteurs physiopathologiques derrière les NVCI retardés, notamment le rôle important de la substance P et les récepteurs NK-1, qui est démontré par l'efficacité des antagonistes des récepteurs NK-1 dans le cadre de prévention des NVCI retardées.[35]

4.1.3 Les NVCI anticipés :

Les NVCI anticipés se débute avant l'administration des traitement antinéoplasiques, en réponse à des stimuli conditionnés tels que les odeurs, les images des personnels de santé et les sons de la salle de soins, ils se voient jusqu'à un tiers des patients sous chimiothérapie.[36]

Les NVCI anticipés sont dues à une réponse classiquement conditionnée ou bien conditionnement Pavlovien, ce dernier est intégré dans un modèle d'apprentissage « figure 05 » les stimuli conditionnés qu'on a mentionner (la vue de l'infirmière, les sons et les odeurs de la salle de soins) sont présents pendant le temps que le traitement cytotoxique (stimuli non conditionné) produit la réponse non conditionnée (les nausées et les vomissements).

Après plusieurs cycles de chimiothérapie, les stimuli de réponse conditionnée peuvent être apprises, elles engendrent alors la réponse conditionnée et donc les nausée vomissements anticipés.[37].

Les NVCI anticipés se produisent typiquement après trois ou quatre traitements de chimiothérapie [38], qui ont mené au NVCI aiguës ou retardés qui sont mal contrôlés.

Des facteurs de risques ont été identifiés tel que les antécédents de mal de transport, les antécédents de nausées vomissements gravidiques et l'anxiété qui joue un rôle essentielle dans la survenue des Nausées vomissements anticipés (NVA)[39], [40]

Les nausées et vomissements anticipés sont plus susceptibles de se développer au cours des 4 premiers mois de traitement, surviennent généralement quelques heures avant le traitement et sont d'intensité maximale au moment de l'administration de la chimiothérapie[41].

L'ASCO et le NCCN recommandent que la prévention avec une prophylaxie primaire optimale soit la meilleure approche pour les nausées et vomissements chimio-induits anticipés.

La relaxation musculaire progressive et la thérapie comportementale et l'hypnose, y compris la désensibilisation, sont recommandées pour traiter les NVCI anticipés.

Les Benzodiazépines sont recommandées généralement le Lorazépam et l'alprazolam vue leur réponse efficace selon les lignes directrices du NCCN[38], [42], [43].

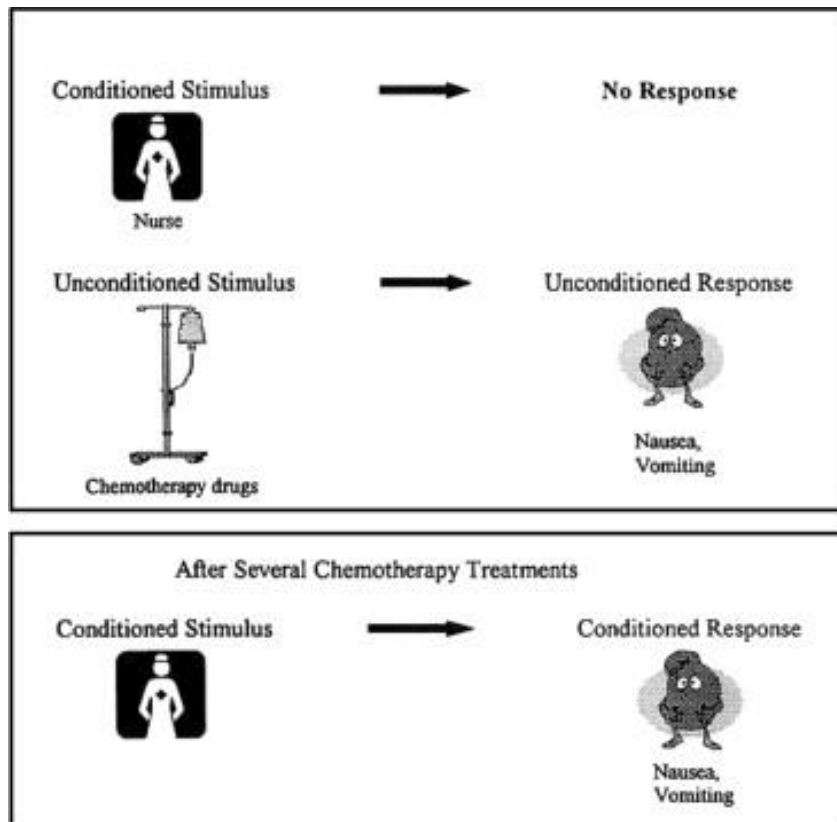


Figure 05 représente la réponse conditionnée [44]

4.1.4 Les NVCI réfractaires :

Le terme "NVCI réfractaires" est généralement utilisé pour décrire les nausées et les vomissements qui surviennent malgré l'utilisation d'une prophylaxie antiémétique optimal lors des cycles précédents de chimiothérapie.

Les NVCI réfractaires sont difficile à contrôler ce qui implique une prise en charge adapté et adéquate [45], et pour cela les recommandations des MACS et ASCO suggèrent l'Olazapine vue qu'il donne des résultats spectaculaires dans le cadre de traitement préventive[46] .

Aussi il est fortement recommandé de changer les traitements antiémétiques prophylactiques qui ont été déjà utilisés pour avoir une bonne réponse au traitement [47].

4.1.5 Les NVCI non-maîtrisés :

Les nausées et vomissements non-maîtrisés «breakthrough» surviennent même après avoir pris les médicaments antiémétiques prophylactiques recommandés dans les lignes directrices .

Cet type souvent nécessite une intervention rapide avec mise en traitement de secours dans les immédiats.

Les NVCI non-maitrisés reste un problème clinique malgré l'avance des recherches sur les traitements antiémétiques.

En effet, il est très peu probable que les nausées et vomissements non-maitrisés répondent à un agent de la même classe médicamenteuse après une prophylaxie inefficace avec un médicament ayant le même mécanisme d'action. Les agents qui réussissent à traiter les NVCI non-maitrisés d'un patient doivent être administrés systématiquement pendant un certain temps plutôt qu'en fonction des besoins.[47]

4.2 Les facteurs de risque :

La survenue de NVCI peut dépendre de plusieurs facteurs liés au patient et à l'agent cytotoxique utilisé.

4.2.1 Facteurs liés au patient :

Plusieurs facteurs liés au patient peuvent permettre de prédire l'intensité des NVCI.

Il est toutefois important de noter qu'il existe des facteurs de risques comme il existe des facteurs protecteurs liés au patient.

a) Facteurs de risques :

- **Le sexe** : de nombreuses études ont montré que les femmes ont des épisodes de NVCI plus sévères et plus longs que les hommes. [48]
- **L'âge** : en effet plus le patient est jeune plus il est susceptible de présenter des NVCI. L'hypothèse émise est qu'il y aurait un nombre réduit de récepteurs chez les patients de plus de 60 ans. [49]
- **Faible consommation d'alcool et de tabac** : [50]
- **Le mal des transports** : il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic dans la survenue des NVCI. [51]
- **Les antécédents de nausées ou vomissements gravidiques pour les femmes** : en effet les patientes ayant été sujettes aux nausées ou vomissements pendant leurs grossesses sont plus à risque de NVCI.
- **Les antécédents de NVCI lors d'une chimiothérapie antérieure** : un patient ayant vécu des expériences désagréables lors de précédents protocoles sera plus susceptible de présenter les mêmes manifestations lors d'un prochain traitement. [52]
- **Le profil psychologique fragile (stress, anxiété, état dépressif, etc.)** : les patients anxieux sont plus susceptibles de développer des NVCI. [1]
- **Troubles du sommeil** :
Le lien entre les troubles du sommeil et les NVCI n'est pas direct, mais il existe plusieurs façons dont les problèmes de sommeil peuvent contribuer à ces symptômes chez les

patients sous chimiothérapie :

- Déséquilibre hormonal : Les troubles du sommeil peuvent perturber les niveaux d'hormones dans le corps, y compris les hormones liées au stress et à l'appétit. Les fluctuations hormonales peuvent augmenter la sensibilité aux effets secondaires de la chimiothérapie, y compris les nausées et les vomissements.
- Effets secondaires des somnifères : Ces médicaments peuvent avoir des effets secondaires tels que des nausées et des vomissements, ce qui peut aggraver les symptômes chez les patients déjà sensibles en raison de la chimiothérapie.
- **La prise concomitante de médicaments à potentiel émétisant ou à toxicité digestive** telles que les morphiniques ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens [1]
- **Autres** : insuffisance hépatique et/ou rénale œsophagite, ulcère, chirurgies abdominales

b) Facteurs protecteurs :

- L'intoxication alcoolique chronique : des consommations chroniques (> 100g par jour) et/ou de tabac constituent des facteurs protecteurs. [50] [53]
- Des facteurs environnementaux aussi protègent contre les NVCI, tel que la qualité de l'accueil et de l'hospitalisation, le transport et les activités de détente proposées (lecture, musique, télévision, mots croisés). Le soutien familial, des repas et des aliments bien présentés et variés. [53]

Le réseau régional de cancérologie en Lorraine (ONCOLOR) a élaboré un score de risque émétisant personnel, prenant en compte les facteurs de risque et protecteurs vis-à-vis des NVCI [54] .

Tableau 02 : score de risque émétisant personnel [55]

Facteurs de risque personnel			
Score de risque	1	2	3
Age	≥ 50 ans	< 50 ans	
Sexe	Masculin	Féminin	

Consommation d'alcool	Oui	Non	
Antécédents de vomissements gravidiques ou de mal des transports	Non	Oui	
Anxiété	Non	Oui	
Antécédents de chimiothérapie avec NVCI	Non		Oui

Si le score est inférieur à 8 le risque de NVCI est standard, s'il est supérieur ou égal à 8 le risque est élevé. [56]

L'alcool serait un facteur protecteur si la consommation est supérieure à 30g par jour [32]

La MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) a également développé un score [57] permettant de prédire le risque de NVCI en fonction de certains critères tels que l'âge, les comorbidités, la consommation d'alcool, le nombre de cycle de chimiothérapie, le stade et la localisation du cancer, l'ajout d'un traitement par radiothérapie et le type de chimiothérapie.

Tableau 03 : Score de risque émétique du MASCC

Paramètre	Description des paramètres	Score
Age	De 40 à 60 ans	-3
	Plus de 60 ans	-4
Comorbidité(s)	Présence de comorbidité(s)	-2
Consommation d'alcool	A moins 1 verre /jour	-1
Cycle	A partir du 3ème cycle	-1
Stade du cancer	Stade 1 ou 2	+1
Localisation du cancer	Cancer gynécologique ou digestif	-2

Radiothérapie	Absence d'anti-émétique pour la radiothérapie	+2
Chimiothérapie	Carboplatine ou Cisplatine	+3
	Anthracycline	+2

Plupart des mécanismes pouvant expliqués l'impact de ces facteurs de risque sont inconnus à ce jour. Néanmoins de nombreuses études ont montré l'importance de leur prise en compte. Roscoe et al a compilé les données de trois études internationales et a montré que l'âge ($p < 0.0001$) et la susceptibilité aux NV ($p = 0.034$) sont d'importants facteurs prédictifs [59]. Warr et al a montré qu'un jeune âge ($p = 0.006$), une faible consommation d'alcool ($p = 0.0048$) ainsi que des antécédents de mal des transports ($p = 0.0007$) sont des facteurs de risque de NVCI [60]. Hesketh et al ont montré que le sexe masculin ($p = 0.023$), un âge élevé ($p = 0.021$) et une consommation excessive d'alcool ($p = 0.027$) sont associés à des plus faibles taux de NVCI [61]

Tableau 04 : facteurs pouvant occasionner de l'émèse, à l'exclusion de la chimiothérapie Adapté du NCCN [58]

Médicaments	Troubles gastro-intestinaux
<ul style="list-style-type: none"> - Analgésiques opiacés - Antibiotiques - Anticholinergiques - Anti-inflammatoires non stéroïdiens - Digoxine - Éthanol - Théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinome gastrique ou pancréatique - Constipation - Gastro-entérite - Gastro parésie - Obstruction intestinale - Stase gastrique - Syndrome du côlon irritable - Ulcère peptique
Désordres électrolytiques	Divers
<ul style="list-style-type: none"> - Alcalose métabolique Divers - Hypercalcémie - Atteinte vestibulaire - Douleur chronique ou sévère - Facteurs psychologiques - Hépatite virale - Hypertension intracrânienne - Hypotension - Hypoxie - Métastases méningées, cérébrales ou 	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte vestibulaire - Douleur chronique ou sévère - Facteurs psychologiques - Hépatite virale - Hypertension intracrânienne - Hypotension - Hypoxie - Métastases méningées, cérébrales ou hépatiques

hépatiques - Migraine - Radiothérapie - Statut postopératoire - Hyperglycémie - Hypochlorémie - Hyponatrémie - Urémie	- Migraine - Radiothérapie - Statut postopératoire
Déséquilibres endocriniens	
- Acidocétose diabétique - Hyperparathyroïdie - Hypothyroïdie - Insuffisance surrénalienne	

4.2.2 Facteurs liés aux médicaments utilisés :

Le potentiel émétisant de l'antinéoplasique est le facteur de risque le plus important qui guide le professionnel dans le choix des antiémétiques lors de l'administration d'une chimiothérapie. Le pouvoir émétisant des antinéoplasiques correspond à la facilité avec laquelle ces substances provoqueraient des vomissements chez les personnes n'ayant reçu aucun agent antiémétique ou ayant reçu une prophylaxie inefficace [15].

Au fil des ans, plusieurs classifications ont été utilisées afin de départager les agents de chimiothérapie en fonction de leur potentiel émétisant. En 1997, Hesketh et al. ont proposé une classification en cinq niveaux (<10% de patients ayant des NVCI sans prophylaxie anti-émétique, 10-30%, 30-60%, 60-90%, >90%), de même qu'un algorithme permettant d'additionner le potentiel émétisant d'une association d'antinéoplasiques [62].

En 2005, cette classification a été revue et simplifiée par Grunberg et al. [58]. Cette dernière classification comporte quatre niveaux, soit :

- ❖ Potentiel hautement émétisant : > 90 % (niveau 5)
- ❖ Potentiel modérément émétisant : 30-90 % (niveaux 3 ; 4)
- ❖ Potentiel faiblement émétisant : 10-30 % (niveau 2)
- ❖ Potentiel très faiblement émétisant : < 10 % (niveau 1)

Les différentes lignes directrices internationales utilisent actuellement la classification de Grunberg et al. En présence d'une association d'agents antinéoplasiques, c'est celui possédant le potentiel émétisant le plus élevé qui détermine le niveau de l'association.

De plus, le pouvoir émétisant peut varier selon la dose de l'agent de chimiothérapie utilisé, la voie d'administration (intraveineuse ou orale), le nombre de jours de

chimiothérapie, la vitesse d'administration (intraveineuse rapide ou perfusion continue) et la présence d'un traitement de radiothérapie concomitant. [12] [63]

Hautement émétisant (> 90 %)	Modérément émétisant (30-90 %)
<ul style="list-style-type: none"> -Anthracycline + cyclophosphamide -Amsacrine (≤ 300 mg/m²) -Carmustine (> 250 mg/m²) -Cisplatine* -Cyclophosphamide (> 1,5 g/m²)* -Dacarbazine (DTIC) -Dactinomycine -Ifosfamide (≥ 10 g/m²) -Melphalan -Méthotrexate (≥ 1 g/m²) -Streptozocine 	<ul style="list-style-type: none"> - Amifostine (> 300 mg/m²) - Arsenic trioxide - Azacytidine - Bendamustine - Busulfan - Carboplatine - Carmustine (≤ 250 mg/m²) - Clofarabine - Cyclophosphamide ($\leq 1,5$ g/m²)* - Cytarabine (> 200 mg/m²) - Daunorubicine - Doxorubicine - Épirubicine* - Eribuline - Idarubicine - Ifosfamide (< 10 g/m²) - Interféron alpha (≥ 10 MU/m²) - Irinotécan - Méthotrexate (≥ 250 mg/m² et < g/m²) - Oxaliplatine
Faiblement émétisant (10-30 %)	Très faiblement émétisant (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> -Amifostine (≤ 300 mg/m²) -Bortézomib -Cabazitaxel -Cytarabine (> 100 et ≤ 200 mg/m²) -Docétaxel -Doxorubicine HCL liposomale -Étoposide -5-Fluorouracile -Gemcitabine -Ibritumomab -Ixabepilone -Méthotrexate (≥ 50mg/m² et < 250 g/m²) -Mitomycine -Mitoxantrone -Nab-paclitaxel -Paclitaxel -Pemetrexed -Raltitrexed - Temozolomide 	<ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab - Bevacizumab - Bléomycine - Cetuximab - Cladribine (2CDA) - Cytarabine (< 100 mg/m²) - Decitabine - Dexrazoxane - Fludarabine - Interféron alpha (≤ 5 MU/m²) - Interleukine-2 - Ipilimumab - L-asparaginase - Méthotrexate (< 50 mg/m²) - Panitumumab - Rituximab - Temozolomide - Vinblastine - Vincristine

<ul style="list-style-type: none"> -Tenisposide -Thiotepa -Topotécan -Tositumomab -Trastuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> - Vinorelbine
---	---

Il faut cependant se rappeler que ces classifications reposent uniquement sur l'évaluation du potentiel émétisant et non pas sur la capacité de ces agents à induire des nausées [13]

- La combinaison d'anthracyclines et de cyclophosphamide était anciennement considérée comme modérément émétisante. Lors de la récente mise à jour des lignes directrices de l'ASCO, cette combinaison a été reclassée dans le groupe des médicaments hautement émétisants [64]

Haut (90 %)	Moyen (30–90 %)
<ul style="list-style-type: none"> -Hexaméthylmélamine -Procarbazine 	<ul style="list-style-type: none"> - Busulfan (≥ 4 mg/jour) - Cyclophosphamide (≥ 100 mg/m²/jour) - Estramustine - Imatinib - Lomustine (un seul jour) - Témazolomide - Vemurafenib (monographie)
Faible (10–30 %)	Très faible (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> Busulfan (< 4 mg/jour) - Capécitabine - Crizotinib (monographie) - Cyclophosphamide (< 100 mg/m²/jour) - Etoposide - Everolimus - Fludarabine - Lapatinib 	<ul style="list-style-type: none"> - Chlorambucil - Erlotinib - Dasatinib - Gefitinib - Hydroxyurée - Melphalan - Mercaptopurine - Méthotrexate

- Lenalidomide - Nilotinib - Sunitinib	- Pazopanib - Sorafenib - Thalidomide - Thioguanine
--	--

Tableau 05 : Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par voie intraveineuse [42]

Contrairement aux molécules administrées par voie intraveineuse, les molécules administrées par voie orale peuvent devenir émétogènes après des administrations répétées d'une semaine ou plus, ce qui fait que l'évaluation sur une prise unique peut ne pas être émétogène. De manière générale, la classification de l'émétogénicité des thérapies orales a donc été établie sur la base de l'utilisation clinique de ces produits [63].

5. PRÉVENTION ET MOYEN THÉRAPEUTIQUES DES NVCI

Les NVCI sont des effets indésirables indissociables de la prise en charge des patients atteints de cancer. Malgré de nombreux progrès thérapeutiques, leur incidence reste importante et ils sont redoutés par les patients. Leur prévention et leur prise en charge sont actuellement bien codifiées chez le patient adulte et les recommandations sont consensuelles.

De nombreux agents antiémétiques avec différents mécanismes d'action ont été développés pour traiter et prévenir les NVCI, dont la majorité sont généralement donnés comme traitements prophylactiques. Actuellement, les médicaments les plus couramment utilisés avec des propriétés antiémétiques et antinauséuses sont :

Les antagonistes 5-HT₃, corticostéroïdes, antagonistes des récepteurs NK1 et les antagonistes des récepteurs dopaminergiques, [65,66]

5.1 AGENTS MÉDICAMENTEUX :

5.1.1 Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (=sétrons) :

Actuellement les molécules les plus commercialisées, et les plus utilisées pour la prévention et le traitement des NVIC :

granisétron (Kytril), ondansétron (Zofran) et palonosétron (Aloxi), dolasétron (Anzemet)

Trois substances actives sont commercialisées en France : - Deux de première génération : Ondansétron et Granisétron.

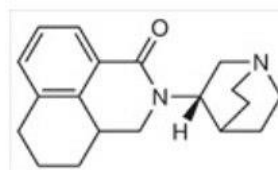
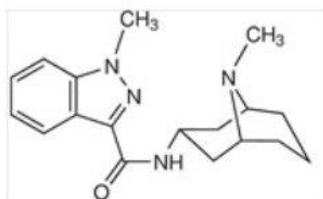
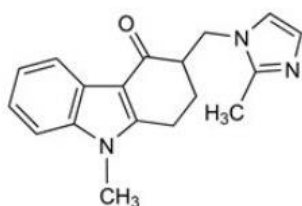


Figure 06 : Ondansétron

Figure 07 : Granisétron.

Figure 08 : Palonosétron

Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT₃) ou sétrons ont révolutionné la prophylaxie antiémétique dans les années 1990. Ces agents réduisent l'apparition ou l'intensité des nausées et vomissements en empêchant la sérotonine, libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse gastro-intestinale, de provoquer la transmission d'influx afférents au système nerveux central par les nerfs sympathiques

spinaux et le nerf vague. Ils bloquent ainsi la stimulation de la zone chimioréceptrice réflexogène et d'autres structures du système nerveux central par la sérotonine [15]

Ces molécules sont utiles pour prévenir les nausées et vomissements aigus, il n'y a pas de bénéfice à les prescrire en phase retardée [1]. 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 [67].

Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine sont généralement bien tolérés. Parmi les effets indésirables signalés : on retrouve les céphalées, la constipation ou la diarrhée, la fatigue ainsi que l'élévation transitoire des aminotransférases hépatiques. Des effets cardiaques, tels que la prolongation des intervalles QT, ont également été rapportés. Même si ces effets indésirables ont été associés à la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine en général, plus d'effets cardiaques ont été notés avec l'utilisation du dolasétron. C'est pour cette raison que la forme intraveineuse de celui-ci a été retirée du marché canadien en 2011 [15, 68].

Doses recommandées pour les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine

Antagonistes de récepteurs 5-HT ₃ de la sérotonine	Voie intraveineuse (avant la chimiothérapie)	Voie orale (dose dans les premières 24 heures)
Granisétron	1 mg ou 0,01 mg/kg	2 mg
Ondansétron	8-12 mg ou 0,15 mg/kg (maximum de 16 mg)	16-24 mg
Dolasétron	Retiré du marché	100 mg
Palonosétron	0,25 mg	0,5 mg

Adapté de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN

TABLEAU 06 : Doses recommandées pour les antagonistes des récepteurs 5-HT de la sérotonine.

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 demivie est entre 15 et 32 heures. [70]

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. [71, 72]

Le Palonosétron

Molécule de seconde génération, recommandée comme alternative préférentielle aux sétrons de 1ère génération pour les chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes (par voie intraveineuse, 30 minutes avant le début de la chimiothérapie émétisante et à la dose de 250 µg). Une alternative orale (0.5mg) semble équivalente [69].

Le palonosétron, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine de deuxième génération, est maintenant disponible au Canada sous formes orale et intraveineuse. Il possède une affinité 30 fois plus grande pour les récepteurs 5-HT₃ et une demi-vie de 40 heures, soit 4 à 5 fois plus longue que les sétrons de première génération. La liaison du palonosétron avec le récepteur est compétitive et allostérique, rendant plus difficile la dissociation du récepteur par les molécules de sérotonine. Ceci lui confère une activité plus importante que les sétrons de première génération quant au contrôle des nausées et vomissements retardés, particulièrement de 24 à 120 heures après la chimiothérapie hautement ou modérément émétisante à la suite de l'administration d'une dose unique de palonosétron en préchimiothérapie [28,73].

Deux méta-analyses ont d'ailleurs démontré que le palonosétron induisait un meilleur contrôle des nausées et vomissements aigus et retardés avec les chimiothérapies hautement et modérément émétisantes [74, 75].

	Ondansétron	Granisétron
Temps d'atteinte pic plasmatique	1.5 heures (per os) 15 minutes (IV)	2 heures
Biodisponibilité	60%	60%
Demi-vie	3 heures	9 heures
Liaison aux protéines plasmatiques	70 à 76%	65%
Métabolisation	CYP3A4	CYP3A4
Élimination	Urines	Urines (60%) et selles (40%)

Tableau 07 : Pharmacocinétique de l'Ondansétron et le Granisétron

5.1.2 Corticostéroïdes : *dexaméthasone (Decadron) et méthylprednisolone (Solu-Medrol)*

Bien que les corticostéroïdes ne soient pas approuvés comme agents antiémétiques, ils jouent un rôle majeur dans la prévention des NVIC aigus et retardés.

