

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur &  
de la Recherche Scientifique  
Université Amar Téliidji – Laghouat

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
جامعة عمار تليجي الأغواط

*Faculté de Médecine*

كلية الطب

*Projet de fin d'Etudes de Doctorat en Médecine*

LA PREVALENCE DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-  
INDUITS

(DANS LE SERVICE D'ONCOLOGIE de l'EPH DE KASR EL-HIRENE)

Candidat :

**HARIA FATIMA ZAHRAA**

Interne en oncologie

Encadreur du mémoire :

**BENLAHRECH ZAKIA BATOUL** (Professeur en oncologie)

Président :

**Pr BENYAGOUR MASSINISSA**

Examinatrice :

**Dr BENDAOUD IMANE**

Année universitaire 2022-2023





## REMERCIEMENT

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à Allah, le Bon Dieu, pour Sa présence constante dans ma vie.

Je reconnais humblement que toutes mes réalisations, tant sur le plan personnel que professionnel, sont le résultat de Sa grâce infinie et de Sa guidance divine. C'est grâce à Ses bénédictions que j'ai pu surmonter les défis, acquérir des connaissances et développer mes compétences.

Je prie sincèrement Allah de continuer à me guider, à m'inspirer et à me soutenir dans mes futurs projets, que chaque pas que je fais dans ma vie soit empreint de gratitude envers Allah, Le remerciant pour toutes les bénédictions qu'Il m'a accordées. Que ma relation avec Lui se renforce davantage et que mes actions soient en accord avec Ses enseignements.

**A Madame BENLAHRECH Zakia Batoul** Professeur en oncologie médical, chef de service d'oncologie de l'EPH de Kasr El Hiran, Doyen de la faculté de médecine de Laghouat. Mes remerciements les plus exclusifs et chaleureux sont adressés pour son immense contribution à ma formation et à mon développement professionnel. Je suis profondément reconnaissante de l'avoir comme encadrante et d'avoir eu la chance de bénéficier de son expertise et de son soutien inestimable.

Un profond remerciement aux membres du jury qui ont accepté de consacrer leur temps et leur expertise à présider et examiner ce travail. Leur participation active dans cette étape cruciale de mon parcours académique est inestimable.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'université de Laghouat

## DEDICÆES

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents et ma chère tante qu'Allah les garde en bonne santé

A mes chers Frères : Abdallah ; Assem ; Abdelhadi

A ma sœur spirituelle : Amira

A mes très chères copines : Maroua et Anfal

**À tous les patients qui ont généreusement participé à cette étude qu'Allah les Bénisse**

A tous mes consœurs et confrères

Et toute la famille Haria et Kelbit

## TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS-----	04
DEDICACES -----	05
TABLE DES MATIERES -----	06
LISTE DES FIGURES-----	09
LISTE DES TABLEAUX -----	11
LISTE DES ABREVIATIONS -----	13
INTRODUCTION -----	15

### PARTIE THEORIQUE

I. Définition -----	17
a. Définition des nausées -----	17
b. Définition des vomissements -----	18
II. Physiopathologie -----	20
III. Nausées et Vomissements chimio-induits -----	22
a. Les différents types des NVCI-----	22
1. NVCI Aigues -----	22
2. NVCI Retardés -----	23
3. NVCI Anticipatoires-----	23
b. Les facteurs influençants les NVCI -----	24
1. Facteurs propres au patient-----	24
2. Facteurs liés aux médicaments utilisés -----	28
c. Impact des NVCI sur la qualité de vie -----	31
1. La qualité de vie -----	31
2. Les conséquences des NVCI -----	33
d. Prévention et moyen thérapeutiques -----	34
1. Agents