Ils sont efficaces en agents simples comme prophylaxie antiémétique standard pour les agents de chimiothérapie avec un potentiel émétisant faible, mais ont un impact plus important lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine [28]. En ce sens, la dexaméthasone fait partie intégrante de presque tous les protocoles antinauséux [2]. Le mécanisme d'action des corticostéroïdes n'est pas encore complètement élucidé. Les corticostéroïdes comme la dexaméthasone et la méthylprednisolone supprimeraient les NVIC en limitant l'inflammation et la production de prostaglandines dans le système nerveux central [15]. La dexaméthasone a été étudiée plus fréquemment que la méthylprednisolone [73, 76]. Plusieurs études ont été menées pour déterminer les doses optimales de ces deux agents pour la prévention des NVIC [28]. Les doses recommandées de ces deux agents sont présentées au Tableau 08 :

Tableau 08 : Doses recommandées pour les corticostéroïdes

Corticostéroïdes	Voie intraveineuse ou orale (avant la chimiothérapie)	Voie orale post-chimiothérapie (dose quotidienne)
Dexaméthasone	8-20 mg	8-16 mg
Méthylprednisolone	40-125 mg	Non utilisée

5.1.3 Les antagonistes des récepteurs 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. [77] . Ils agissent en entraînant une déplétion de substance P et donc une dépression de l'activité des neurones. [78]

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. [60]

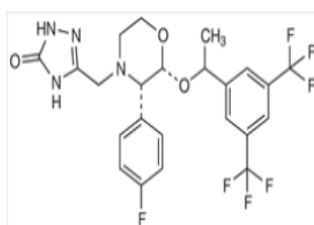


Figure 09 : Aprepitant

L'autre molécule disponible est le **fosaprépitant** qui est une prodrogue hydrosoluble de l'aprépitant. Son administration se fait par voie IV et il est métabolisé en apnépitant en 30 minutes. Les études ont montré une augmentation de l'efficacité de l'apnépitant lorsqu'il est associé à d'autres molécules antiémétiques. Il sera donc utilisé en association lors des chimiothérapies fortement émétisantes. [79].

Les principaux effets indésirables sont l'asthénie, le hoquet et la dyspepsie. On trouve également des sensations vertigineuses, des céphalées et des troubles digestifs. [53,60,79]

Sur le plan biologique, on peut constater une élévation des enzymes hépatiques. [60,80]

L'apnépitant 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. [60] C'est également un inducteur retardé du CYP2C9. [60,79]

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 [60,80] 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. [60,80]

Classe	Principe actif	Conduite à tenir	Risque	Mécanisme
EFFET DE L'APREPITANT SUR LA PHARMACOCINETIQUE D'AUTRES MEDICAMENTS				
Anti psychotique	Pimozide	Ne pas associer	Risque de surdosage susceptible de provoquer un allongement de l'espace QT	Inhibition du CYP3A4
Dérivés de l'ergot de seigle		Surveiller du fait de la métabolisation par la même isoenzyme	Augmentation de la concentration plasmatique des dérivés de l'ergot de seigle, risque d'ergotisme	Inhibition du CYP3A4
Corticoïdes	Dexaméthasone	Diminuer la posologie de la dexaméthasone de 50% (per os ou IV)	Augmentation de la concentration plasmatique en corticoïdes	Inhibition du CYP3A4
	Méthylprednisolone	Diminution de la posologie de 50% per os et 25% IV		
Chimiothérapies	Irinotécan	Surveiller les effets secondaires dose-dépendants du fait de la métabolisation par la même isoenzyme	Diminution de la concentration plasmatique des cytotoxiques	Induction du CYP3A4
	Etoposide			
	Vinorelbine			
	Docétaxel			
	Paclitaxel			
Benzodiazépines	Midazolam	Diminuer la posologie des benzodiazépines	Augmentation de la concentration plasmatique en benzodiazépine	Inhibition du CYP3A4
	Alprazolam			
Médicaments métabolisés par le CYP2C9	Warfarine	Surveiller l'INR pendant les 2 semaines qui suivent chaque cure d'aprépitant	Baisse de la concentration plasmatique de l'antivitamine K, diminution de l'INR	Induction du CYP2C9
	Phénytoïne	Surveillance clinique, doser la concentration plasmatique de phénytoïne	Baisse de la concentration plasmatique de la phénytoïne	
EFFETS D'AUTRES MEDICAMENTS SUR LA PHARMACOCINETIQUE DE L'APREPITANT				
Médicaments inhibant le CYP3A4	Kétoconazole	Surveiller des symptômes de surdosage de l'aprépitant (sommolence, céphalées...)	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'éprapitant (par 5 avec le kétoconazole)	Inhibition du CYP3A4
	Clarithromycine			
	Télithromycine			
	Rifampicine			

Tableau 09 : Les interactions médicamenteuses de l'aprépitant. [81]

5.1.4 les antagonistes des récepteurs dopaminergiques :

Il s'agit de la classe médicamenteuse la plus anciennement utilisée mais également celle avec l'index thérapeutique le plus faible. 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*

Benzamides : métoclopramide (*Maxeran, Reglan*)

Le métoclopramide est le principal représentant de la classe des benzamides et qui a été longtemps le « médicament étalon » pour la prévention des NVIC. Son pouvoir antiémétique est relié à sa capacité d'agir comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques centraux. De plus, il stimule la motilité gastro-intestinale, éliminant l'inconfort des patients présentant un retard de vidange gastrique. À doses plus élevées, le métoclopramide agit comme un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, mais son efficacité antiémétique est moindre que celle de cette classe d'agents spécifique à ce récepteur [72].

Les faibles doses orales sont efficaces pour la prévention des NVIC aigus causés par les agents de chimiothérapie faiblement émétisants. Antérieurement, l'utilisation du métoclopramide était suggérée pour la prévention des NVIC retardés. Maintenant, le métoclopramide intraveineux à haute dose peut être utilisé en présence de nausées et vomissements aigus malgré la thérapie traditionnelle ou dans le traitement des nausées et vomissements réfractaires [82]. Le métoclopramide est disponible sous forme orale et parentérale. Les doses utilisées varient de 10 à 40 mg per os toutes les 4 à 6 heures à 1 à 2 mg/kg intraveineux toutes les 3 à 4 heures [73,76]. La dose doit toutefois être ajustée à la baisse en cas d'insuffisance rénale.

Les effets indésirables observés incluent une légère sédation, la diarrhée, l'œdème, l'hypertension secondaire à une rétention sodique et l'impuissance réversible causée par une augmentation de la concentration de prolactine. Les réactions dystoniques aiguës, dites réactions extrapyramidales, apparaissent plus souvent à doses élevées et sont aussi dépendantes de l'âge, [83.84].

Phénothiazines : prochlorpérazine (*Stemetil*)

La prochlorpérazine est la molécule la plus utilisée de la classe des phénothiazines. Elle exerce son activité antiémétique en bloquant les récepteurs dopaminergiques centraux. Elle a aussi une action anticholinergique. La prochlorpérazine est offerte sous formes orale, parentérale et rectale. La dose utilisée est de 10 mg toutes les 4 à 6 heures. Des doses supérieures à 40 mg par période de 24 heures doivent être utilisées uniquement pour les cas résistants.²³ Utilisée seule, elle est efficace contre les NVIC aigus lorsqu'on administre des agents de chimiothérapie potentiel faiblement émétisant [15]. L'utilité de la

prochlorpérazine est toutefois limitée par les effets indésirables qu'elle provoque : réactions extrapyramidales (akathisie, dystonie), hypotension orthostatique et sédation.

Butyrophénones et analogues : **halopéridol (Haldol) et dompéridone (Motilium)**

Les butyrophénones possèdent une activité antidopaminergique centrale (récepteur D2). Le mécanisme d'action et l'activité de l'halopéridol et de la dompéridone sont similaires à ceux des phénothiazines.

L'halopéridol bloque la dopamine dans la zone chimioréceptrice réflexogène, tandis que la dompéridone agit dans la zone périphérique.

L'halopéridol a une activité antiémétique due à son action antidopaminergique, mais son efficacité est comparable à celle des phénothiazines. À petites doses, il peut être utilisé chez les patients présentant des NVIC réfractaires à la thérapie traditionnelle. Il peut aussi être utilisé en cas d'échec au métoclopramide ou à la prochlorpérazine. Par contre, l'association des différentes classes d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques n'est pas recommandée en raison de leurs profils similaires d'effets indésirables. Les doses recommandées d'halopéridol sont de 1 à 2 mg per os toutes les 4 à 6 heures [85]. Si l'utilisation de la dompéridone est introduite dans le traitement des NVIC, l'administration sur une base régulière devrait être privilégiée plutôt que l'administration au besoin. La dose quotidienne recommandée est de 10 mg per os trois fois par jour. La dompéridone doit être utilisée à la plus faible dose possible. Le risque d'arythmie ventriculaire grave ou de mort cardiaque subite peut être plus élevé à des doses supérieures à 30 mg/jour et chez les patients de plus de 60 ans [84]

	Dompéridone	Métopimazine	Métoclopramide
Temps d'atteinte pic plasmatique	1 heure	4 heures	NC
Biodisponibilité	15% (effet de premier passage hépatique)	20%	80%
Demi-vie	7,5 heures	4,5 heures	5 heures
Liaison aux protéines plasmatiques	90%	NC	30%
Métabolisation	CYP3A4	NC	Peu métabolisé
Élimination	Urines (31%) et selles (66%)	Urinaire	Urinaire

Tableau 10 : Pharmacocinétique des anti-dopaminergiques.

5.1.5 -Les autres médicaments :

Cannabinoïdes

On trouve la nabilone et le dronabilone qui sont des dérivés du tétrahydrocannabinol, des constituants du cannabis. Ils sont en seconde ligne de traitement dans certains pays mais ne sont pas commercialisés en France. Ils diminueraient les nausées surtout pour les chimiothérapies faiblement ou moyennement émétisantes et stimuleraient l'appétit. [86]

Les essais cliniques utilisant des cannabinoïdes ont été développés sur la base de données rapportant la diminution des NVCI chez les patients consommant du cannabis. Les cannabinoïdes agiraient sur deux types de récepteurs : CB1 et CB2. Le CB1 se trouve principalement dans le système nerveux central et périphérique alors que le CB2 se trouve dans les tissus non-neuronaux. Toutefois leur mécanisme d'action reste mal connu.

Les EI tels que l'hypotension orthostatique, la dysphorie, la somnolence et les hallucinations limitent l'utilisation de ces molécules. [87]

Neuroleptiques

Parmi les neuroleptiques pouvant être utilisés comme anti-émétiques on retrouve l'olanzapine et l'halopéridol. L'olanzapine est un antipsychotique atypique ayant des propriétés anti-émétiques. Cette molécule agit sur de nombreux récepteurs : dopaminergiques (D1, D2, D3, D4), sérotoninergiques (5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT3, 5-HT6), adrénergiques (1), muscariniques (M1 à M5) et histaminiques (H1). [88]

Son action sur les nausées et vomissements est mal connue mais elle provient sans doute du blocage des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques.

Les essais réalisés ont montré une efficacité de l'olanzapine sur les NVCI à la dose de 5mg par jour les 2 jours précédant la chimiothérapie, puis 10mg par jour le jour de l'administration de la chimiothérapie ainsi que les 7 jours suivant. L'avantage de cette molécule est qu'elle ne nécessite qu'une seule administration par jour et qu'elle n'a pas d'influence sur le CYP450 ce qui limite les interactions.

- Le principal EI est la somnolence.[89]

L'halopéridol :

C'est un neuroleptique appartenant à la famille des butyrophénones, il possède une activité anti-dopaminergique centrale (récepteur D2). Les doses utilisées étant inférieures que celles prescrites en psychiatrie, les EI sont moins fréquents, ils sont similaires à ceux observés avec les phénotiazines.

Sa biodisponibilité est d'environ 70%, on retrouve 2 pics plasmatiques : le premier entre 3 et 6 heures après l'administration et le second entre 12 et 20 heures.

Les doses utilisées dans les études étaient de 4 à 5 mg par jour.[90]

5.2 Les agents non médicamenteux :

Lorsqu'on parle de traitement alternatif, il ne remplace pas les traitements antiémétiques conventionnels, mais vise plutôt à améliorer au maximum la qualité de vie des patients. Cela permet d'envisager une prise en charge globale, tant sur le plan physique que psychologique, à condition que les traitements complémentaires ne nuisent pas à la santé ou n'affectent pas l'efficacité des soins donnés, notamment en termes d'interaction avec les molécules cytotoxiques ou en provoquant des effets secondaires conduisant à un déséquilibre entre les risques et les bénéfices.

Il est fréquent de nos jours que les patients n'informent pas leurs médecins sur leur utilisation des traitements complémentaires, d'où l'intérêt de chercher cette notion dans l'interrogatoire de façon régulière.[91].

Le désir d'une prise en charge globale, le manque de soutien social ou spirituel, et le manque de confiance envers les prescriptions habituelle, sont tous des raisons qui attirent les patients vers les pratiques des médecines complémentaires.[92]

Les traitements alternatifs sont définis comme des traitements adjuvants qui peuvent pallier les effets secondaires des traitements conventionnels et leur retentissement psychologique,

Ils sont utilisés en même temps que les traitements standard spécifiques dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients [93].

5.2.1 Acupuncture :

L'acupuncture, qui constitue un élément important de la médecine traditionnelle chinoise (MTC) et de la médecine complémentaire, est largement mise en pratique depuis des milliers d'années et utilisée pour traiter différentes affections en Chine ; elle gagne également en popularité à l'échelle mondiale.[94]

Elle consiste à stimuler le corps, en général en introduisant des aiguilles très fines dans la peau et les tissus sous-jacents, pour libérer des opioïdes endogènes naturels (endorphines) et des neurotransmetteurs ou neurohormones, ce qui peut modifier l'expérience inconfortable telle que les NVIC et la douleur, cependant, L'acupuncture est une thérapie non médicamenteuse, Elle est un soin de support en onco-hématologie et ne doit pas être considérée comme un traitement curatif du cancer.[95]

Cette technique a été validée par le HAS comme une méthode ayant fait ses preuves et 15 à 20% des patients sous chimiothérapie anticancéreuse y auraient recours en France.

L'acupuncture est souvent recommandée en complément des traitements conventionnels pour aider à gérer les nausées et vomissements par la chimiothérapie, en particulier les NV

aigus. D'ailleurs, il existe peu de données disponibles concernant l'efficacité de l'acupuncture dans le traitement des N/V retardés.[94]

Les effets antiémétiques de l'acupuncture sont apparemment dus à l'augmentation de la sécrétion hypophysique de bêta-endorphines et d'ACTH qui en résulte, avec une inhibition subséquente de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs et du centre du vomissement[96].

L'intérêt de l'acupuncture pour les nausées et les vomissements remonte à 1986, lorsque Dundee a rapporté pour la première fois dans le British Medical Journal qu'un point d'acupuncture, pericardium 6 PC6 , situé à environ 3 cm du poignet, entre les tendons du Muscle fléchisseur carpio-radiale et du muscle long palmaire [97].

Il existe d'autres points come 36E et 4Rp mais la plus utilisée est celle de PC6. La séance d'acupuncture doit se faire à la veille ou quelques heures après la chimiothérapie[98].

Il existe plusieurs méthodes pour effectuer une stimulation des points d'acupuncture :

- L'acupression / digitopuncture : est une technique de massage sans aiguille elle consiste à placer la pulpe des doigts au niveau du poignet pour exercer une légère pression[99].
- L'électrostimulation : Cette méthode utilise un courant électrique de surface appliqué à travers un bracelet pour stimuler le point d'acupuncture souhaité,
- L'acupuncture classique : Cette méthode utilise des aiguilles d'acupuncture qui sont insérées au point d'acupuncture désiré, la stimulation est effectuée manuellement[100].
- L'électro-acupuncture : stimulation au moyen de décharges électriques, elle donne les résultats les plus satisfaisants[101].

Effets indésirables : sont généralement Transitoires et bénins

- Parfois, lors de l'insertion de l'aiguille, une sensation peut être ressentie comme douloureuse, mais elle est généralement passagère.
- Il est possible de ressentir un léger malaise ou une sensation de lipothymie pendant la séance d'acupuncture.
- Une sensation de fatigue peut également être ressentie après la séance.
- Pneumothorax dans des cas rares
- si matériel non stérile risque infectieux
- Il est important de noter que certains symptômes initiaux peuvent s'intensifier pendant 24 à 48 heures après la séance d'acupuncture[95].



Figure 10 : Acupuncture p6 (Pericardium 6)

5.2.2 Phytothérapie :

D'après l'étymologie, le terme "phytothérapie" provient du grec "phyton", qui signifie plante, et "therapein", qui signifie soigner. Ainsi, la phytothérapie se réfère à l'utilisation de plantes dans un but thérapeutique [100].

La phytothérapie est une approche alternative en médecine qui se base sur l'utilisation d'extraits de plantes tels que les herbes, les fleurs, les racines, les feuilles et les écorces pour prévenir et traiter diverses maladies. Elle repose sur la croyance que les plantes médicinales peuvent avoir des effets bénéfiques sur le corps humain, tels que des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antiseptiques, analgésiques et antispasmodiques[101].

Parmi les plantes médicales les plus utilisés on trouve le rhizome de *Zingiber officinale* (famille des Zingibéracées), communément appelé gingembre.

La partie utilisée est le rhizome, le gingembre contient des arylalcanes (partie résineuse : gingérols, shogaols), qui possèdent des propriétés antiémétiques en agissant sur les récepteurs 5HT3[102], [103].

Cependant, les études sur son efficacité sont contradictoires en terme des résultats[104].

Mais l'ajout de gingembre en tant que complément aux médicaments antiémétiques, est considéré comme une option sécuritaire pour les personnes souffrant de nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC). De plus, cette supplémentation peut améliorer leur qualité de vie pendant le traitement [105].

L'association de gingembre et de la camomille semble intéressante vue qu'il permet de réduire efficacement la fréquence des vomissements [106].

5.2.3 Homéopathie :

l'homéopathie (du grec *hómoios*, « similaire » et *páthos*, « souffrance » ou « maladie »), inventée par Samuel Hahnemann en 1796, l'homéopathie est une méthode thérapeutique qui repose notamment sur le principe de similitude, c'est-à-dire soigner par ce qui est semblable à la maladie, Elle consiste en effet, en l'administration à des doses très faibles ou

infinitésimales, de substances susceptibles de provoquer, à des concentrations différentes, chez l'homme en bonne santé, des manifestations semblables aux symptômes présentés par le malade.

Toutefois, les scientifiques insistent sur le fait que s'il n'y a pas de molécule, il ne peut pas y avoir d'effet ; tous les effets cliniques de l'homéopathie, selon eux, doivent donc être dus à un effet placebo[107].

Le médicament homéopathique, qui n'est qu'une composante de l'homéopathie, est défini par la réglementation en vigueur comme « tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre état membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes ». [108].

Beaucoup de patients atteints de cancer font usage des médicaments homéopathiques, souvent en complément d'un traitement conventionnel[107].

Différentes souches peuvent être proposées aux patients pour traiter ces NVCI selon les symptômes :

- Ipeca 9 CH : quand le patient ne s'améliore pas par les vomissements avec une aspect de langue propre, à raison de 3 granules 3 fois par jour.
- Colchicum autumnale 9 CH : quand le patient présente une hypersensibilité aux odeurs, à raison de 3 granules 3 fois par jour.
- Nux vomica 9CH : les nausées, les vomissements et la somnolence sont améliorés par un repos après les repas, 5 granules sous la langue 3 fois par jour.
- L'Arsenicum album 7CH : lorsque la chaleur locale améliore les nausées et les vomissements, le sujet est anxieux et agité, et son état est amélioré par l'application d'air frais sur le visage, à raison de 3 granules 3 fois par jour.
- autres : Tabacum ,Cocculus indicus , Veratrum album ,Ignatia amara , Petroleum[109].

De manière générale la posologie: allant de 3 à 5 granules* 3/jour à prendre après chaque apparition de symptômes, avec espacement entre les prises dès amélioration[110].

Les effets secondaires possibles de l'homéopathie

Les remèdes homéopathiques sont généralement bien tolérés, mais dans de rares cas, certains individus peuvent ressentir des réactions indésirables à cause de l'alcool et des quelques allergies aux constituants des granules comme de lactose / saccharose[111].

5.2.4 Aromathérapie :

Du grec aroma signifiant "arôme" et therapeia qui signifie "soins", l'aromathérapie désigne l'utilisation médicale d'extraits aromatiques de plantes, comprenant les essences et les huiles essentielles. Inventé en 1935 par le chimiste René-Maurice Gattefossé, elle fait partie de la Phytothérapie [112].

En France, l'aromathérapie est considérée comme une médecine non conventionnelle. La vente d'huiles essentielles n'est pas soumise à une réglementation spécifique[113].

L'aromathérapie a montré une efficacité significative pour diminuer les nausées et les vomissements chez les patients atteints de cancer, de plus, il a été démontré efficace pour atténuer les nausées[114].

Les huiles utilisées dans la prévention des NVCI sont : HE cardamome (Elletaria cardamomum), HE gingembre (Zingiber officinale), HE estragon (Artemisia dracunculus), HE de citron (Citrus lemon), de menthe poivrée (Mentha piperita), HE lavande, et HE Basilic exotique (Ocimum basilicum)[115].

Une revue systématique sur l'efficacité de l'aromathérapie inhalée dans le traitement des NVCI faite par Jean Toniolo , Valérie Delaide , Pascale Beloni a été menée selon les directives PRISMA et a interrogé 5 bases de données (Pubmed, Scopus, base de données Cochrane, Embase, CINAHL).

11 études ont été incluses, neuf chez l'adulte, deux chez l'enfant. Chez les adultes sept études sur neuf montrent des résultats statistiquement significatifs par inhalation directe. Quatre sur sept ont atténué les nausées et les vomissements grâce à l'utilisation d'huile essentielle de menthe poivrée ou de gingembre, trois ont réduit les nausées uniquement en utilisant de l'huile essentielle de camomille, de gingembre ou de cardamome[116].

Parmi les huiles les plus utilisés on trouve « HE de citron » (Citrus lemon), elle est riche en vitamine C, avec une propriété d'hépatoprotection[117].

Son posologie : 1 goutte sur un support neutre (mie de pain ou dans une cuillère d'huile ou de miel), 3 fois par jour, pendant 5 jours si nécessaire, Uniquement à respirer pour les femmes enceintes, allaitantes et les enfants avant 6 ans [118].

Précautions d'utilisation :

l'huile essentielle de Citron peut être irritante pour la peau et photosensibilisante, il est donc préférable de ne pas l'appliquer sur la peau avant une exposition au soleil, et de ne pas la diluer préalablement[119].

6. Conseils hygiéno-diététiques :

Le mode de vie et l'alimentation sont deux pratiques utiles pour aider à réduire les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie. Il n'y a pas d'étude clinique spécifique à ce sujet, mais des recommandations pratiques sont émises par des organisations telles que l'American Cancer Society[120] et l'Association Francophone des Soins Oncologiques de Support[98]. Voici les principaux conseils :

- Favoriser l'hydratation : prévention de l'insuffisance rénale
- Fractionner l'alimentation : 6 à 8 petits repas et/ou collations par jour.
- Proposer de prendre son repas lentement.
- Manger avant d'avoir faim, la faim pouvant provoquer des nausées.
- Préférer des petits repas froids pour éviter les fortes odeurs.
- Favoriser des aliments simples à digérer, adaptés au goût du patient et dont l'odeur est neutre.
- Il est préférable d'éviter les aliments excessivement gras, frits et épicés.
- Encourager la prise de compléments alimentaires.
- Boissons selon les goûts du patient entre les repas (eau, infusion, jus de pomme, coca), si besoin avec une tasse fermée et une paille (limitation des odeurs)
- Des boissons adaptées aux préférences du patient entre les repas (eau, infusion, jus de pomme, Coca Cola® dégazé), éventuellement avec une tasse fermée et une paille pour limiter les odeurs.
- Après le repas, il est recommandé de rester assis pendant 30 minutes, en position assise, Si la position couchée est nécessaire, il est préférable de privilégier le côté droit afin de favoriser la vidange gastrique.
- Faire des activités qui permettent de ne pas penser aux nausées (exercice physique, hobbies).

7. Schémas de prémédication antiémétique :

a. 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.

b. 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.

c. 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.

d. Chimiothérapie fortement émétisante :

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

Risque élevé d'apparition de NVCI : chimio hautement émétisante et/ou score ≥ 8	
Phase aiguë (j1)	Phase retardée
<ul style="list-style-type: none">• Aprépitant <i>per os</i> 125 mg• Ondansétron i.v. 16 mg• Méthylprednisolone i.v. 60 mg	<ul style="list-style-type: none">• Aprepitant <i>per os</i> 80 mg (j2 et 3)• Prednisone <i>per os</i> 40 mg (j2, 3 et 4)
Risque modéré d'apparition de NVCI : chimio modérément émétisante et score < 8	
Phase aiguë (j1)	Phase retardée
<ul style="list-style-type: none">• Ondansétron i.v. 16 mg• Méthylprednisolone i.v. 40 mg	<ul style="list-style-type: none">• Prednisone <i>per os</i> 40 mg (j2 et 3)
Risque faible d'apparition de NVCI : chimio faiblement émétisante et score < 8	
Phase aiguë (j1)	Phase retardée
<ul style="list-style-type: none">• Méthylprednisolone i.v. 40 mg	<ul style="list-style-type: none">• Néant

Tableau 11 : Protocoles antiémétiques standards. NVCI : nausées et vomissements chimio-induites [121].

8. Les complications et les conséquences des NVCI :

Le mauvais contrôle des NVCI a un impact négatif majeur sur la qualité de vie du patient, les activités quotidiennes, les activités professionnelles, la vie sociale et relationnelle. [6]

D'autre part, les NVCI peuvent être responsables de complications métaboliques graves et pourrait devenir une contre-indication à la poursuite du traitement anticancéreux (Collégiale des universitaires en hépato gastro entérologie, 2012).

8.1 Altération de la qualité de vie :

Elle fait référence à tout changement négatif qui affecte le bien-être global d'un individu. [122]

La qualité de vie est un paramètre complexe à aborder. En effet ce n'est pas une constante biologique ou un symptôme physique objectivable puisqu'il s'agit du ressenti du patient. Cependant ce n'est pas parce qu'il est difficilement discernable qu'il n'a pas d'effet sur la santé de la personne. La qualité de vie semble en effet un facteur prédictif de la survie [123] [124], en plus d'être un indicateur de la manière dont le patient vit son traitement et sa maladie. Les premiers essais d'évaluation de la qualité de vie des malades du cancer ont lieu dès l'introduction des chimiothérapies et se concentrent surtout sur l'autonomie du patient. En 1948 est publiée l'échelle de performance de Karnofsky (KPS) qui évalue en pourcentage la capacité du patient à effectuer les tâches de sa vie quotidienne [125].

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

Tableau 12 : Statut de performance d'après l'Index de performance de Karnofsky. [125]

La qualité de vie au sens large peut inclure d'autres symptômes comme la fatigue ou la dépression qui seront souvent traitées ensemble car ce sont des syndromes interdépendants ; une grande fatigue diminue la qualité de vie et peut entraîner une dépression, la dépression est souvent aussi marquée par une grande fatigue....etc.

Suite au NVCI, les individus peuvent ressentir une détérioration de leur santé mentale, physique et émotionnelle, ce qui peut avoir un impact significatif sur leur quotidien, donc une altération de leur qualité de vie

- Faiblesse, détérioration du statut physique : [122]

Entrainant une diminution de la qualité de vie, des interactions sociales et pouvant conduire à une baisse de morale, voire à une dépression.

La fatigue peut avoir un lourd impact sur la vie quotidienne en empêchant de réaliser les tâches nécessaires à la vie de tous les jours, mais également en empêchant la personne de travailler ce qui peut la mettre en danger financièrement, accentuant la détresse psychologique des patients atteints de cancer

Cette faiblesse peut également être à l'origine d'un retard pour les cycles de chimiothérapie à cause de la dégradation importante de l'état de santé, voire même à un refus du patient de continuer les soins à cause d'une perception négative de son traitement

- La déshydratation : [122] [126]

La déshydratation causée par les vomissements chimio-induite peut entraîner une perte importante de liquides corporels et d'électrolytes, ce qui peut conduire à des troubles hydroélectrolytiques (hypochlorémie, hypokaliémie, insuffisance rénale, alcalose métabolique) pouvant, à stade avancé, mettre en jeu le pronostic vital.

Certains types de chimiothérapie peuvent endommager les cellules rénales, et un traitement toxique pour les reins est appelé néphrotoxique. Pour protéger les reins, il sera conseillé au patient d'augmenter sa consommation d'eau tout au long de son traitement. Cette consommation accrue d'eau améliorera l'élimination du médicament par les reins, réduisant ainsi sa toxicité.

- L'anorexie ou la dénutrition : [122]

Généralement associée à une perte de poids ou d'appétit en cas de vomissements chroniques. On considère une perte de poids importante comme >5 % du poids total [127]. Dans ce cas, une nutrition parentérale ou des compléments alimentaires hyperprotidiques et hypercaloriques peuvent être initiés par le médecin traitant ou l'oncologue

- Conséquence sur la santé bucco-dentaire :

Les vomissements fréquents peuvent causer une érosion de l'émail des dents (la couche externe qui recouvre les couronnes dentaires), en particulier celle des faces palatines des incisives supérieures, Ceci augmente nettement le risque de carie dans ces zones et provoque une hypersensibilité dentaire

La dénutrition suite aux vomissements chroniques quant à elle, provoque une anémie ce qui va amener à une mauvaise cicatrisation et va augmenter le risque de parodontopathie : pathologies infectieuses affectant le parodonte, ça veut dire l'ensemble des tissus de soutien de la dent Déchirure longitudinale de la muqueuse du cardia liée aux efforts de vomissements (syndrome de Mallory-Weiss) [8] : ce qui aboutit à une hématomèse (vomissement de sang) dû à une [hémorragie digestive haute](#) parfois massive et mortelle [129]

- Œsophagite : [128]

Les vomissements peuvent provoquer une œsophagite, qui est une inflammation de la muqueuse de l'œsophage, de plusieurs manières : [130]

Irritation chimique : Lorsque le contenu gastrique, qui est acide en raison de la présence d'acide chlorhydrique dans l'estomac, remonte dans l'œsophage et est expulsé lors des vomissements, il peut irriter et endommager la muqueuse de l'œsophage. Cette exposition répétée à l'acide gastrique peut entraîner une inflammation de l'œsophage, conduisant à une œsophagite.

Traumatisme mécanique : Les vomissements peuvent exercer une pression importante sur la paroi de l'œsophage. Lorsque cette pression est excessive ou répétée, elle peut causer des lésions physiques à la muqueuse de l'œsophage, entraînant une inflammation.

- L'interruption des traitements oraux : [122]

Dans ce cas, les médicaments sont non pris ou évacués avec les vomissements. On peut également observer une diminution de la dose absorbée de la thérapie par voie orale ce qui engendre une diminution des effets bénéfiques voire un échec total du traitement.

- un allongement de l'hospitalisation : [122]

En particulier en cas de vomissements retardés, pour surveiller de près son état clinique, administrer des fluides par voie intraveineuse pour prévenir la déshydratation, ajuster les médicaments pour contrôler les symptômes et évaluer s'il existe des complications potentielles.

L'hôpital de Besançon a, en 2010, instauré une échelle mesurant la toxicité des NVCI. Ce tableau est très utile au praticien pour le suivi du patient tout le long de son traitement mais également, pour l'aider à décider du changement ou du maintien d'une thérapeutique restant surmontable pour le patient. (Westeel & Doudeau, 2010)

Tableau 13 : Classification DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS (NVCi) PAR LE NATIONAL CANCER INSTITUTE ET LA CTCAE [6]

	Nausée	Vomissement
Grade 1	Perte d'appétit	1 épisode de vomissement/24h
Grade 2	Baisse des apports alimentaires Sans perte de poids Sans déshydratation Sans dénutrition	2 à 5 épisodes de vomissements/24h
Grade 3	Apports insuffisants (caloriques et/ou hydriques) Nutrition par sonde, parentérale et/ou hospitalisation requise	> 6 épisodes de vomissement / 24h
Grade 4		Risque vital
Grade 5		Décès

Les NVCi doivent être pris en charge le plus rapidement possible car leur contrôle le premier jour de chimiothérapie améliore la tolérance des jours suivants et le contrôle des NVCi lors de la première cure améliore la tolérance des cures suivantes. La diminution de ces NVCi permet de délivrer plus de chimiothérapie au patient, en moins de temps et de lui offrir un meilleur confort de vie.

**DEUXIEME
PARTIE :
ETUDE PRATIQUE**

ETUDE PRATIQUE

I. INTRODUCTION

Les nausées et les vomissements chimio induits sont considérés parmi les effets secondaires les plus répandus et les plus gênantes suite à l'administration des traitements antinéoplasiques.

Elles ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients, ainsi que leurs complications graves qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

II. OBJECTIFS

1-l'objectif principal :

L'objectif principal vise à déterminer l'incidence des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVCI) dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital Houari Boumediene de Kasr El Hirane.

2-les objectifs secondaires :

Des objectifs secondaires sont :

-estimer l'impact sur la qualité de vie par l'évaluation de la prise en charge dans notre service.

- Savoir si notre prescription antiémétique conforme aux recommandations.
- Développer des nouvelles stratégies de prévention et de traitement des NVCI, et qui soient plus efficaces et moins couteux.

3-Population d'étude :

Tous les patients observés en consultation ou hospitalisés au service d'oncologie médical à l'EPH de KSAR EL HIRANE , pendant la période d'étude.

III. MATERIEL ET METHODES

a. Type d'étude :

C'est une étude épidémiologique observationnelle transversale monocentrique prospective à visé descriptive et analytique.

b. Durée et lieu de l'étude

Le cadre de cette étude était le service d'oncologie de l'hôpital de jour de Kasr El Hirane où elle a été menée sur une durée de 06 mois de Octobre 2023 jusqu'à Mars 2024.

c. Les limites d'étude et difficultés

Cette étude présente deux principales limites :

- la taille réduite de l'échantillon de participants
- la non observance du traitement de certains patients
- la durée restreinte de la recherche (06 mois seulement)

d. Sélections des patients :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients :

- toutes les tranches d'âge, et nous avons obtenu le consentement éclairé des parents pour les patients âgés moins à 18 ans.
- tous patients suivis pour un cancer confirmé histologiquement quel que soit le stade.
Sous chimiothérapie anticancéreuse quel que soit le protocole.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude tous les patients :

- le patients qui ne souhaitant pas participer à l'étude.
- les patients qui sont déjà inclus dans une ancienne étude faite au sein de notre service.
- les patients perdus de vue.

e. Méthode De Recueil Des Données :

Le recueil de données a été effectué à partir des dossiers papier des patients et

À l'aide d'un questionnaire (Annexe). 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. Les patients interrogés étaient en hôpital de jour (HDJ). Chaque entretien durait Entre 5 et 10 minutes.

f. Saisie Et Analyse Des Données :

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour Être analysées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS version 27.0 et la génération des graphes a été faite par Microsoft Excelle 2013.

g. Considérations Éthiques :

Dans le cadre de notre étude, les considérations éthiques qui ont été prises en compte :

- information des patients de manière claire et compréhensible sur l'objectif de cette étude
- le consentement éclairé des patients.
- traitement des données de manière confidentielle et anonyme.
- L'étude était conforme aux recommandations éthique.

IV. RESULTATS

A. Description de la population étudiée :

Tous les patients ont accepté de répondre au Questionnaire, sur 91 patients, 56 étaient des femmes et 35 Hommes, 84 patients ne consommaient pas d'alcool de façon régulière et 70 patients ne fumaient pas.

Et 59 avaient un âge plus ou égale de 50 ans avec une moyenne à 57,12 ans.

1. Répartition selon le genre :

Sur 91 patients, 56 étaient des femmes et 35 des hommes, on note une nette prédominance féminine avec une sex-ratio d'environ 8 femmes pour 5 hommes soit 0.625 (Figure 11).

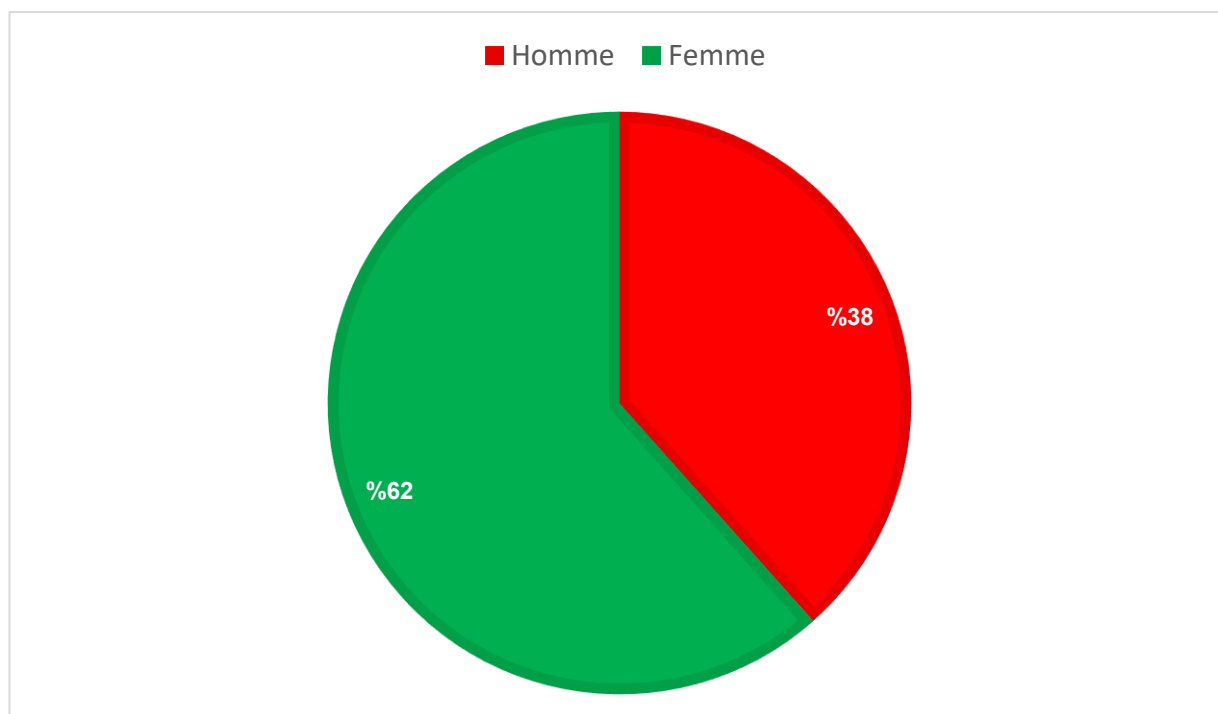


Figure 11 : Répartition selon le genre.

2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen des patients est de 57.12 ans avec des extrêmes allant de 08 à 88 ans, Dont :
[0,10ans[n=01 (1.1%), [10,20ans[n=02 (2.2 %) , [20,30ans[n=02 (2.2%) , [30,40ans[n=06 (6.6 %)
[40,50ans[n=20 (22.0 %), [50,60ans[n=20 (22.0%) , [60,70ans[n=19 (20.9 %) , [70,80ans[n=11 (12.1%)
[80,90ans [n=10 (11.0%), [90,100ans [n=0 (0.0 %) . (Figure 12)

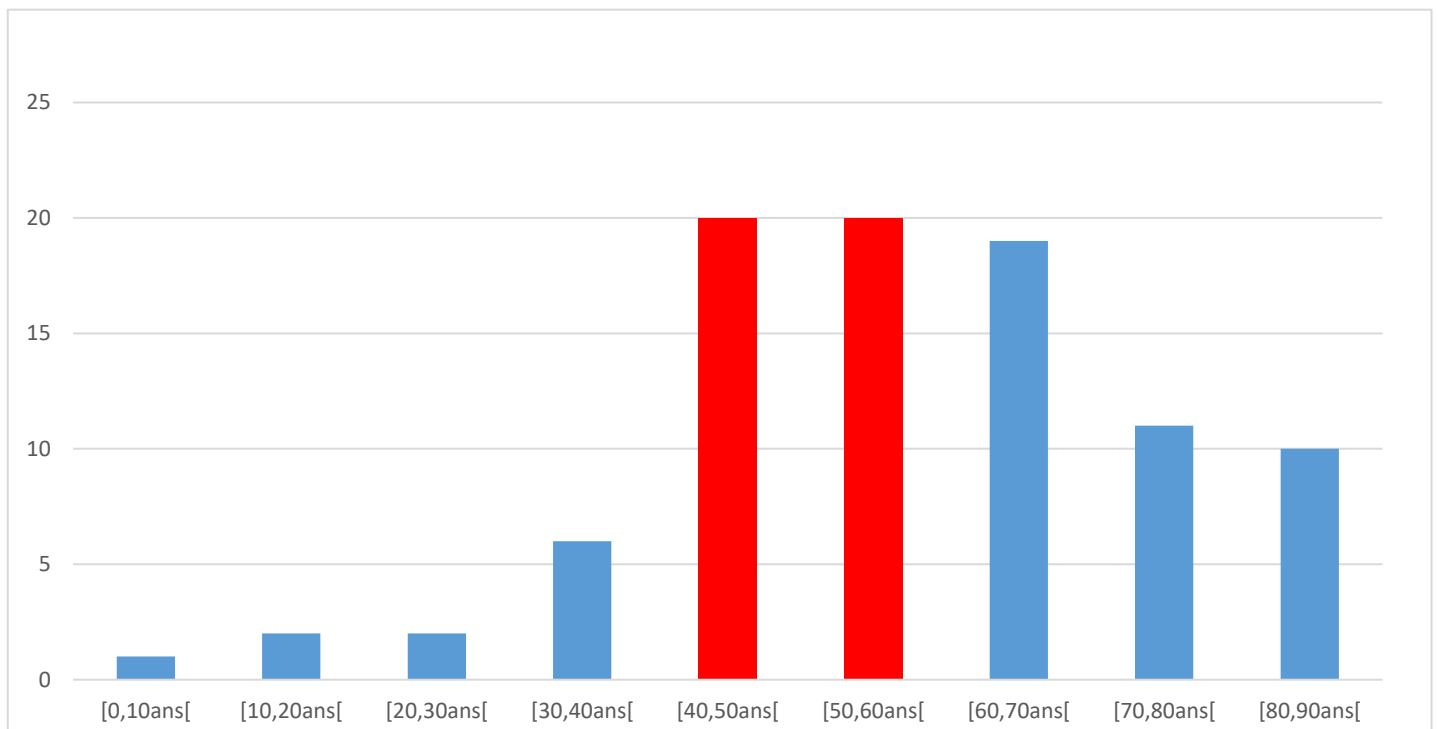


Figure 12 : Répartition selon les tranches d'âge.

3. Répartition des patients selon le diagnostic de la pathologie :

Les patients interrogés avaient principalement un **cancer du sein** (40.7%). Les autres pathologies retrouvées, par ordre de fréquence, sont :

- le cancer du côlo-rectal (8.8%)
- le cancer broncho-pulmonaire (5.5%)
- le cancer de cavum (5.5%)
- Sarcome musculosquelettique (5%)
- le cancer de prostate (4.4%)
- le cancer hépatique (3.3%)
- le cancer de la vessie (3.3%)
- le cancer de l'estomac (3.3%)
- le cancer de l'ovaire(3.3%)
- le cancer spino-Cellulaire (3.3%)
- le cancer de la tête de Pancréas (3.3%)
- le cancer de l'endomètre (2.2%)
- le cancer de la langue (2.2%)
- le cancer de l'amygdal (1.1%)
- le cancer de Larynx (1.1%)
- le cancer Cérébrale (1.1%)
- carcinome épidermoïde (1.1%)
- le cancer de la thyroïde (1.1%)

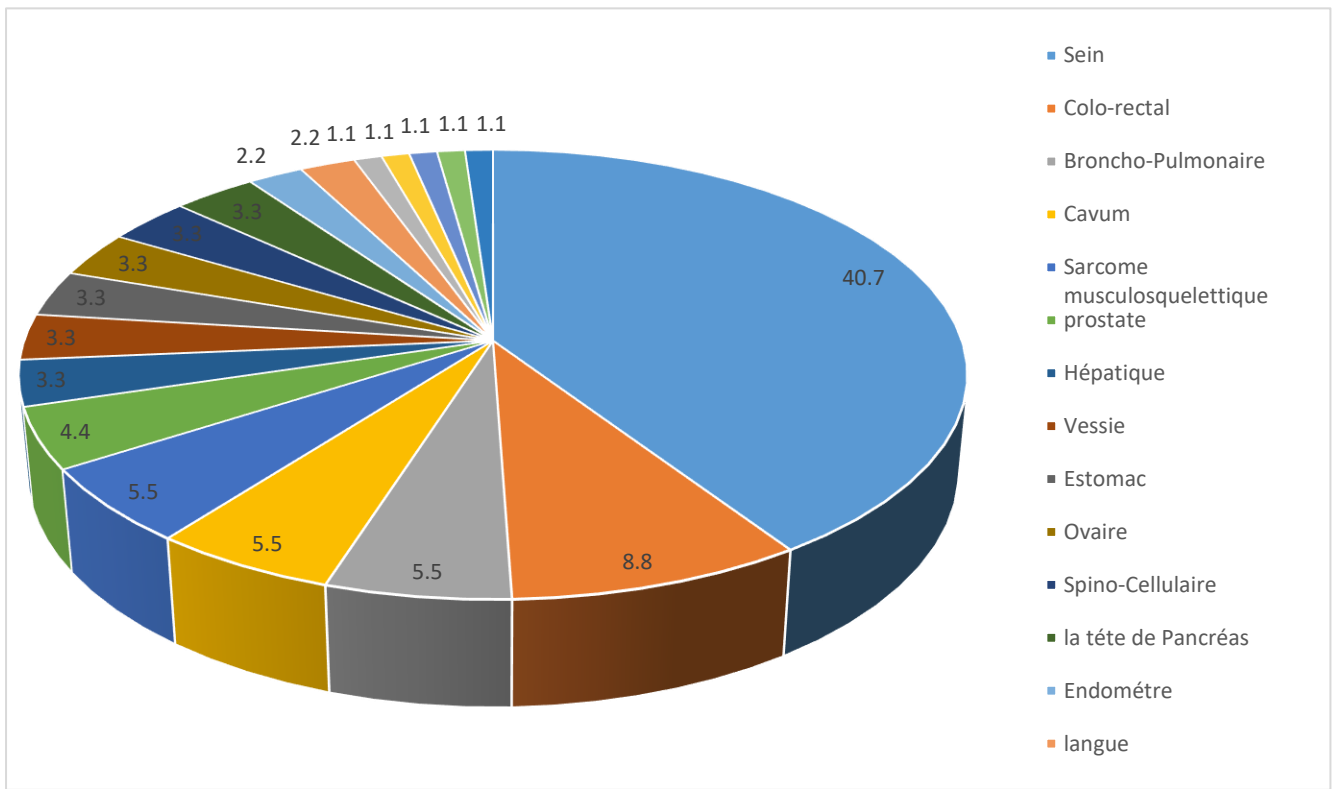


Figure 13 : Répartition des patients selon le diagnostic de la pathologie.

4. Répartition selon le niveau émettant du protocole

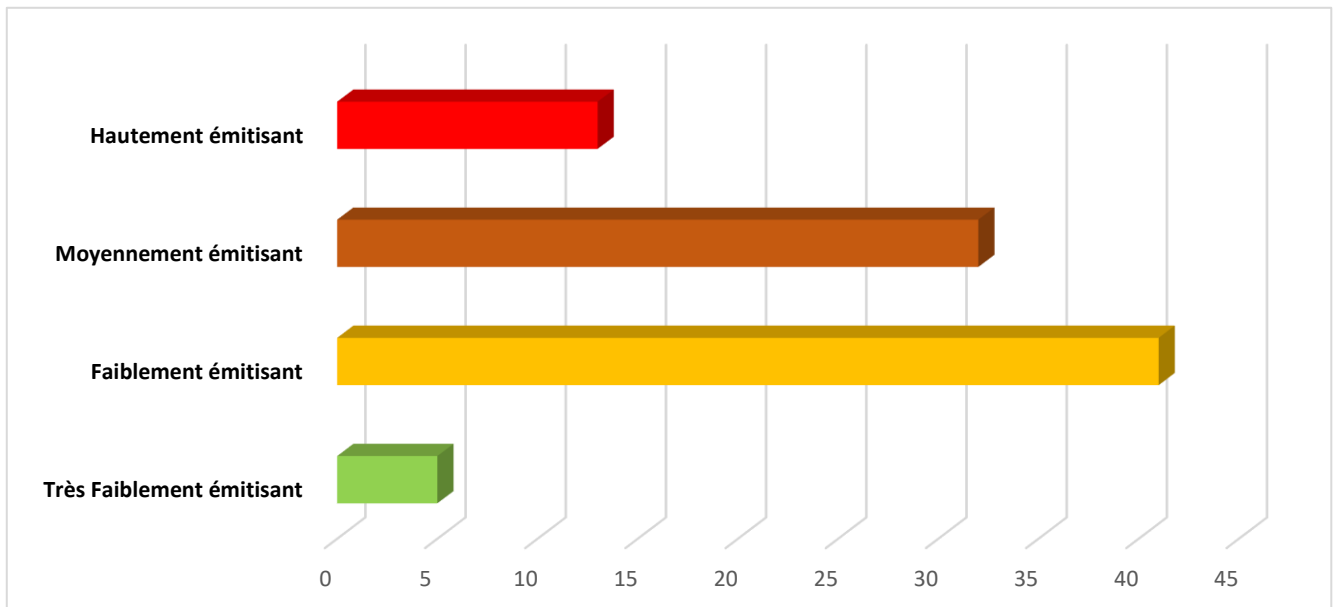


Figure 14 : Répartition selon le niveau émettant du protocole.

La majorité des protocoles utilisés étaient classés faiblement émettant (45.05%), 35.16% étaient moyennement émettant, 14.28% étaient hautement émettant et seulement 5.49% était très faiblement émettant

5. Répartition des patients selon l'observance du traitement

Parmi les patients prenant leur traitement antiémétique à domicile, 78% se disaient observants (Figure 15).

Et 22% déclarent qu'ils ne sont pas observants.

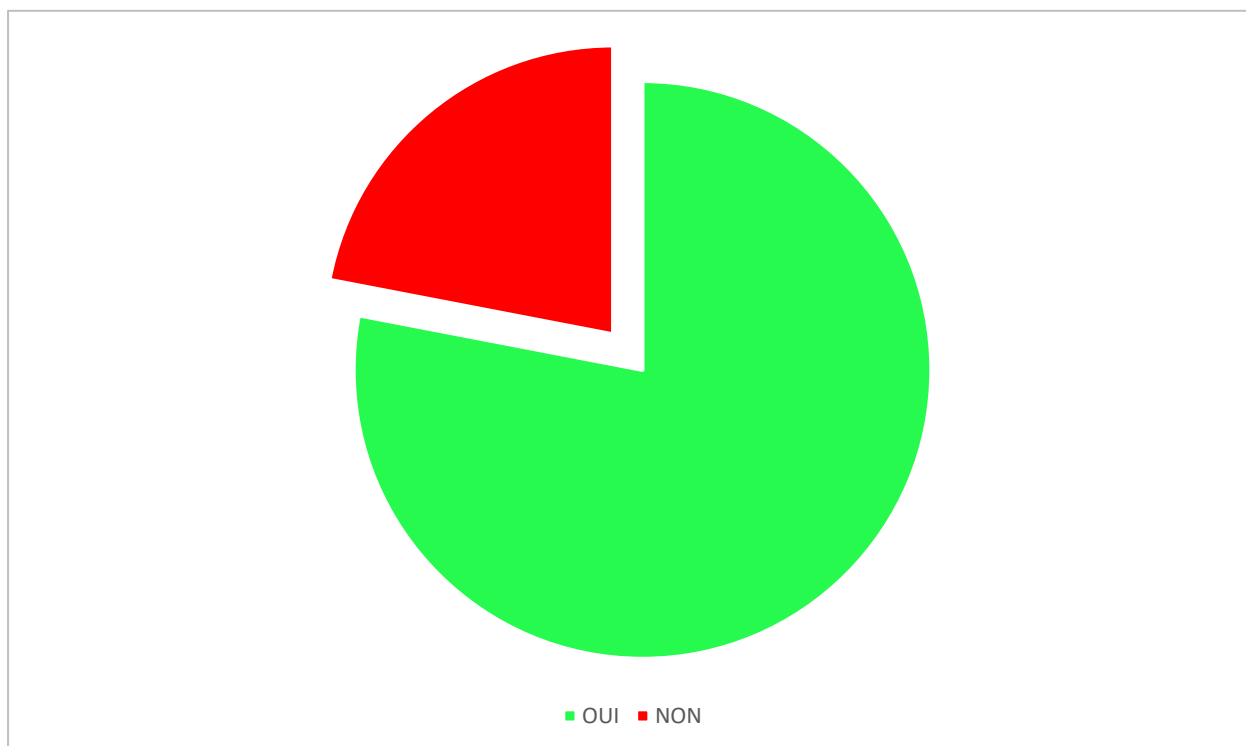


Figure 15 : Répartition des patients selon l'observance du traitement.

B.Description des nausées et vomissements chimio-induits

1- Incidence des NVCI

Dans un premier temps, nous avons voulu savoir quelle était l'incidence des nausées et vomissements de façon générale, on a constaté que 85.71 % ont eu des NVCI sur 91 patients , dont 34.06% avaient seulement des nausées et 51.65 % avaient à la fois les nausées et les vomissements , alors que 14.28 % des patients interrogés n'ont jamais eu de NVCI.

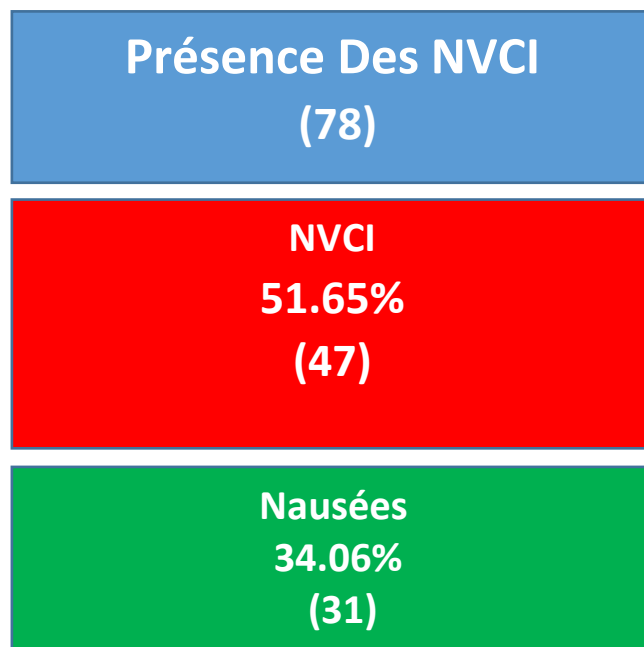


Figure 16 : Représente le taux des NVCI.

L'incidence des NVCI dans le service d'oncologie médical de l'hôpital Houari Boumediene de Kasr El Hirane. Sur une période de 06 mois est de 0.85 soit 85.71%.

L'incidence spécifique selon chaque type des NVCI est de :

NVCI Aigue : 0.577 soit 57.70%

NVCI Retardés : 0.346 soit 34.6%.

NVCI Anticipés : 0.770 soit 7.70%.

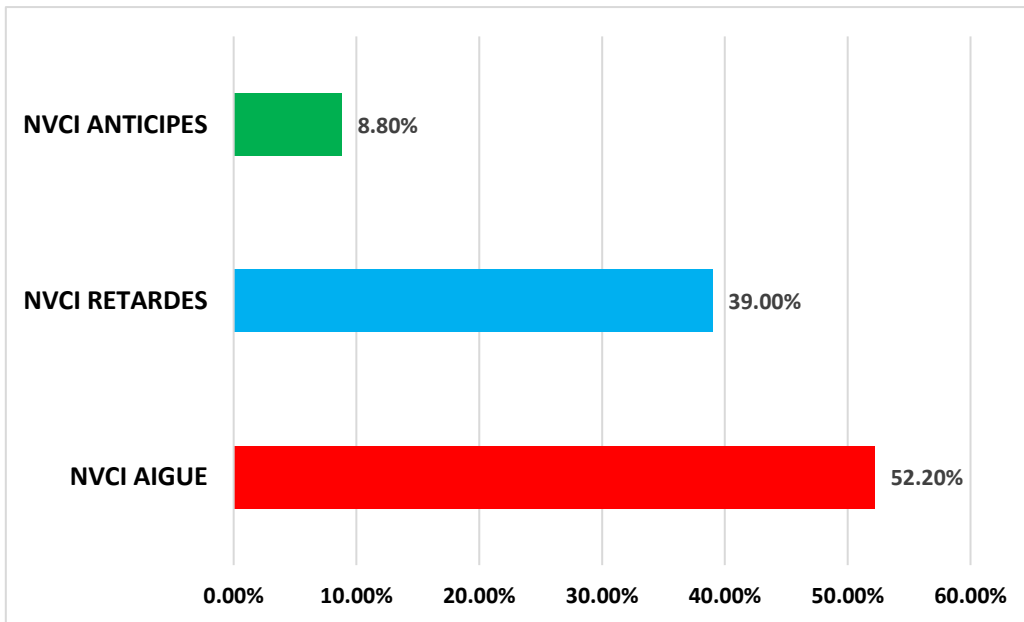


Figure 17 : Répartition des NVCI.

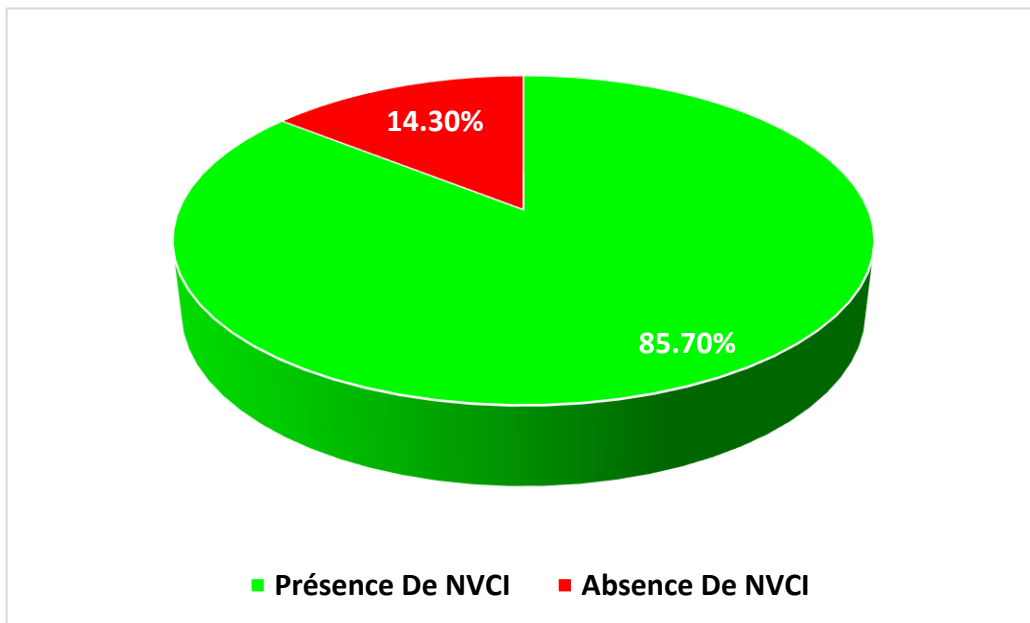


Figure 18 : Représente le taux de présence des NVCI et taux d'absence.

2/Répartition des nausées et vomissements

Les tableaux ci-dessous donnent la répartition des nausées et vomissements selon leur grade chez les patients interrogés :

	Nausées anticipés	Nausées aiguës	Nausées retardées
Absence	28	12	23
Grade 1	0	15	3
Grade 2	3	4	5
Grade 3	0	0	0

Tableau 14 : Nombre de patients ayant eu des nausées lors de leur dernière cure de chimiothérapie.

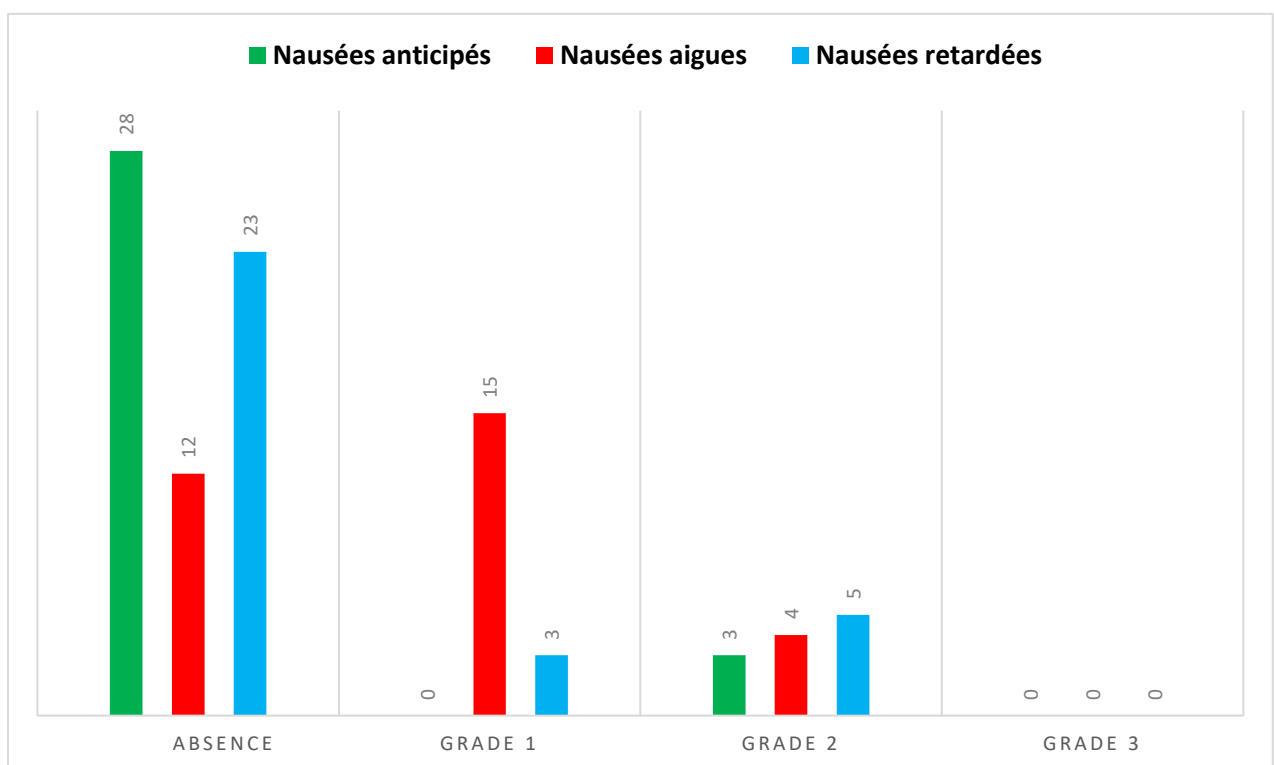


Figure 19 : Répartition des nausées selon leur grade.

	NVCI anticipés	NVCI aigues	NVCI retardés
Absence	44	23	28
Grade 1	0	10	07
Grade 2	1	10	12
Grade 3	2	3	0
Grade 4	0	1	0

Tableau 15 : Nombre de patients ayant eu des vomissements lors de leur dernière cure de chimiothérapie.

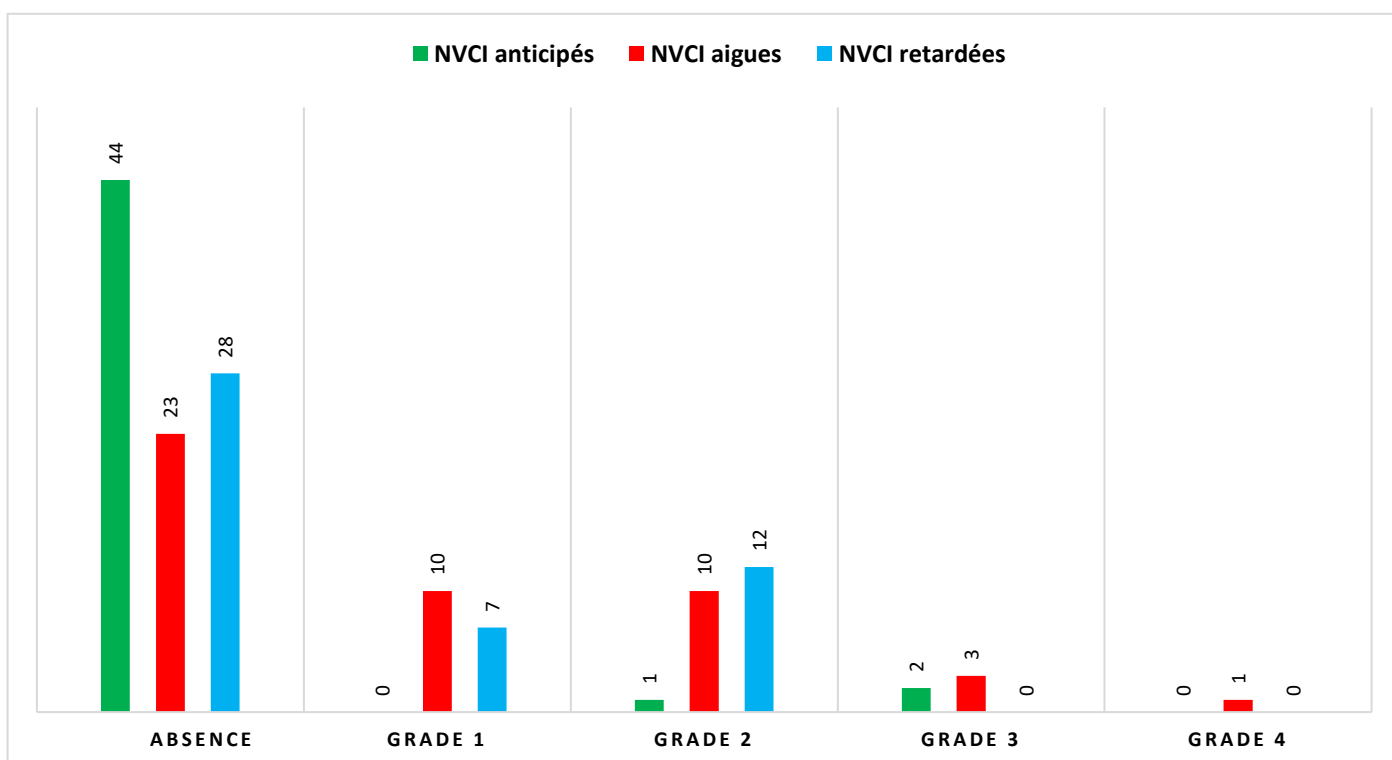


Figure 20 : Nombre de patients ayant eu des vomissements lors de leur dernière cure de chimiothérapie.

3. Répartition des NVCI selon le niveau émettant des protocoles

Dans un second temps, nous avons regardé la graduation des nausées et des Vomissements selon le niveau émettant de la chimiothérapie reçue par les patients.

Les [tableaux 16-17] nous montrent que la répartition est la même quel que soit le niveau Émettant de protocole de chimiothérapie.

3.1 Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émettante

	Nausées anticipés	Nausées aiguës	Nausées retardées
Absence	15	9	13
Grade 1	0	8	2
Grade 2	3	1	3
Grade 3	0	0	0

Tableau 16 : Répartition des Nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émettantes.

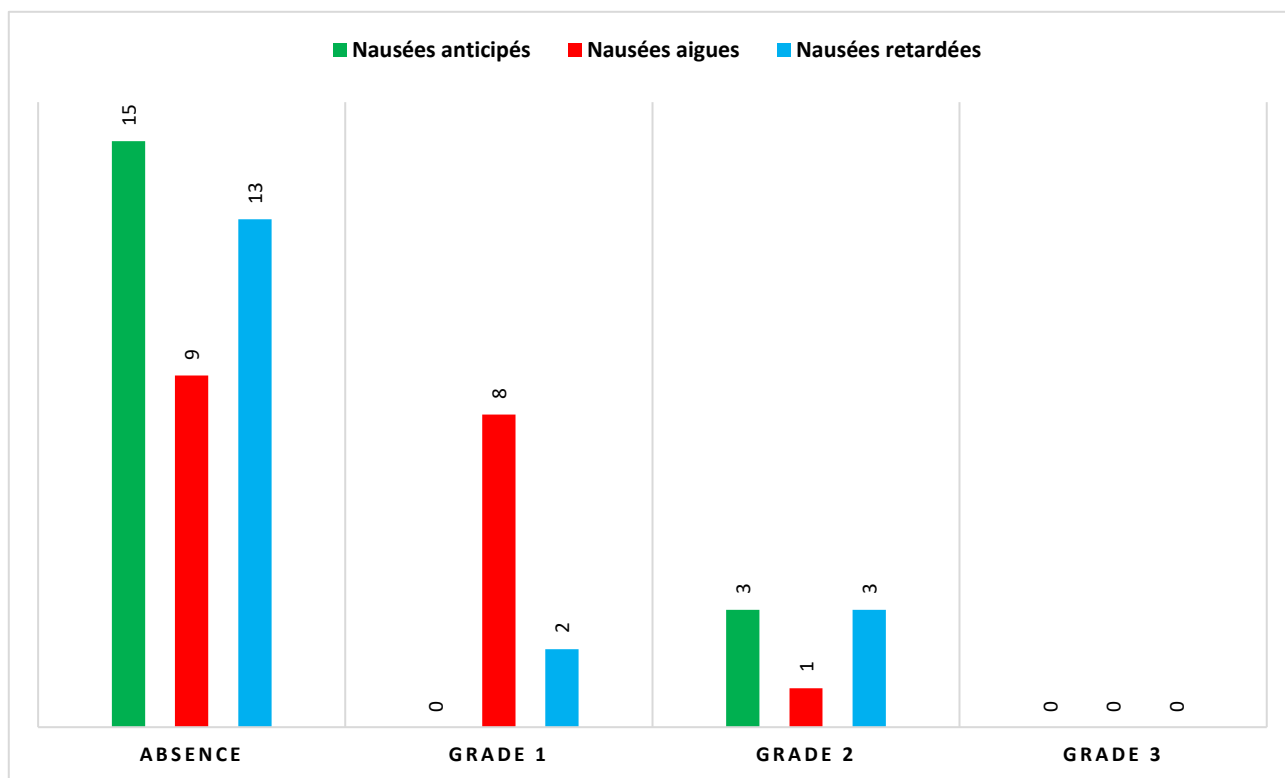


Figure 21 : Répartition des Nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émettantes.

-On note que 40.9% des patients ont eu des nausées seul, (47.1%) des nausées étaient de Grade 01 dans la phase aigüe, (11.8%) dans la phase retardée.

-(17.6%) des nausées étaient de grade 02 dans la phase retardée et anticipée.

	NVCI anticipés	NVCI aigues	NVCI retardées
Absence	24	16	13
Grade 1	0	4	6
Grade 2	1	5	7
Grade 3	1	1	0
Grade 4	0	0	0

Tableau 17 : Répartition des nausées vomissements chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisantes.

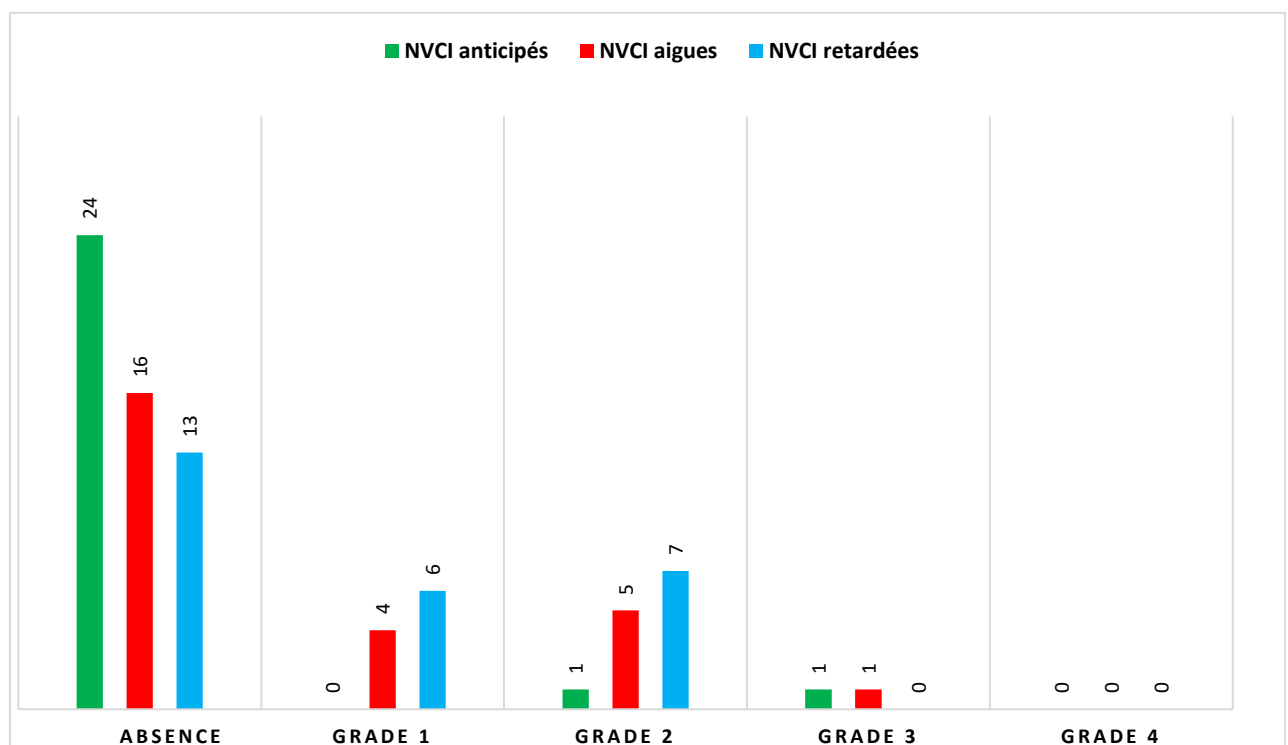


Figure 22 : Répartition des Nausées et vomissements chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisantes.

Tandis que la majorité des patients ont eu des nausées vomissements (59.1 %)

Nous avons trouvé que 24.0% des nausées vomissements (NV) étaient grade 01 dans la phase retardée et 16.0% dans la phase aigüe.

Ensuite, 28.0% des NV étaient grade 02 dans la phase retardée et 20.0% dans la phase aigüe et 4.0% dans la phase anticipée, alors que les NV de grade 03 étaient 0.0% retardée et 4.0% dans la phase aigüe et le même pourcentage dans la phase anticipée.

Les Protocoles de faible et très faible niveau émétisant qui sont utilisés dans notre service :

*Bévacizumab

*Nimotuzumab

*Paclitaxel

*Docitaxel

*Mitomycine

*5-Fluorouracile

*Gémcitabine

*Acide zolédronique

*Capécitabine

3.2 Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante

	Nausées anticipés	Nausées aigues	Nausées retardées
Absence	8	0	8
Grade 1	0	5	0
Grade 2	0	3	0
Grade 3	0	0	0

Tableau 18 : Répartition des nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante.

	NVCI anticipés	NVCI aiguës	NVCI retardées
Absence	13	4	11
Grade 1	0	5	1
Grade 2	0	4	2
Grade 3	1	1	0
Grade 4	0	0	1

Tableau 19 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante.

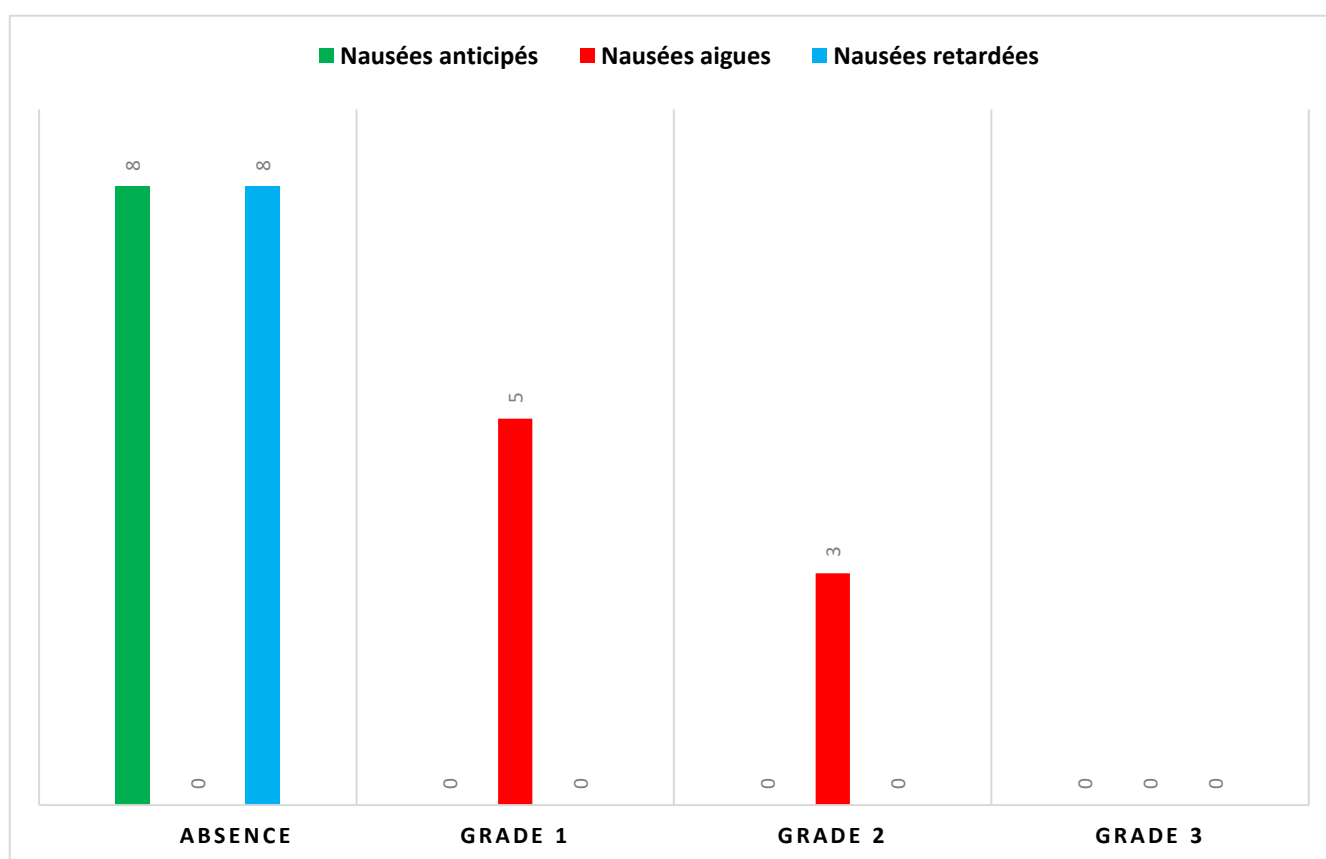


Figure 23 : Répartition des Nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante.

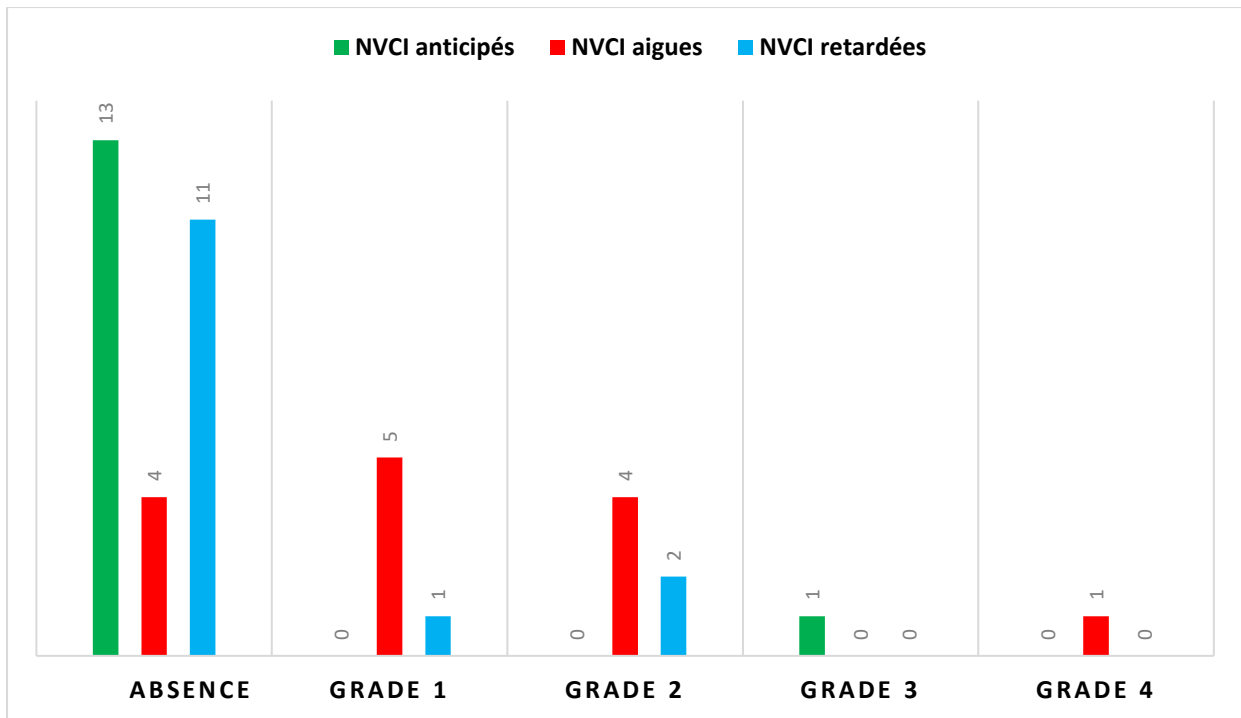


Figure 24 : Répartition des NV chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante.

On note très peu nombre des patients qui ont eu des nausées seules, avec l'absence des nausées anticipées et retardées, et la majorité des cas observés étaient de 62.5% Grade 01 et 37.5% Grade 02 dans la phase aiguë, avec absence totale des Nausées grade 03 dans les trois phases.

Tandis que, La majorité des patients ont eu des nausées et des vomissements à la fois 63.6%

(42.9%) des NVCI étaient de grade 01 :

-35.7% dans la phase aiguë.

-7.2% dans la phase retardée.

(42.9%) des NVCI étaient de grade 02 :

-28.6% dans la phase aiguë.

-14.3% dans la phase retardée.

(7.1%) des NVCI étaient de grade 03

-7.1% dans la phase anticipé

(7.1%) des NVCI étaient de grade 04

-7.1% dans la phase aigüe.

Les molécules utilisées dans notre service et qui ont un niveau moyennement émétisant :

-Doxorubicine

-Oxaliplatine

-ifosfamide

-Carboplatine

3.3 Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante :

	Nausées anticipés	Nausées aiguës	Nausées retardées
Absence	5	3	2
Grade 1	0	2	1
Grade 2	0	0	2
Grade 3	0	0	0

Tableau 20 : Répartition des Nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante.

	NVCI anticipés	NVCI aiguës	NVCI retardées
Absence	7	3	4
Grade 1	0	1	0
Grade 2	0	1	3
Grade 3	0	2	0
Grade 4	0	0	0

Tableau 21 : Répartition des Nausées et vomissements chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante.

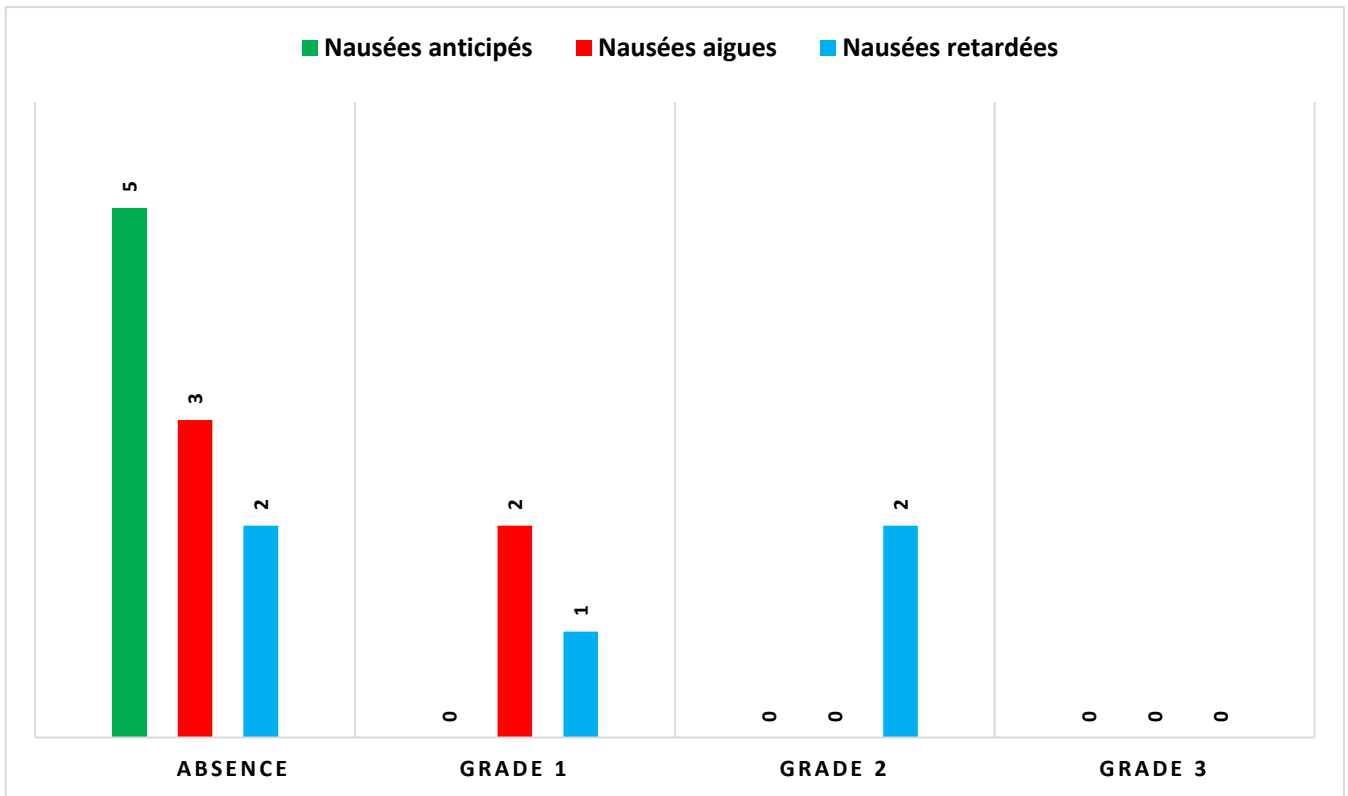


Figure 25 : Répartition des Nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante.

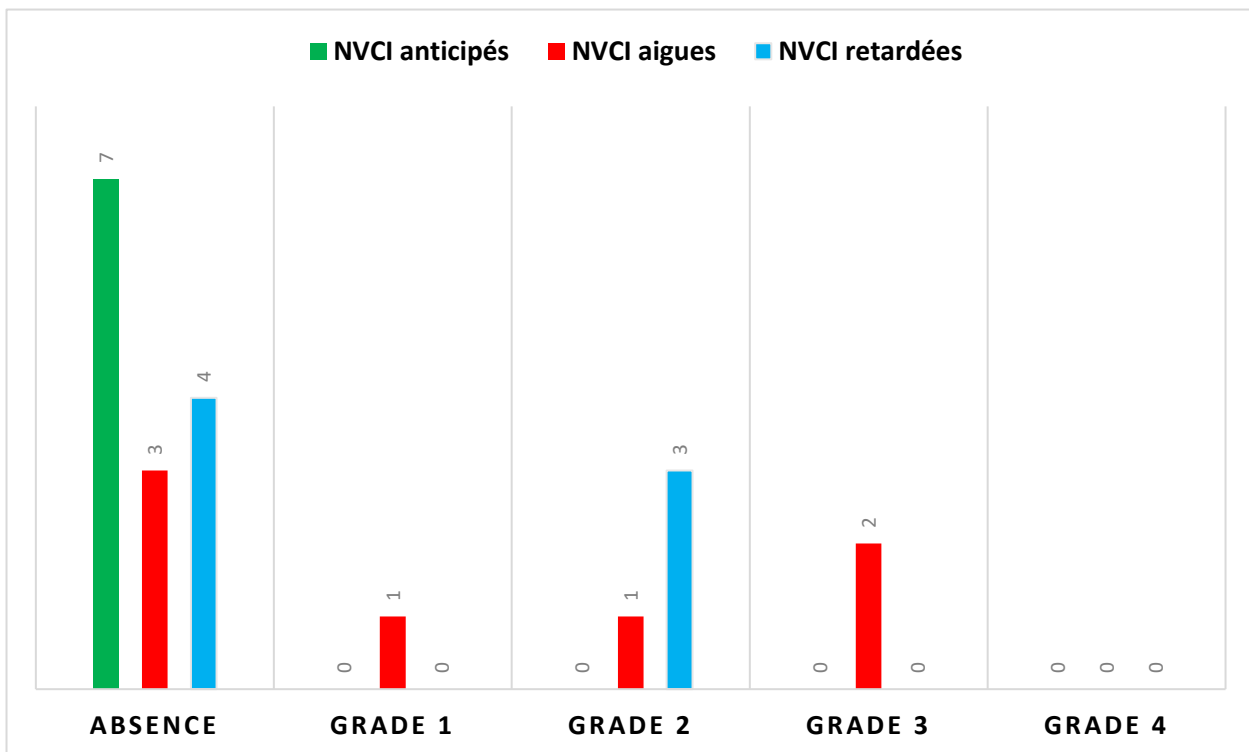


Figure 26 : Répartition des Nausées et vomissements chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante.

60% des patients sous chimiothérapie hautement émétisante présentent des nausées grade 01 dont 40.00% étaient dans la phase aigue et 20.00% dans la phase retardée. alors que le reste des cas 40.00% , ont eu des nausées grade 02 dans la phase retardée , en notant l'absence des nausées grade 03.

on note que la majorité des patients (58.3%) sous un protocole hautement émetisant présentent des nausées et des vomissements à la fois . le grade 02 présente le pourcentage le plus élevé (42.9 %) de NVCI retardée, suivi du grade 03 dont la phase aigue représente (28.6%) , alors que on note le meme taux pour les NVCI dans la phase aigue grade 01 (14.3%) et grade 02 (14.3%).

Les molécules utilisées dans notre service et qui ont un niveau hautement émétisant :

- Cisplatine
- Cyclophosphamide

C. Adhésion aux recommandations et présence de NVCI :

Par la suite, nous avons étudié si la présence de NVCI était influencée par le respect des recommandations officielles en matière d'antiémétiques et par le niveau de nausées et vomissements. Les informations pertinentes sont illustrées dans les tableaux et graphiques qui suivent.

1. Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure très faiblement et faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Tableau 22 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure très faiblement et faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

	Conforme	Sous Dosage	Sur dosage
Présence des NVCI	27	06	07
Absence des NVCI	06	0	0

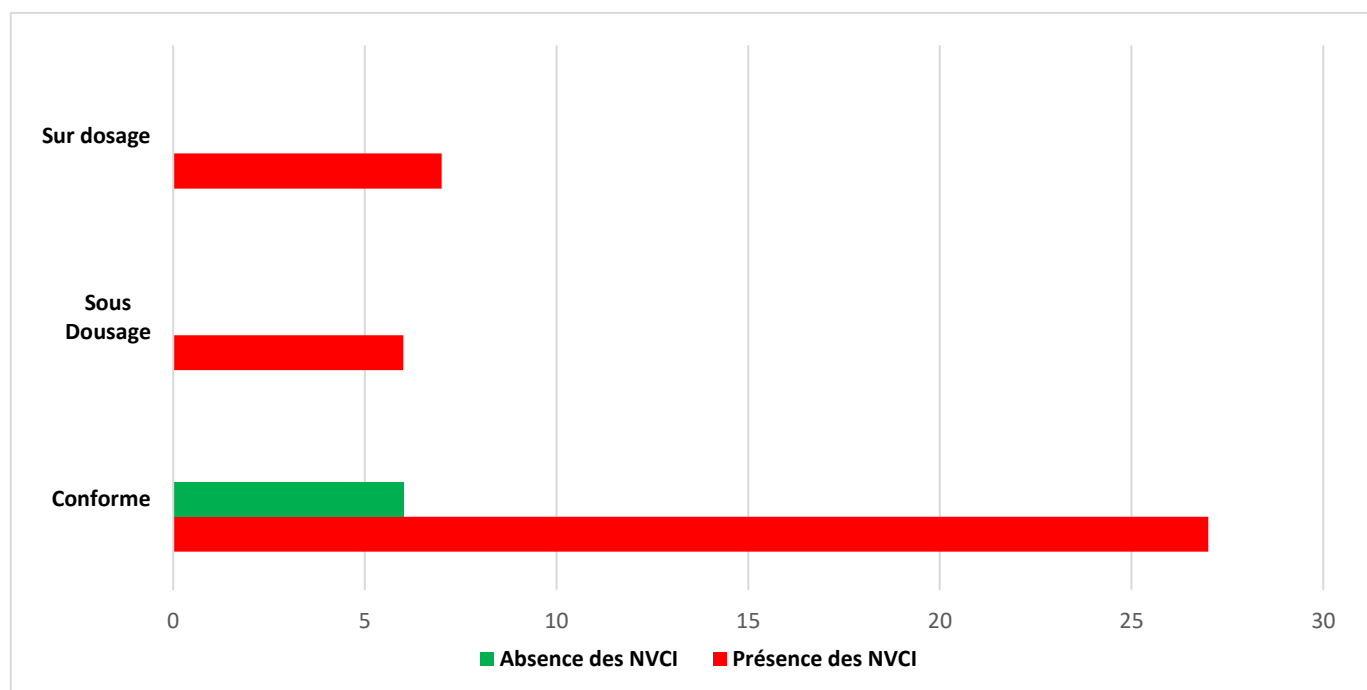


Figure 27 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure très faiblement et faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Le taux de conformité chez les patients sous un protocole faiblement émettant est élevée, par ce que, lorsque les corticoïdes font partie du traitement antinéoplasique.

La prémédication antiémétique est généralement considérée comme appropriée, à condition que les autres médicaments administrés soient compatibles, et c'est le cas.

2. Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Moyennement émettante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

Tableau 23 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Moyennement émettante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

	Conforme	Sous Dosage	Sur dosage
Présence des NVCI	01	17	04
Absence des NVCI	03	07	0

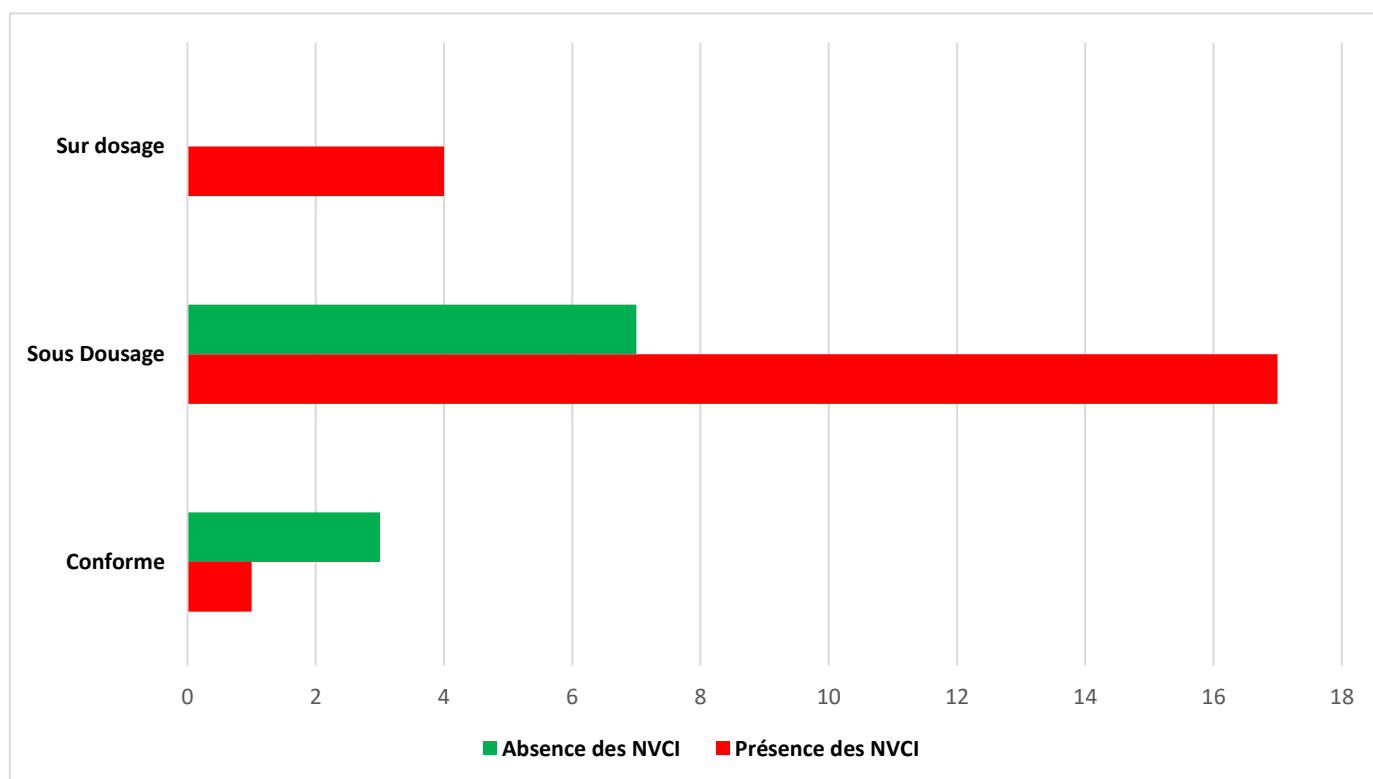


Figure 28 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure moyennement émettante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

3. Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Hautement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques :

Tableau 24 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Hautement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

	Conforme	Sous Dosage	Sur dosage
Présence des NVCI	03	09	0
Absence des NVCI	0	1	0

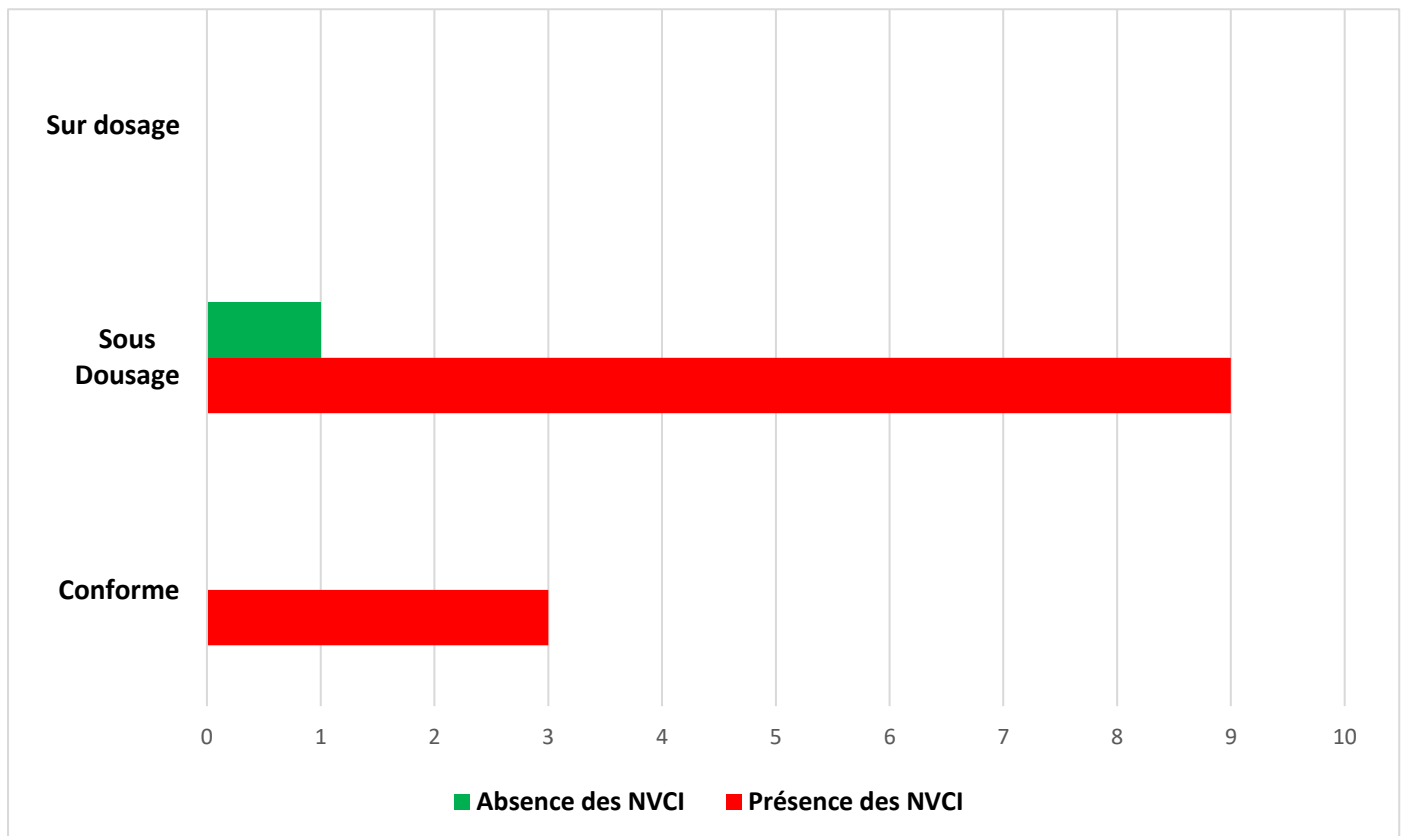


Figure 29 : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure moyennement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques.

Tableau 25 : Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations.

	Conforme	Sous Dosage	Sur dosage
Présence des NVCI	31	32	11
Absence des NVCI	09	08	00

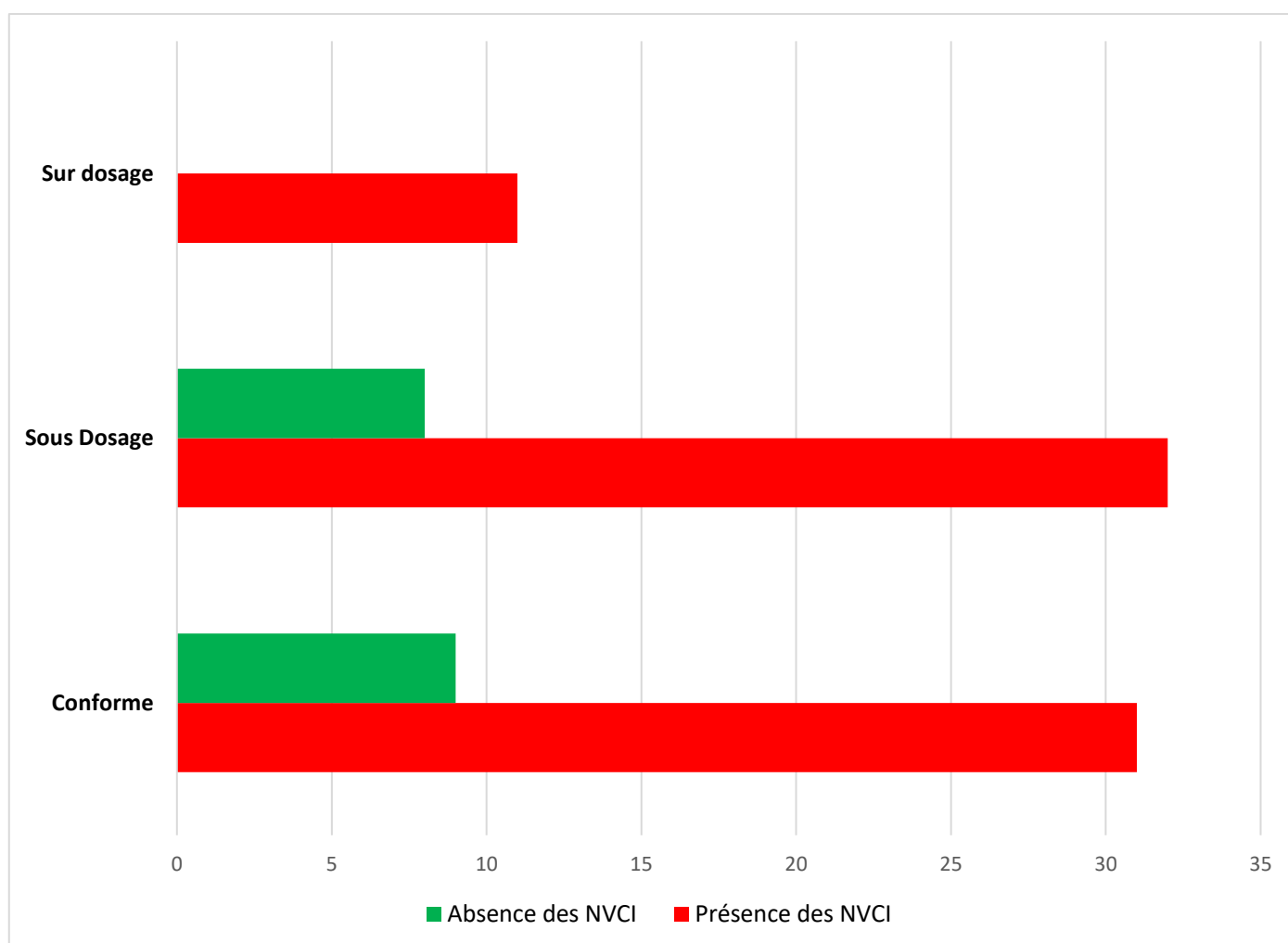


Figure 30 : Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations.

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 :

Dans le cas de notre étude on note une fréquence importante des cas de sous dosage Ceci peut s'expliquer par : la non-prescription de corticoïdes à la phase retardée chez les patients sous chimiothérapie moyennement et hautement émétisante.

La seconde cause de sous-dosage est :

Le manque d'administration de l'Aprépitant qui reste non disponible à notre niveau avec un cout très élevé, surtout son absence avec une chimiothérapie fortement émétisante et parfois moyennement émétisante.

On peut aussi remarquer que la non observance aux traitement antiémétique par certains patients peut faire partie des cas de sous dosage chez ces patients.

Dans les cas de sur-dosage :

La cause principale de surdosage est :

La prescription des sétrons sur une durée plus longue que celle recommandée donc une prescription excessive, et celui devrait être réservé à la phase aiguë de la chimiothérapie.

D. 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 26 à 32].

1. Age :

Khi-deux : 0.069, la marge de la valeur P = 0.069 > 0.05

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

Tableau 26 : Représente le lien entre l'âge et les NVCI.

Age	Présence NVCI	Absence NVCI
≥ 50 ans	51	9
< 50 ans	27	4

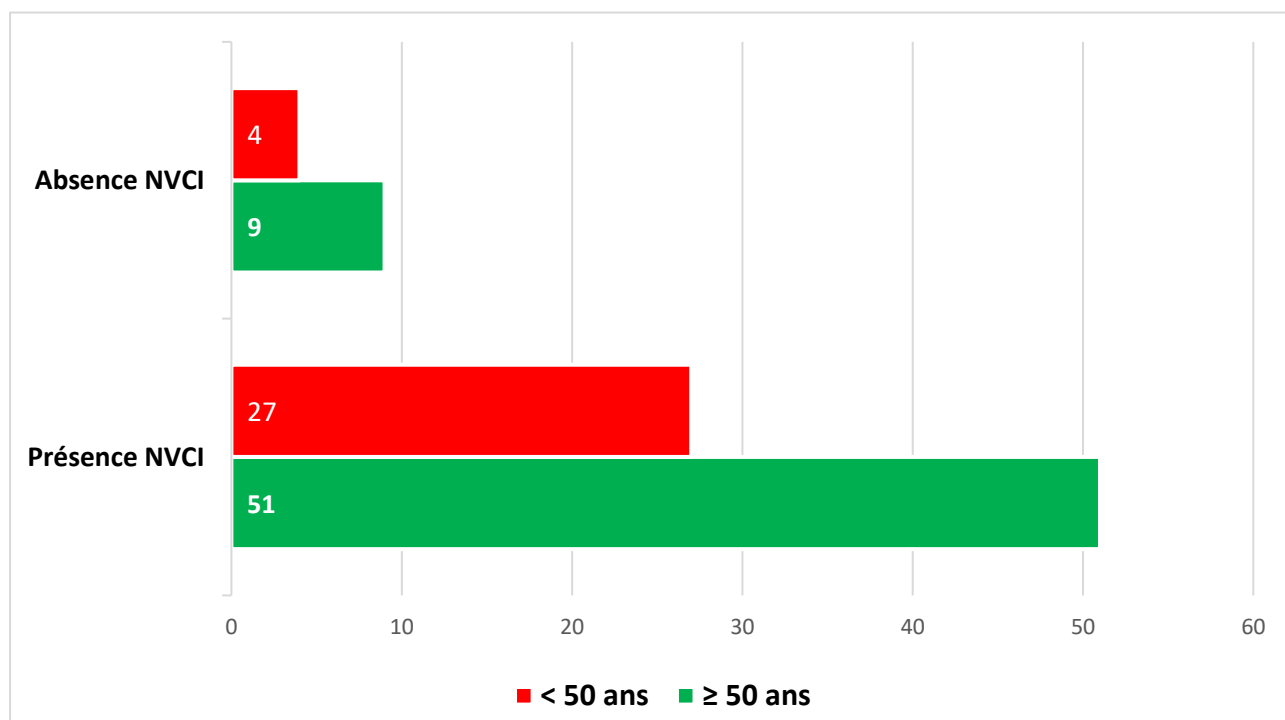


Figure 31 : Représente le lien entre l'âge et les NVCI.

2. Genre :

Khi-deux :1.517 p-value = 0.218 > 0.05

Aucun genre ne montre plus de susceptibilité aux NVCI

Tableau 27 : Représente le lien entre le genre et les NVCI.

Genre	Présence NVCI	Absence NVCI
Femme	50	06
Homme	28	07

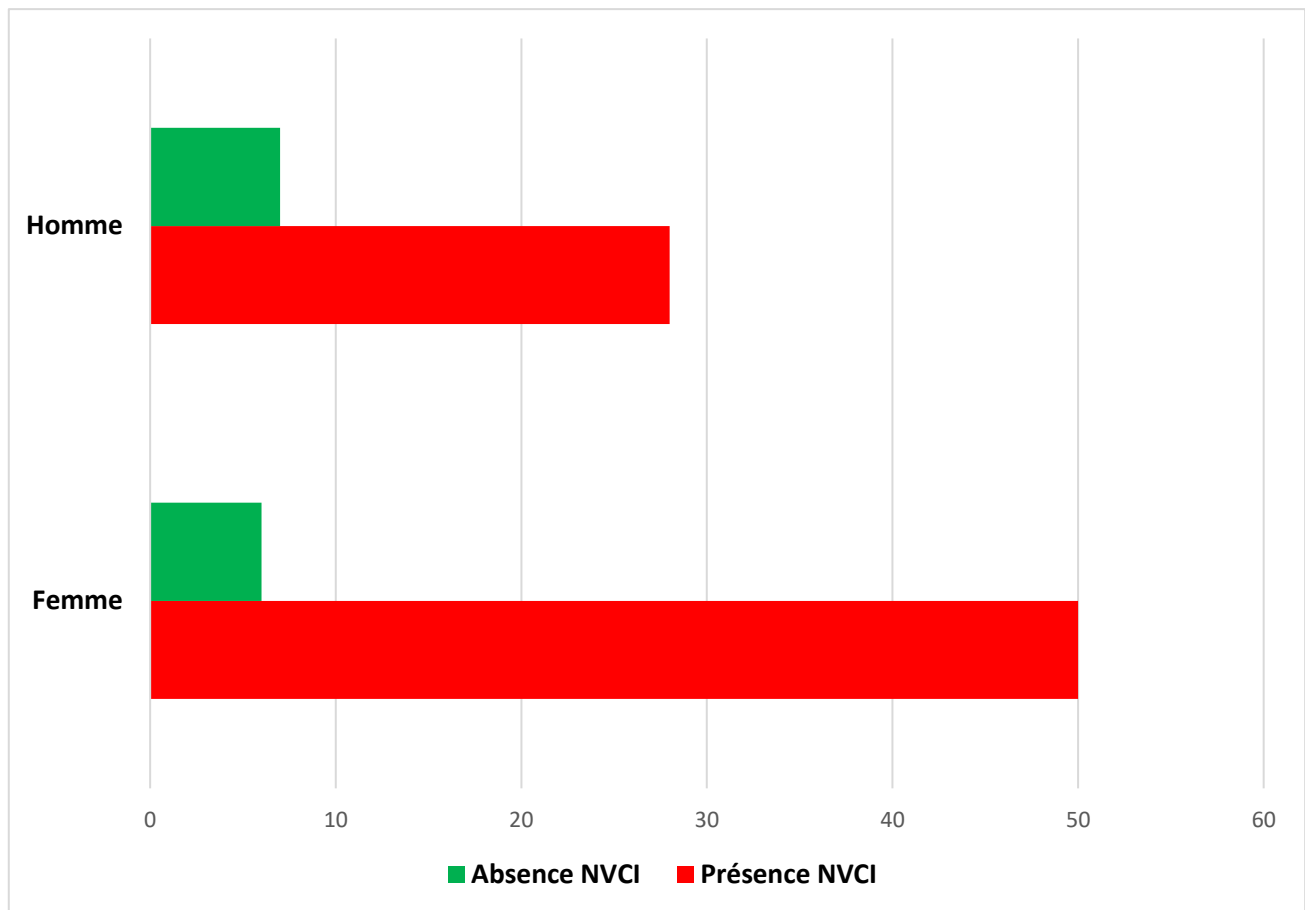


Figure 32 : Représente le lien entre le genre et les NVCI.

3. Tabac :

Khi-deux : 0 p-value = 1.000 >0.05

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

Tabac	Présence NVCI	Absence NVCI
OUI	18	03
NON	60	10

Tableau 28 : Représente le lien entre le tabac et les NVCI.

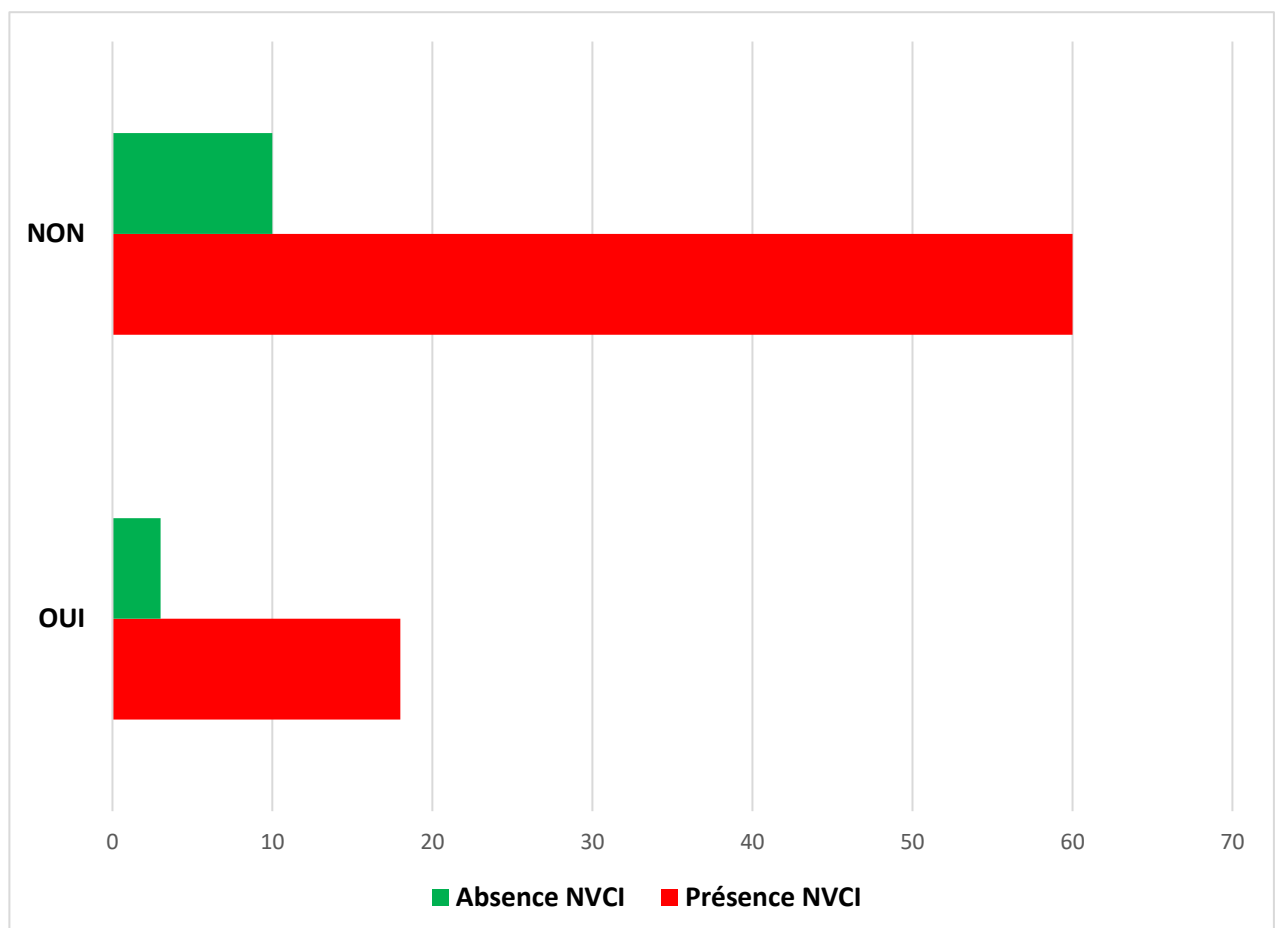


Figure 32 : Représente le lien entre le tabac et les NVCI.

4-Alcool

Khi-deux : 0 p-value = 1.000 > 0.05

La consommation d'alcool n'influence pas l'apparition de NVCI.

Alcool	Présence NVCI	Absence NVCI
OUI	6	01
NON	72	12

Tableau 29 : Représente le lien entre l'alcool et les NVCI.

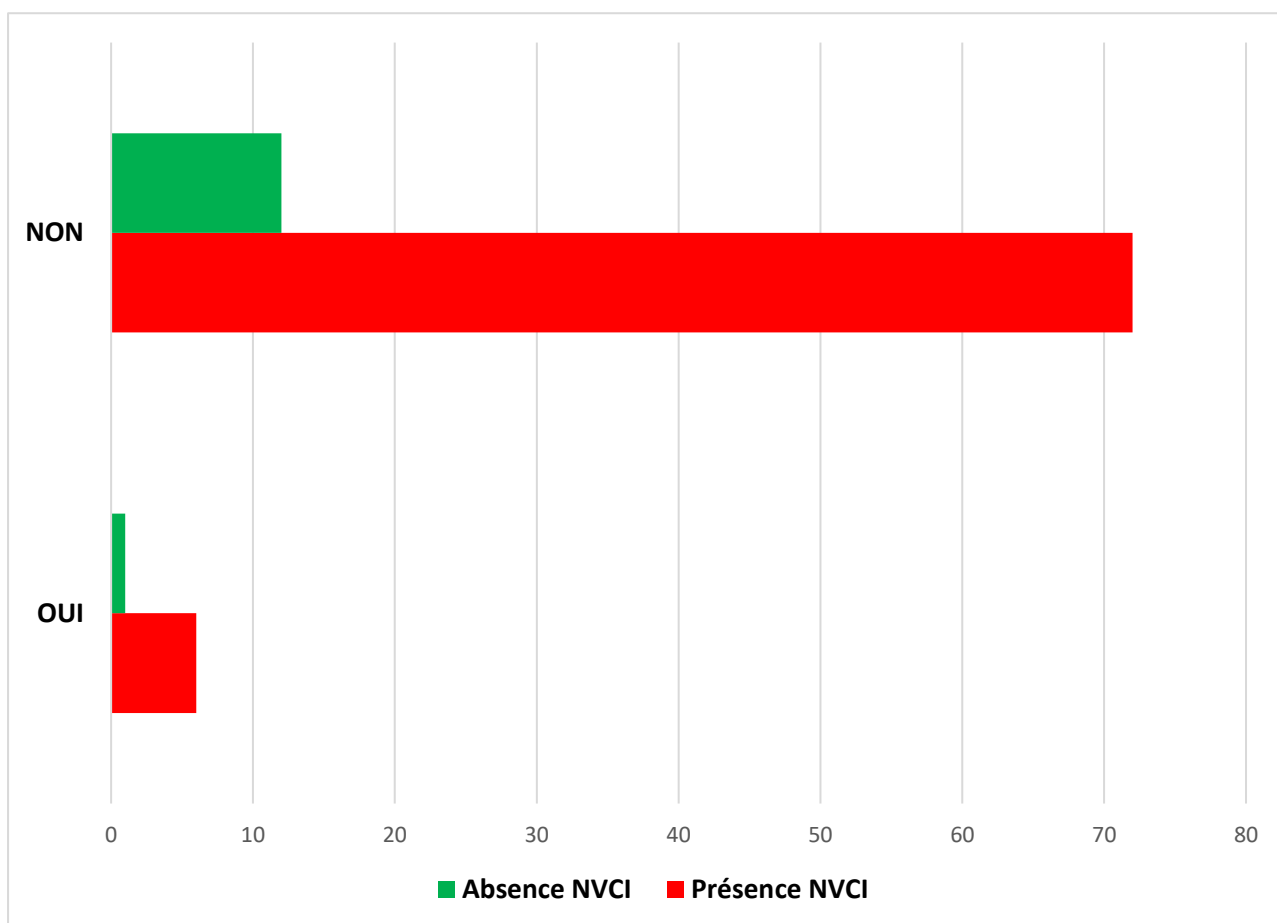


Figure 34 : Représente le lien entre l'alcool et les NVCI.

5-ATCD de chimiothérapie

Khi-deux : 3.740 < Khi-deux critique : 3.84 Donc, un antécédent de chimiothérapie paraît avoir un lien avec l'apparition de NVCI.

ATCD de chimiothérapie	Présence NVCI	Absence NVCI
OUI	18	0
NON	60	13

Tableau 30 : Représente le lien entre les ATCD de chimiothérapie et les NVCI.

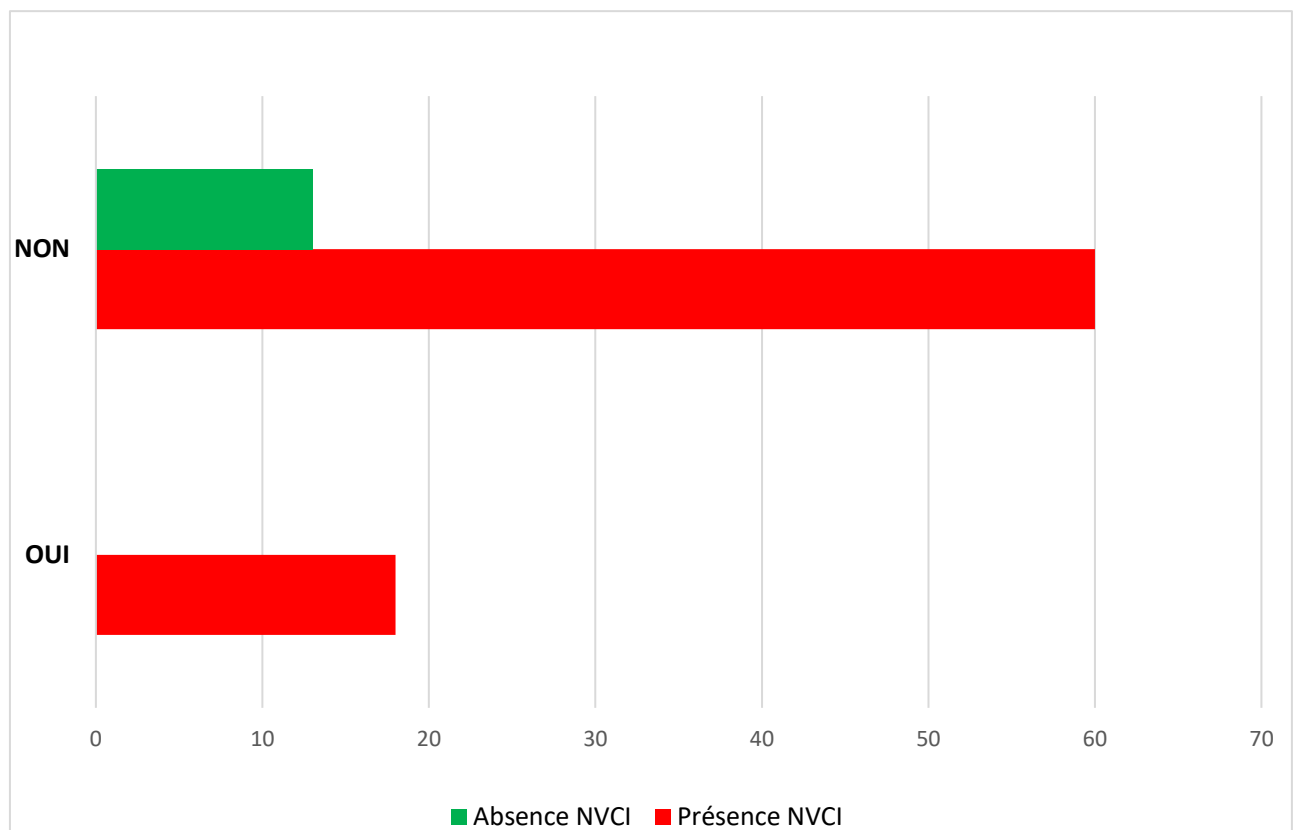


Figure 35 : Représente le lien entre les ATCD de chimiothérapie et les NVCI.

6-ATCD de nausées gravidiques

Khi-deux : 0.035 p-value = 0.851 > 0.05

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

ATCD de nausées gravidiques	Présence NVCI	Absence NVCI
OUI	32	04
NON	19	02

Tableau 31 : Représente le lien entre les ATCD des nausées gravidiques et les NVCI.

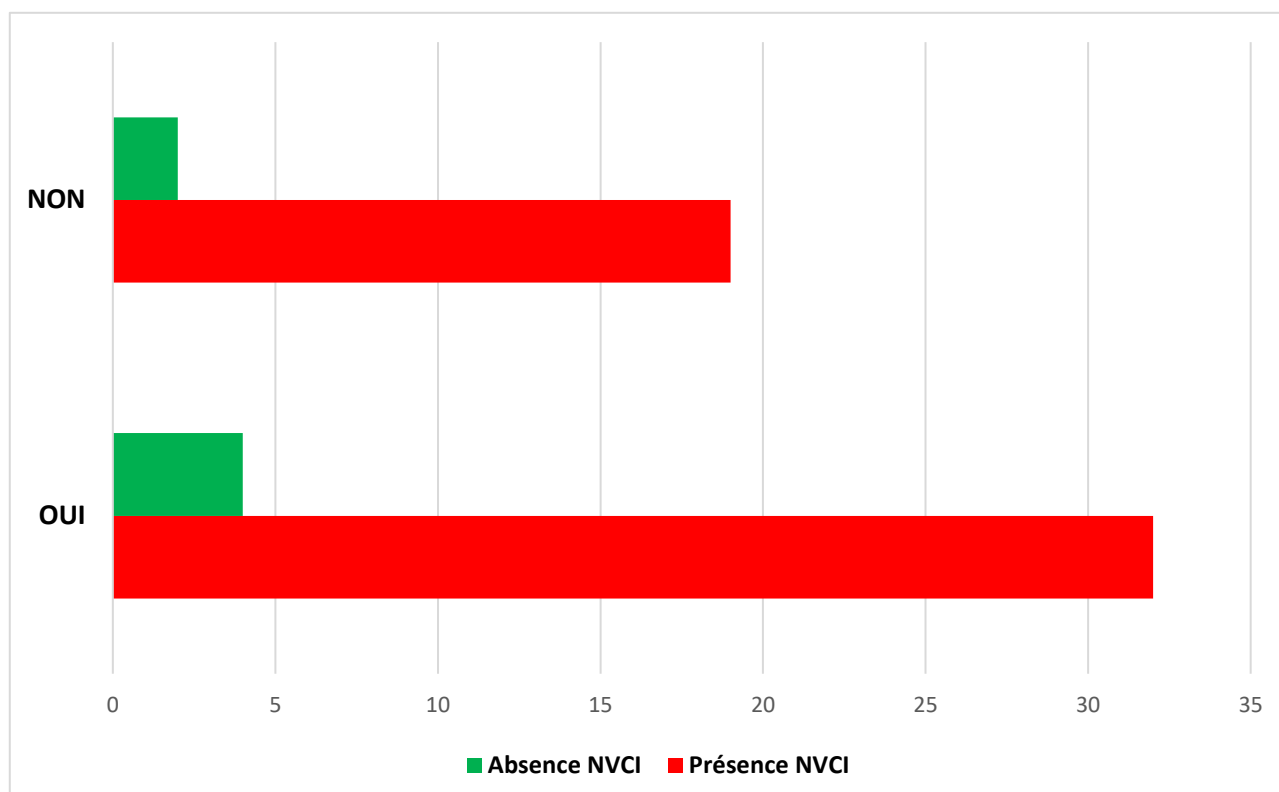


Figure 36 : Représente le lien entre les ATCD des nausées gravidiques et les NVCI.

7-ATCD de mal de transport :

Khi-deux : 1.517 p-value = 0,218 > 0,05

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

ATCD de mal de transport	Présence NVCI	Absence NVCI
OUI	32	03
NON	46	10

Tableau 32 : Représente le lien entre les ATCD mal de transport et les NVCI.

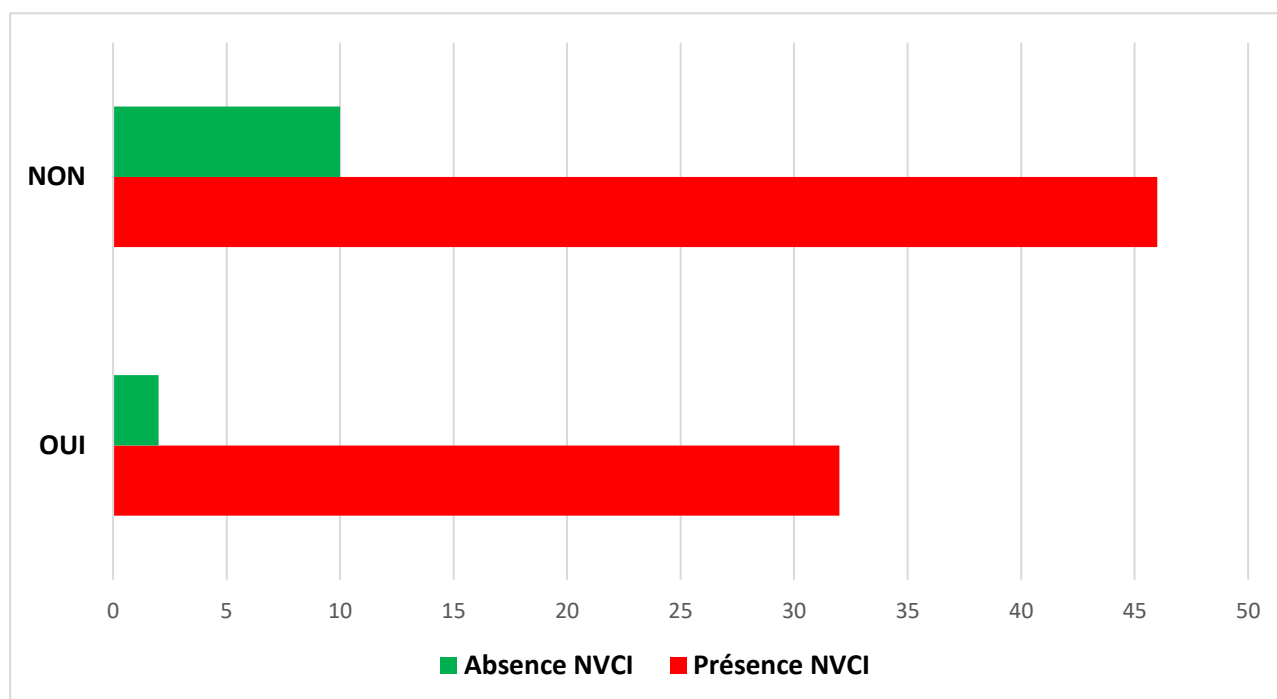


Figure 37 : Représente le lien entre les ATCD de mal de transport et les NVCI.

En conclusion :

Le test du Khi-deux permet de comprendre et d'analyser facilement la relation entre deux variables catégorielles

Les tests du Khi-deux effectués ont permis de mettre en évidence un lien entre les antécédents de chimiothérapie avec la présence de nausées et vomissements chimio-induites.

E. Evaluation de la prise en charge des NVCI

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 situait à 7.74, avec (23.9%) des patients ayant noté 10/10, suivi de (20.7%) des patients ayant noté 08/10.

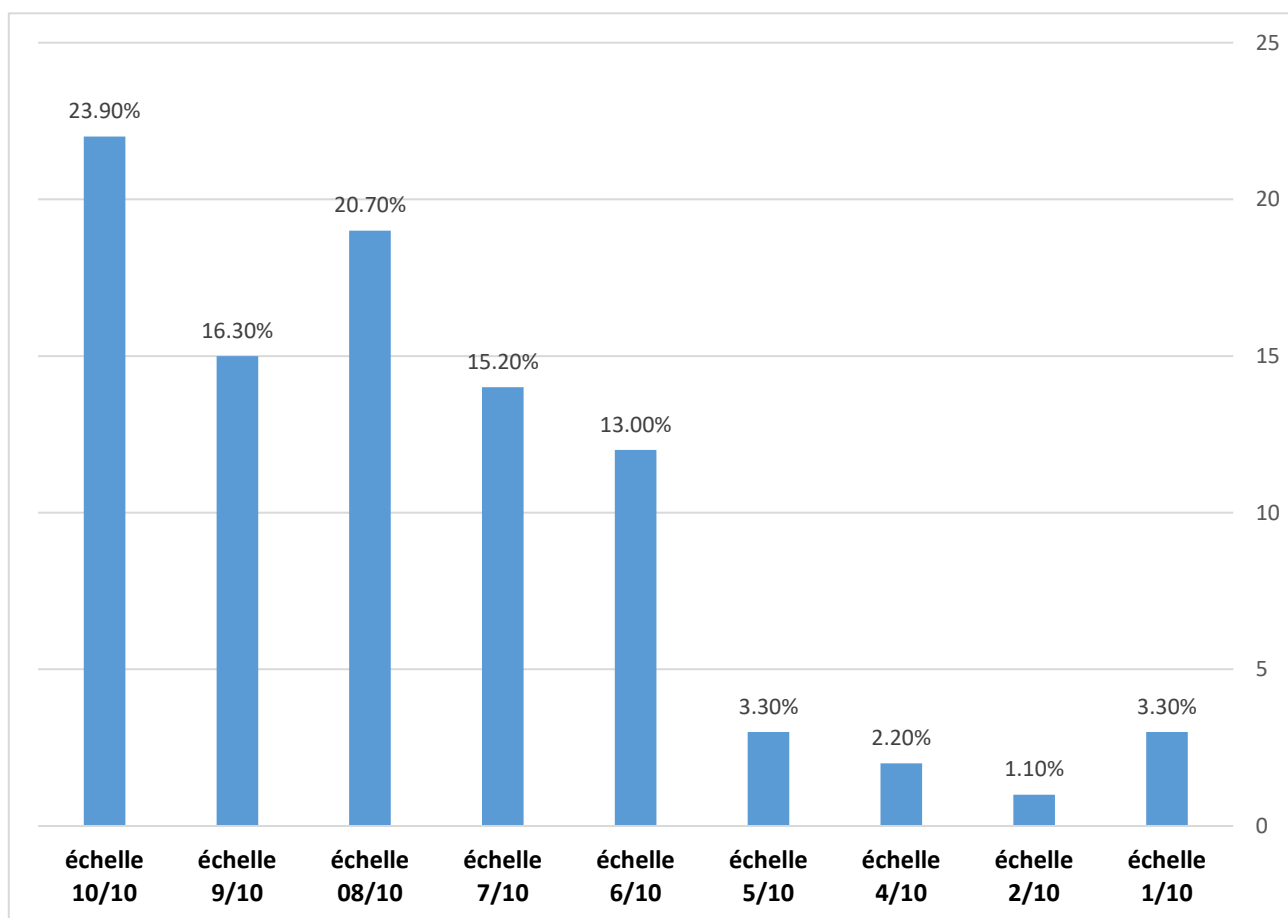


Figure 38 : Représente l'évaluation de la prise en charge des NVCI.

V. DISCUSSION

1. INCIDENCE DES NVCI

L'objectif premier de cette étude était de voir l'incidence des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie dans le service d'oncologie au niveau de l'EPH de Kasr El-hirane.

D'après les résultats obtenus, le pourcentage de vomissement et nausées était assez proche ce que l'on a trouvé dans la littérature, mais on a trouvé des différences dans le taux d'incidence globale.

On a trouvé que 85.71 % (n=78) ont eu des NVCI sur 91 patients, dont **34.06%** (n=31) avaient seulement des nausées et **51.65 %** (n=47) avaient à la fois les nausées et les vomissements, alors que **14.28 %**(n=13) des patients interrogés n'ont jamais eu de NVCI.

Ce pourcentage de NVCI est voisin à celui retrouvé dans une étude Jordanienne 72%, réalisée au Al-Bayt University, Mafraq, Jordan [137] .

-En France l'incidence était de 50% ce qui est légèrement inférieur à celle retrouvée dans notre étude. [136]

-En Espagne l'incidence était de 44,6% ce qui aussi légèrement inférieur à celle retrouvée dans notre étude. [134].

-En Afrique de sud l'incidence était de 59% ce qui aussi légèrement inférieur à celle retrouvée dans notre étude. [132]

-Au Maroc la prévalence était de 44% ce qui est inférieure à celle retrouvée dans notre étude. [101]

-Une premier étude a été réalisée au niveau de L'EPH de KSER LHEIRAN par Pr Z.Benlahrech/Dr Heria, la prévalence était de 79.4%. [131]

2. TYPES DES NVCI

a. Selon leur ordre chronologique:

-Dans notre étude, les NVCI aigus étaient les plus fréquentes, Ils représentaient 52.20% des NVCI, suivis des NVCI retardées (39.00%) puis des NVCI anticipées étaient les moins fréquentes, ne représentant que 8.80% des cas, ce qui est similaire aux études réalisées par rapport aux 06 pays Asiatiques [135] dont leurs résultats de NVCI anticipées varient de 4% à 10%.

-Notre étude a permis de constater qu'il y a moins de ressemblance avec la littérature par rapport aux NVCI aigus et retardées de différentes études faites en France (45,20%) pour les NVCI aigus et (48,4%) pour les NVCI retardés [54], au Maroc on a trouvé 40% NVCI retardés suivies des NVCI aigus (34%) et Anticipés (26%).[101]

-Cependant Il existe une ressemblance dans les NVCI Aigus (29,8%) et Retardés (23,5) par rapport aux études faites en Chine.[133]

b. Selon le grade :

-Dans notre étude, nous avons constaté que (37.00%) étaient classées étant de Grade 01, les NVCI de Grade 02 représentaient la majorité avec un pourcentage de (50.00%), tandis que, le Grade 03 était de (10,9%) et un pourcentage presque nul de Grade 04 était de (2,2%).

-L'étude de Courcier faite au CHU d'Angers [136] à trouver que les NVCI de Grade 02 étaient les plus fréquentes (64%) ce qui est similaire à notre étude. Suivie des NVCI de Grade 03 (32%) alors que seulement (3,5%) des NVCI étaient de Grade 01 ce qui est différent à celui de notre étude.

-Il est important de noter que dans la littérature sur ce sujet, il y'a peu d'études qui ont classé les NVCI selon leurs grades.

C. Selon le niveau émétisant de la chimiothérapie reçue :

Pour le Protocol Hautement émétisant :

-Nous avons observé qu'un pourcentage de (42,9%) étaient de Grade 02 qui sont les plus fréquents, (28,6%) étaient de Grade 03 et en dernier lieu (14,3%) de Grade 01.

Pour le Protocol Moyennement émétisant :

-Nous avons observé qu'un pourcentage de (42,9%) étaient de Grade 01 qui sont les plus fréquents pour les NVCI aigues, (42,9%) étaient de Grade 02 et en dernier lieu (07,1%) de Grade 03.

Pour le Protocol Faiblement émétisant :

-Nous avons observé qu'un pourcentage de (52%) étaient de Grade 02 qui sont les plus fréquents, (40%) étaient de grade 01 et en dernier lieu (08%) de Grade 03.

On note une ressemblance avec l'étude réalisée au CHU d'Angers [136] pour le Protocol moyennement et faiblement émétisant dans l'ordre de fréquence des grades.

3.ADHÉSION AUX RECOMMANDATIONS PRÉSENCE DE NVCI

Notre travail a permis d'apprécier l'impact et la prise en charge des NVCI au sein du service d'oncologie de Ksar El-Hirane, nous avons constaté des écarts dans la prescription d'antiémétiques par rapport aux recommandations internationales (MASCC, ESMO, NCCN et AFSOS). Nos résultats concordent avec ceux des études faites en France [54], et montrent une prescription insuffisante d'aprépitant pour les chimiothérapies modérément et fortement émétogènes.

De plus, les corticostéroïdes étaient sous-prescrits dans les chimiothérapies fortement et modérément émétogènes en phase retardée.

Concernant les antagonistes de la sérotonine, leurs surprescription était principalement due à une utilisation excessive au long terme alors qu'il devrait être réservé aux phases aiguës chez les patients subissant une chimiothérapie faiblement émétogène.

La prise en charge des NVCI peut être améliorée par :

En cas de sous dosage par :

- La prescription d'aprépitant lors des chimiothérapies Fortement et Moyennement émétisantes, non encore disponible en Algérie, avec un cout très élevé de ce médicament.
- Une prescription plus importante des corticoïdes lors des chimiothérapies fortement émétisantes pour prévenir les NVCI retardés.

En cas de sur dosage par :

- Une prescription moins longue des sétrons qui n'ont pas de place dans la prophylaxie des NVCI retardés, d'après les recommandations officielles.
- L'arrêt de la prescription des corticoïdes à la phase retardée chez les patients sous chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisante.

4. LIEN ENTRE LES FACTEURS DE RISQUE ET LES NVCI :

La survenue de NVCI peut dépendre de plusieurs facteurs liés au patient et à l'agent Cytotoxique utilisé.

Plusieurs facteurs liés au patient peuvent permettre de prédire l'intensité des NVCI. [54]

Selon nos résultats , un seul facteur de risque semble un lien avec l'apparition des nausées et des vomissements représenté par les antécédents de chimiothérapie , on note une ressemblance avec une étude réalisée au Maroc.[101]

Les autres facteurs de risque des NVCI liés au patient : l'âge, le sexe, la consommation du tabac et d'alcool, la susceptibilité au mal de transport, les antécédents de de nausées et vomissements gravidiques ne semblent pas avoir un lien avec l'incidence des NVCI selon les analyses statistiques des résultats de notre étude, ce qui similaire à l'étude de CHU d'ANGERS. [136]

Les facteurs de risque :

-l'âge < 50 ans.

-Le sexe : féminin.

-Consommation du tabac.

-Consommation d'alcool.

-la susceptibilité au mal des transports.

-Antécédents des Nausées gravidiques.

-Antécédents de chimiothérapie :

Les antécédents de NVCI lors d'une chimiothérapie antérieure : un patient ayant vécu

Des expériences désagréables lors de précédents protocoles sera plus susceptible de

Présenter les mêmes manifestations lors d'un prochain traitement.

CONCLUSION

Aujourd'hui, les nausées-vomissements induits par les traitements antinéoplasiques sont des effets indésirables les plus redoutés par les patients qui débutent un traitement anticancéreux et leur mauvais contrôle a un impact négatif dans la prise en charge de ces patients.

Malgré la mise en route des nouveaux traitements antiémétiques, nous rencontrons toujours des réponses insatisfaisantes, Cette étude a montré que la prise en charge pouvait être améliorée par un meilleur suivi de ces recommandations.

En effet l'incidence reste stagnée ce que nous exigent d'adapter les modalités des protocoles antiémétiques afin d'avoir le maximum d'efficacité thérapeutique.

L'incidence des NVCI calculé au sein de notre service d'oncologie médical à l'EPH de KASER L'HEIRAN, était significative et assez élevée, ce qui nécessite une meilleure prise en charge des patients atteints de pathologies cancéreuses.

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.

RECOMMANDATIONS

A l'issue de notre étude et dans un but d'améliorer la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits de notre service à court terme, on suggère les moyens suivants :

Médicaments Antiémétiques :

RECOMMANDATIONS Utilisation d'antiémétiques de différentes classes pour contrôler les nausées et vomissements, tels que l'aprépitant, notamment pour les protocoles moyennement et hautement émétisant.

Prise en Charge Préventive :

Mise en place d'une prise en charge préventive en administrant les médicaments antiémétiques avant le début de la chimiothérapie, pour réduire les risques de nausées et vomissements

Individualisation du Traitement :

Individualisation du traitement en fonction du type de chimiothérapie, de la sensibilité du patient et de ses antécédents de réactions aux traitements antiémétiques.

Prise en considération des facteurs de risque spécifiques à chaque patient pour une prise en charge personnalisée et efficace des NVCI.

Thérapies Complémentaires :

Recours à des thérapies complémentaires comme l'acupuncture, l'hypnose ou la relaxation pour aider à réduire les nausées et vomissements.

Application des recommandations d'actualité :

Recours aux dernières recommandations concernant la prise en charge des NVCI, permettant ainsi d'améliorer la conformité des prescriptions du traitement antiémétique aux sociétés savantes.

En combinant ces approches et en adaptant le traitement à chaque patient, il est possible d'améliorer significativement la prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

Résumé

Incidence des nausées et vomissements chimio-induits

Étude prospective à l'EPH de Kasr El Hiran Laghouat

(Pr Benlahrech Zakia El-Batoul)

Objectifs :

- Étudier l'incidence des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI),
- Déterminer si les prescriptions réalisées dans notre service sont conformes aux recommandations des sociétés savantes et évaluer l'influence de certains facteurs propres au patient sur l'apparition de ces NVCI.

Matériel et méthodes :

- Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, menée en

hôpital du jour du service d'oncologie médicale à l'EPH de Kasr El Hiran Laghouat et étalée sur une période de 06mois, du Octobre 2023 au Mars 2024.

Résultats : Au terme de cette étude, 56 femmes et 35 hommes ont été interrogés

dont l'âge moyen était de 57,12 ans. Le cancer du sein était la pathologie néoplasique sous-jacente la plus fréquente (40,7%). La majorité des protocoles de chimiothérapie utilisés étaient classés Faiblement émettant (45,05%),

L'incidence des NVCI était de 85,71% dont (57,70%) était dans la phase aigues.

Selon nos résultats, aucun des facteurs de risque ne semble avoir d'influence sur l'incidence des NVCI, sauf les antécédants de chimiothérapie, ainsi que les prescriptions ne sont pas conformes aux recommandations des sociétés savantes.

Conclusion :

- Nos résultats montrent que la prise en charge des NVCI reste globalement peu satisfaisante mais pouvait être améliorée par un meilleur suivi des recommandations de différentes sociétés savantes internationales

ملخص

الإصابة بالغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي دراسة مستقبلية بالمستشفى العام لقصر الحيران الأغواط (البروفيسورة بن لحرش زكية البتول)

الأهداف:

-دراسة حالات الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي ،
تحديد ما إذا كانت الوصفات الطبية المقدمة في قسمنا تتوافق مع توصيات الجمعيات العلمية وتقييم تأثير بعض العوامل
الخاصة بالمريض على ظهور هاته الاعراض

المواد والطرق:

-هذه دراسة رصدية مستقبلية، أجريت في المستشفى النهاري لقسم الأورام الطبية بمستشفى قصر الحيران الأغواط و
الممتد على مدى 06 أشهر، من أكتوبر 2023 إلى مارس 2024.

النتائج: في نهاية هذه الدراسة، تمت مقابلة 56 امرأة و35 رجلاً الذي كان متوسط عمره 57.12 سنة. وكان سرطان
الثدي الأكثر شيوعاً (40.7%). (غالبية البروتوكولات تم تصنيف العلاج الكيميائي المستخدم على أنه مقيئ ضعيف
(45.05%)، وبلغت نسبة الإصابة بالـ NVCI 85.71% منها (57.70%) كانت في المرحلة الحادة.

وفقاً لنتائجنا، لا يبدو أن أي من عوامل الخطر لها تأثير على حدوث القيء والغثيان، باستثناء تاريخ العلاج الكيميائي،
فضلاً عن أن الوصفات الطبية لا تتوافق مع توصيات الجمعيات العلمية.

خاتمة:

-تظهر نتائجنا أن إدارة القيء و الغثيان لا تزال غير مرضية بشكل عام ولكن يمكن تحسينها من خلال مراقبة أفضل
لتوصيات مختلف الجمعيات العلمية الدولية.

Abstract

**Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting Prospective
study at Kasr El Hiran hospital in Laghouat
(Professor Benlahrech Zakia Al-Batoul)**

Objective:

To study the incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), determine if the prescriptions in our department comply with the recommendations of expert societies, and evaluate the influence of certain patient-specific factors on the occurrence of CINV.

Materials and Methods:

This is a prospective observational study conducted at the day hospital of the medical oncology service at EPH Kasr El Hiran Laghouat, spanning a period of 06 months from october 2023 to Marsr 2024

Results:

At the end of this study, 56 women and 35 men were interviewed, with a mean age of 57,12 years. Breast cancer was the most frequent underlying neoplastic pathology (40,7%). The majority of chemotherapy protocols used were classified as low emetic risk (45,5%). The incidence of CINV was 85,71%, of which 57,70% occurred in the acute phase. According to our results, none of the risk factors appear to have an influence on the incidence of CINV, except of medical history of CINV of the patient and the prescriptions are not in compliance with the recommendations of expert societies.

Conclusion:

Our results indicate that the management of CINV remains overall unsatisfactory and could be improved by providing increased accessibility to aprepitant.

ANNEXES : QUESTIONNAIRE



L'incidence des NVCI dans le service de KEH Laghouat
mémoire de fin de doctorat en médecine

FICHE DE RECUEIL DES DONNEES



I-Données sociodémographiques

- 1- Nom et Prénom :
 2- Age :
 3- Sexe : Masculin Féminin
 4- Profession :
 5- Niveau socio-économique :
 6- Tabac : OUI NON
 7- Alcool : OUI NON
 8- ATCD de chimiothérapie : OUI NON
 9- ATCD de nausées vomissements gravidiques OUI NON
 10- ATCD de mal de transport : OUI NON

1. NVCI AIGUE :

- 1- Apparition des nausées vomissements entre 0 à 24h qui suit l'administration de traitement antinéoplasique : OUI NON
 2- Disparition N.V sans traitement dans les 12h à 24h OUI NON :

2. NVCI RETARDES :

- 1- Apparition des N.V dans les 24h qui suivent l'administration des cytotoxiques :
 OUI NON

II-Données liées à la pathologie

- 1-Diagnostic :
 2-Les molécules antinéoplasiques utilisées :
 3-Nombre de séances par mois :
 4-Niveau émettant : FORT MOYEN FAIBLE TRES FAIBLE
 5-Modes d'administration : ORAL INTRAVEINEUX
 6-Prise concomitante d'un traitement émettant :
 OPIACES FER AINS ATB aucun
 7- Traitement antiémétisant utilisé :
 Anxiolytiques Corticoïdes Stéroïdes Neuroleptiques Anti NK1
 HE menthe poivrée Traitements d'automédication (acupuncture, hypnose)
 8-Observance au traitement : OUI NON

3. NVCI ANTICIPES :

- 1- Apparition des N.V dans les 24h qui précèdent l'administration des cytotoxiques :
 OUI NON

4. NVCI NON MAITRISES :

- 1- Apparition NV après administration des cytotoxiques malgré une prophylaxie antiémétique
 OUI NON

III-NAUSEES VOMISSEMENT CHIMIO INDUITS (NVCI)

- 1- Nausées vomissements pré chimio : OUI NON
 2- Nausées vomissements per chimio : OUI NON
 3- Nausées vomissements post chimio : OUI NON

5. NVCI REFRACTAIRES :

- 1- Apparition NV après administration des cytotoxiques malgré une prophylaxie antiémétique et un traitement de secours adéquat :
 OUI NON

L'incidence des NVCI dans le service de KEH Laghouat
mémoire de fin de doctorat en médecine

IV- LA CLASSIFICATION DES NVCI

1. VOMISSEMENTS		OUI	NON
GRADE 01	Un épisode de vomissement par jour malgré le traitement antiémétisant		
GRADE 02	Entre 2 à 5 épisodes de vomissements par jour		
GRADE 03	Supérieur à 6 épisodes de vomissements par jour		
GRADE 04	Patient besoin de nutrition parentérale		

2. NAUSEES		OUI	NON
GRADE 01	Patient capable à manger		
GRADE 02	Diminution significative de l'apport alimentaire		
GRADE 03	Pas d'alimentation / Hydratation IV		

V-L'IMPACT SUR LA VIE DES GENS

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

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] J.-P. Durand, I. Madelaine, and F. Scotté, "Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie," *Bulletin du Cancer*, vol. 96, no. 10, pp. 951–960, Oct. 2009, doi: 10.1684/bdc.2009.0924.
- [2] K. Jordan, C. Sippel, and H.-J. Schmoll, "Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations," *Oncologist*, vol. 12, no. 9, pp. 1143–1150, Sep. 2007, doi: 10.1634/theoncologist.12-9-1143.
- [3] A. Mailliez and J. Bonneterre, "Nausées et vomissements chimio-induits: physiopathologie, prophylaxie et recommandations," *Bulletin du cancer*, vol. 97, no. 2, pp. 233–243, 2010.
- [4] E. Mazzotti *et al.*, "Treatment-related side effects and quality of life in cancer patients," *Support Care Cancer*, vol. 20, no. 10, pp. 2553–2557, Oct. 2012, doi: 10.1007/s00520-011-1354-y.
- [5] F. Roila *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," *Annals of Oncology*, vol. 21, pp. v232–v243, 2010.
- [6] "Nausées-Vomissements Chimio-Induits (NVCi) et cancer - AFSOS," Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Accessed: Mar. 20, 2024. [Online]. Available: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
- [7] M. Aapro *et al.*, "The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER)," *Annals of oncology*, vol. 23, no. 8, pp. 1986–1992, 2012.
- [8] V. T. DeVita Jr. and E. Chu, "A History of Cancer Chemotherapy," *Cancer Research*, vol. 68, no. 21, pp. 8643–8653, Oct. 2008, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
- [9] M. T. Amjad, A. Chidharla, and A. Kasi, "Cancer Chemotherapy," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Accessed: Mar. 23, 2024. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
- [10] V. T. DeVita, "The evolution of therapeutic research in cancer," *N Engl J Med*, vol. 298, no. 16, pp. 907–910, Apr. 1978, doi: 10.1056/NEJM197804202981610.
- [11] "Effets secondaires - Chimiothérapie." Accessed: Mar. 25, 2024. [Online]. Available: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chimiotherapie/Effets-secondaires>
- [12] E. Brasseur, R.-M. Silvestre, G. Jerusalem, B. Sautois, M. Polus, and G. Fillet, "Prévention et traitement des nausées et vomissements après chimiothérapie anticancéreuse," *Med Hyg*, vol. 2402, pp. 1509–1513, Aug. 2002.
- [13] I. Olver, A. Molassiotis, M. Aapro, J. Herrstedt, S. Grunberg, and G. Morrow, "Antiemetic research: future directions," *Support Care Cancer*, vol. 19 Suppl 1, pp. S49-55, Mar. 2011, doi: 10.1007/s00520-010-1036-1.
- [14] D. G. Warr *et al.*, "Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy," *Journal of Clinical Oncology*, 2005, Accessed:

- Mar. 26, 2024. [Online]. Available: <https://hub.hku.hk/handle/10722/251816>
- [15] "Conseil consultatif de pharmacologie. Le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie et la radiothérapie. 1998." 1998.
- [16] A.-S. Tilmant, "Les nausées et vomissements chimio-induits: prévention et traitement," PhD Thesis, 2010.
- [17] Ananya.M, "Mécanisme de vomissement." News medical life sciences, Sep. 25, 2015.
- [18]. Jovenin, « Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC) : quelle prise en charge en 2018 ? Mise à jour du référentiel AFSOS ».
- [19]. WANG SC, BORISON HL. The vomiting center; a critical experimental analysis. Arch Neurol Psychiatry 1950 Jun;63(6):928-941
- [20]. Denholm et Gallagher, « Physiology and Pharmacology of Nausea and Vomiting ».
- [21]. Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, Davidson HI, Hawthorn J, Maskell L. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. Can J Physiol Pharmacol 1990 Feb;68(2):325-345.
- [22]. Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. Front Neuroendocrinol 1994 Dec;15(4):301-320
- [23]. Nausea and vomiting (Latest modification: 22-Jan-2015): Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [Cited 2016 Apr 11].
- [24]. Richard, « La prise en charge alternative des nausées et vomissements chimio-induits ».
- [25] Pleuvry BJ. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. Anaesth Intensive Care Med. 2015 Sep;16(9):462–6
- [26] Hesketh PJ. Management of Nausea and Vomiting in Cancer and Cancer Treatment. Jones & Bartlett Learning; 2005. 280 p.
- [27] Hesketh P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med 2008 ;358(23) :2482-2494.
- [28] K. Jordan, R. Gralla, F. Jahn, et A. Molassiotis, « International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): Content and implementation in daily routine practice », *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 722, p. 197-202, janv. 2014, doi:10.1016/j.ejphar.2013.09.073.
- [29] S. Moradian et D. Howell, « Prevention and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting », *Int. J. Palliat. Nurs.*, vol. 21, n° 5, p. 216-224, mai 2015, doi: 10.12968/ijpn.2015.21.5.216.
- [30] R. M. Navari, « Overview of the updated antiemetic guidelines for chemotherapy-induced nausea and vomiting », *Community Oncol.*, n° 4 SUPPL. 1, 2007.
- [31] L. Grelot, « Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique », *Med. Ther.*, vol. 3, p. 149-157, janv. 1997.
- [32] J. Bayo *et al.*, « Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathophysiology and therapeutic principles », *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 14, n° 6, p. 413-422, juin 2012, doi: 10.1007/s12094-012-0818-y.
- [33] T. L. Ng, B. Hutton, et M. Clemons, « Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Time for More Emphasis on Nausea? », *The Oncologist*, vol. 20, n° 6, p. 576-583, juin 2015, doi: 10.1634/theoncologist.2014-0438.

- [34] D. L. Hilarius, P. H. Kloeg, E. Van Der Wall, J. J. G. Van Den Heuvel, C. M. Gundy, et N. K. Aaronson, « Chemotherapy-induced nausea and vomiting in daily clinical practice: a community hospital-based study », *Support. Care Cancer*, vol. 20, n° 1, p. 107-117, janv. 2012, doi: 10.1007/s00520-010-1073-9.
- [35] R. M. Navari, « The safety of antiemetic medications for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting », *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 15, n° 3, p. 343-356, mars 2016, doi: 10.1517/14740338.2016.1135899.
- [36] E. Soto et A. M. Berger, « Nausea and Vomiting », in *Palliative Care*, Elsevier, 2011, p. 115-128. doi: 10.1016/B978-1-4377-1619-1.00008-1.
- [37] G. R. Morrow, J. A. Roscoe, J. J. Kirshner, H. E. Hynes, et R. J. Rosenbluth, « Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT 3 antiemetics », *Support. Care Cancer*, vol. 6, n° 3, p. 244-247, avr. 1998, doi: 10.1007/s005200050161.
- [38] U. Stockhorst, S. Klosterhalfen, W. Klosterhalfen, M. Winkelmann, et H.-J. Steingrueber, « Anticipatory nausea in cancer patients receiving chemotherapy: Classical conditioning etiology and therapeutical implications », *Integr. Physiol. Behav. Sci.*, vol. 28, n° 2, p. 177-181, avr. 1993, doi: 10.1007/BF02691224.
- [39] S. E. Peterson, K. J. Selvaggi, B. F. Scullion, et C. D. Blinderman, « Pain Management and Antiemetic Therapy in Hematologic Disorders », in *Hematology*, Elsevier, 2018, p. 1473-1487. doi: 10.1016/B978-0-323-35762-3.00091-3.
- [40] F. Roila *et al.*, « 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients », *Ann. Oncol.*, vol. 27, p. v119-v133, sept. 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw270.
- [41] C. K. Ullrich, C. B. Berde, et A. L. Billett, « Symptom Management in Children with Cancer », in *Oncology of Infancy and Childhood*, Elsevier, 2009, p. 1203-1253. doi: 10.1016/B978-1-4160-3431-5.00031-5.
- [42] E. Basch *et al.*, « Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update », *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, n° 31, p. 4189-4198, nov. 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.34.4614.
- [43] G. R. Morrow et P. L. Dobkin, « Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment: Prevalence, etiology, and behavioral interventions », *Clin. Psychol. Rev.*, vol. 8, n° 5, p. 517-556, janv. 1988, doi: 10.1016/0272-7358(88)90077-3.
- [44] J. A. Roscoe, G. R. Morrow, M. S. Aapro, A. Molassiotis, et I. Olver, « Anticipatory nausea and vomiting », *Support. Care Cancer*, vol. 19, n° 10, p. 1533-1538, oct. 2011, doi: 10.1007/s00520-010-0980-0.
- [45] C. S. Quinn, J. J. Bergsbaken, E. J. Blessinger, et J. K. Piccolo, « Implementation of a clinical pharmacist-led service to optimize management of refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult hematology/oncology clinic », *J. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 28, n° 7, p. 1499-1507, oct. 2022, doi: 10.1177/10781552211029702.
- [46] D. L. DeRemer, A. B. Clemmons, J. Orr, S. M. Clark, et A. S. Gandhi, « Emerging Role of Olanzapine for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting », *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.*, vol. 36, n° 2, p. 218-229, févr. 2016, doi: 10.1002/phar.1703.
- [47] R. M. Navari, « Treatment of Breakthrough and Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting », *BioMed Res. Int.*, vol. 2015, p. 1-6, 2015, doi: 10.1155/2015/595894.

- [48] C. Pirri, P. Katris, J. Trotter, E. Bayliss, R. Bennett, et P. Drummond, « Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: a prospective, longitudinal, observational study », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 19, n° 10, p. 1549-1563, oct. 2011, doi: 10.1007/s00520-010-0982-y.
- [49] I. Fraunholz, K. Grau, C. Weiss, et C. Rödel, « Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy », *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft Al*, vol. 187, n° 1, p. 1-6, janv. 2011, doi: 10.1007/s00066-010-2196-0.
- [50] J. N. Jakobsen et J. Herrstedt, « Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly cancer patients », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 71, n° 3, p. 214-221, sept. 2009, doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.12.006.
- [51] G. R. Morrow, « The effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy », *Cancer*, vol. 55, n° 12, p. 2766-2770, 1985, doi: 10.1002/1097-0142(19850615)55:12<2766::AID-CNCR2820551207>3.0.CO;2-7.
- [52] A. Molassiotis *et al.*, « Evaluation of Risk Factors Predicting Chemotherapy-Related Nausea and Vomiting: Results From a European Prospective Observational Study », *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 47, n° 5, p. 839-848.e4, mai 2014, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.06.012.
- [53] F. Scotté, V. Launay-Vacher, et J. B. Rey, « Du nouveau contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie », *Lett. Cancérologue*, vol. 25, n° 10, p. 526-33, 2016.
- [54] L. Allanic, « Étude d'un nouvel anti-émétique dans un centre de cancérologie et changement des pratiques de prémédication », 2018.
- [55] W. D. Miner et G. J. Sanger, « Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 88, n° 3, p. 497-499, juill. 1986, doi: 10.1111/j.1476-5381.1986.tb10228.x.
- [56] L. P. Saint Paul, C. Gourio, M. P. Galais, et V. Chedru-Legros, « Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques: réalisation d'un arbre décisionnel et place de l'aprépitant (Emend®) », *J. Pharm. Clin.*, vol. 25, n° 2, p. 79-85, 2006.
- [57] G. Dranitsaris *et al.*, « The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting », *Ann. Oncol.*, vol. 28, n° 6, p. 1260-1267, 2017.
- [58] S. M. Grunberg *et al.*, « Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 19 Suppl 1, p. S43-47, mars 2011, doi: 10.1007/s00520-010-1003-x.
- [59] J. A. Roscoe *et al.*, « Insight in the prediction of chemotherapy-induced nausea », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 18, n° 7, p. 869-876, juill. 2010, doi: 10.1007/s00520-009-0723-2.
- [60] D. G. Warr, J. C. Street, et A. D. Carides, « Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy », *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 19, n° 6, p. 807-813, juin 2011, doi: 10.1007/s00520-010-0899-5.
- [61] « Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-

of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy | Supportive Care in Cancer ». Consulté le: 24 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-009-0737-9>

[62] P. J. Hesketh *et al.*, « Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 1, p. 103-109, janv. 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.103.

[63] J. B. Rey, V. Launay-Vacher, F. Scotté, I. Krakowski, et M. Aapro, « Mise à jour des recommandations de la MASCC et de l'ESMO pour la prévention des nausées et vomissements chimio-et radio-induits: résultats de la conférence de consensus de Pérouse », *Oncologie*, vol. 14, n° 5, p. 329-42, 2012.

[64] D. Wisher, « Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed », *J. Med. Libr. Assoc. JMLA*, vol. 100, n° 1, p. 75-76, janv. 2012, doi: 10.3163/1536-5050.100.1.018.

[65] N. Adel, Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence based therapies, *Am. J. Manag. Care* 23 (14 Suppl) (2017) S259–S265.

[66] K.V. Rao, A. Faso, Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management, *Am. Health Drug Benefits* 5 (4) (2012) 232–240
chimiothérapie et la radiothérapie. 1998.

[67] 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.

[68] Direction générale des produits de santé et des aliments. Renseignements importants en matière d'innocuité émis par Santé Canada concernant Anzemet (mésylate de dolasétron) : nouvelles contre- indications (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2006/anzemet_nth-aah-fra.php). 23 juin 2006.

[69] Karthaus M, Tibor C, Lorusso V, Singh-Arora R, Filippov A, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer.* 2015 Oct;23(10):2917–23.

[70] Ondansetron: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13].

[71] Granisetron: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13].

[72] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Granisétron [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2016 [cited 2016 Nov 21].

[73] Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH and American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-4198.

- [74] Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E and Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and metaanalysis. *Support Care Cancer* 2011;19(6):823-832.
- [75] Likun Z, Xiang J, Yi B, Xin D and Tao ZL. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011;16(2):207- 216
- [76] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis (V.1.2012) 2012, www.nccn.org, consulté en ligne le 19 février 2012.
- [77] J. A. Roscoe, P. Bushunow, G. Morrow “Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: A University of Rochester community clinical oncology program study of patients with breast carcinoma,” *Cancer*, vol. 101, no. 11, pp. 2701–2708, 2004.
- [78] oscoe, G. Morrow, B. Collagiuri “Insight in the Prediction of ChemotherapyInduced Nausea,” *Support. Care Cancer*, vol. 18, no. 7, pp. 869–876, 2010
- [79] D. Razavi, N. Delvaux, C. Farvaques “Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebocontrolled study assessing the usefulness of alprazolam,” vol. 19, no. 10, pp. 1533–1538, 2011.
- [80] P. J. Hesketh, M. Aapro, J. C. Street, and A. D. Carides, “Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: Analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy,” *Support. Care Cancer*, vol. 18, no. 9, pp. 1171–1177, 2010.
- [81] L. Peyro Saint Paul, C. Gourio, M. P. Galais, and V. Chedru-Legros, “Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques: Réalisation d’un arbre décisionnel et place de l’aprépitant (Emend),” *J. Pharm. Clin.*, vol. 25, no. 2, pp. 79–85, 2006
- [82] Abali H, Oyan B, Ozisik Y and Guler N. Granisetron plus alprazolam versus granisetron alone in the control of emesis in patients with operable breast cancer receiving anthracycline containing chemotherapy: A phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22(14S-July 15 supplement):8081.
- [83] Kris M, Tyson L, Gralla R, Clark R, Allen J and Reilly L. Extrapyrarnidal reactions with high-dose metoclopramide. *N Engl J Med* 1983;309(7):433-434.
- [84] Direction générale des produits de santé et des aliments. Métoclopramide : mises en garde plus strictes sur le risque de mouvements musculaires anormaux, http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_99-, consulté en ligne le 19 mai 2012.

- [85] Büttner M, Walder B, von Elm E and Tramèr MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic?: A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004;101(6):1454-1463.
- [86] M. R. Tramèr, D. Carroll, F. A. Campbell, D. J. Reynolds, R. A. Moore, and H. J. McQuay, "Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review.," *BMJ*, vol. 323, no. 7303, pp. 16–21, 2001
- [87] P. Dewan, S. Singhal, and D. Harit, "Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting," *Indian Pediatr.*, vol. 47, no. 2, pp. 149–155, 2010.
- [88] P. Frank, M. S. Bymaster, O. David, T. David, and W. D. "Bymaster et al. 1996 radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine.pdf."
- [89] C. Fonte, S. Fatigoni, and F. Roila, "A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy-induced nausea and vomiting and in palliative care patients," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 95, no. 2, pp. 214–221, 2015.
- [90] B. W. Michael Büttner, D.M.D., "Is Low-dose Haloperidol a Useful Antiemetic?," *Anesthesiology*, no. 6, pp. 1454–1463, 2004.
- [91] C. Philibert, D. Hoegy, M. Philippe, P. Marec-Bérard, et N. Bleyzac, « Évaluation du recours aux médecines alternatives et complémentaires orales dans un service d'onco-hématologie pédiatrique », *Bulletin du Cancer*, vol. 102, n° 10, p. 854-862, oct. 2015, doi: 10.1016/j.bulcan.2015.06.008.
- [92] U. Werneke, J. Earl, C. Seydel, O. Horn, P. Crichton, et D. Fannon, « Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients », *Br J Cancer*, vol. 90, n° 2, p. 408-413, janv. 2004, doi: 10.1038/sj.bjc.6601560.
- [93] J.-M. Dilhuydy, « Les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : traitements inédits ou pratiques inapprouvées », in *27^e Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Deauville, 2005. Dogmes et doutes*, S. F. de S. et de P. M.- SFSPM, Éd., Deauville, France: Datebe SAS, nov. 2005, p. 396-416. Consulté le: 12 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.science/hal-03574912>
- [94] Y. Huang *et al.*, « Acupuncture treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A protocol for systematic review and meta-analysis », *Medicine*, vol. 99, n° 21, p. e20150, mai 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000020150.

- [95] « Acupuncture-et-cancer_AFSOS.pdf ». Consulté le: 13 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2014/12/Acupuncture-et-cancer_AFSOS.pdf
- [96] N. Samuels, « [Acupuncture for nausea: how does it work?] », *Harefuah*, vol. 142, n° 4, p. 297-300, 316, avr. 2003.
- [97] K. Streitberger, J. Ezzo, et A. Schneider, « Acupuncture for nausea and vomiting: An update of clinical and experimental studies », *Autonomic Neuroscience*, vol. 129, n° 1-2, p. 107-117, oct. 2006, doi: 10.1016/j.autneu.2006.07.015.
- [98] « Nausées-Vomissements Chimio-Induits (NVCi) et cancer - AFSOS », Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Consulté le: 23 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/nausees-vomissements-chimio-induits/>
- [99] « Acupression : Comprendre ses principes et ses bienfaits ». Consulté le: 16 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medoucine.com/pratiques/acupression>
- [100] D. Tai, « What is acupuncture? », *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*, vol. 8, n° 3, p. 155-159, août 2002, doi: 10.1054/ctnm.2002.0633.
- [101] M. K. Mehdi, « POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE ».
- [102] H. Pertz, J. Lehmann, R. Roth-Ehrang, et S. Elz, « Effects of Ginger Constituents on the Gastrointestinal Tract: Role of Cholinergic M₃ and Serotonergic 5-HT₃ and 5-HT₄ Receptors », *Planta Med*, vol. 77, n° 10, p. 973-978, juill. 2011, doi: 10.1055/s-0030-1270747.
- [103] « Livret_compressed_compressed.pdf ». Consulté le: 17 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret_compressed_compressed.pdf
- [104] R. Haniadka, S. Popouri, P. L. Palatty, R. Arora, et M. S. Baliga, « Medicinal Plants as Antiemetics in the Treatment of Cancer: A Review », *Integr Cancer Ther*, vol. 11, n° 1, p. 18-28, mars 2012, doi: 10.1177/1534735411413266.
- [105] M. Crichton *et al.*, « Effect of a Standardized Ginger Root Powder Regimen on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial », *J Acad Nutr Diet*, vol. 124, n° 3, p. 313-330.e6, mars 2024, doi: 10.1016/j.jand.2023.09.003.
- [106] F. Sanaati, S. Najafi, Z. Kashaninia, et M. Sadeghi, « Effect of Ginger and Chamomile on

Nausea and Vomiting Caused by Chemotherapy in Iranian Women with Breast Cancer », *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 17, n° 8, p. 4125-4129, 2016.

- [107] A. De Nonneville et A. Gonçalves, « Homéopathie et cancer, quelles sont les preuves ? », *Bulletin du Cancer*, vol. 105, n° 4, p. 426-430, avr. 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2017.12.005.
- [108] M. du travail, de la santé et des solidarités, M. du travail, et de la santé et des solidarités, « Les médicaments homéopathiques », Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Consulté le: 17 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
- [109] « Comment choisir de l'homéopathie contre les nausées ? », Pharmashopi. Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.pharmashopi.com/comment-choisir-de-lhomeopathie-contre-les-nausees-pxl-178_1643.html
- [110] P. Richard, « La prise en charge alternative des nausées et vomissements chimio-induits ».
- [111] Doctissimo, « Effets secondaires et contre-indications de l'homéopathie », Doctissimo. Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/sante/homeopathie/traitements-homeopathiques/effets-secondaires-de-l-homeopathie>
- [112] « Aromathérapie : définition, mode d'action, bienfaits, précautions d'usage | Santé Magazine ». Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/medecines-alternatives/approches-naturelles/huiles-essentielles/aromatherapie-177035>
- [113] « Législation : un point sur l'aromathérapie ». Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://syndicat-naturopathie.fr/techniques-naturelles-et-legislation-un-point-sur-laromatherapie/>
- [114] J. H. Ahn, M. Kim, et R. W. Kim, « Effects of aromatherapy on nausea and vomiting in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 55, p. 101838, mai 2024, doi: 10.1016/j.ctcp.2024.101838.
- [115] S. Tomasi, F. L.-L. Devehat, et G. Postic, « Thèse soutenue à RENNES le 21 mai 202 », 2021.

- [116] J. Toniolo, V. Delaïde, et P. Beloni, « Efficacité de l'aromathérapie inhalée dans le traitement des nausées et vomissements chimio-induits : une revue systématique de la littérature », présenté à Virtual Meeting - International Council of Nurses Congress 2021, nov. 2021. Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://unilim.hal.science/hal-03508489>
- [117] M. M. Abdel-Daim, O. M. Mahmoud, M. H. Al Badawi, J. Alghamdi, S. Alkahtani, et N. A. Salem, « Protective effects of Citrus limonia oil against cisplatin-induced nephrotoxicity », *Environ Sci Pollut Res*, vol. 27, n° 33, p. 41540-41550, nov. 2020, doi: 10.1007/s11356-020-10066-x.
- [118] « Huile essentielle contre la nausée : citron, lavande, menthe poivrée ». Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2856129-huile-essentielle-contre-la-nausee-citron-lavande-menthe-poivree/>
- [119] F. Millet, « Huiles essentielles et essence de citronnier (Citrus limon (L.) Burm. f.) », *Phytothérapie*, vol. 12, n° 2, p. 89-97, avr. 2014, doi: 10.1007/s10298-014-0857-3.
- [120] « Managing Nausea and Vomiting at Home ». Consulté le: 23 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/eating-problems/nausea-and-vomiting/managing.html>
- [121] Résultats et enseignements d'une stratégie innovante de prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 799-810.
- [122] D. D. Kamioner, « Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits : mise à jour », *Onko+*. Consulté le: 20 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://onko.fr/prise-charge-nausees-vomissements-chimio-induits-mise-a-jour/>
- [123] G. Kypriotakis, D. J. Vidrine, L. E. Francis, et J. H. Rose, « The longitudinal relationship between quality of life and survival in advanced stage cancer », *Psychooncology*, vol. 25, n° 2, p. 225-231, févr. 2016, doi: 10.1002/pon.3846.
- [124] D. E. Ediebah *et al.*, « Quality of life as a prognostic indicator of survival: A pooled analysis of individual patient data from canadian cancer trials group clinical trials », *Cancer*, vol. 124, n° 16, p. 3409-3416, août 2018, doi: 10.1002/cncr.31556.
- [125] C. Timmermann, « 'Just give me the best quality of life questionnaire': the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials », *Chronic Illn.*, vol. 9, n° 3, p. 179-190, sept. 2013, doi: 10.1177/1742395312466903.
- [126] « La prise en charge des nausées et vomissements », *Infocancer*. Consulté le: 20 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/des-naus-es-et-vomissements.html/>
- [127] « Perte de poids involontaire - Sujets particuliers », *Manuels MSD pour le grand public*. Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/sujets-particuliers/sympt%C3%B4mes-non-sp%C3%A9cifiques/perde-de-poids-involontaire>

- [128] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Nausées et vomissements », Société canadienne du cancer. Consulté le: 9 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/nausea-and-vomiting>
- [129] « Dilacération œsophagienne (syndrome de Mallory-Weiss) - Troubles digestifs », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/maladies-de-l%E2%80%99%C5%93sophage-et-de-la-d%C3%A9glutition/dilac%C3%A9ration-%C5%93sophagienne-syndrome-de-mallory-weiss>
- [130] « L'oesophagite », Familiprix. Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.familiprix.com/fr/articles/l-oesophagite>
- [131] H. F. Zahraa, "(DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE de l'EPH DE KASR EL-HIRENE)".
- [132] T. Smit, "The prevalence and configuration of nausea in patients receiving intravenous chemotherapy in a private oncology centre in South Africa".
- [133] Y. Sun et al., "Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy in cancer centers in Sichuan, China," *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 147, no. 9, pp. 2701–2708, Sep. 2021, doi: 10.1007/s00432-021-03554-1
- [134] Y. Escobar et al., "Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study," *Support Care Cancer*, vol. 23, no. 9, pp. 2833–2840, Sep. 2015, doi: 10.1007/s00520-015-2809-3
- [135] CHAN, Alexandre, KIM, Hoon-Kyo, HSIEH, Ruey Kuen, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice—alongitudinal analysis. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 283-291
- [136] Courcier M. Evaluation de la prise en charge des nausées et vomissements chimioinduits dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers. Thèse en pharmacie, université d'Angers 2016.
- [137] AL QADIRE, Mohammad. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Incidence and Management in Jordan. *Clinical Nursing Research*, 2017, p. 1- 13.

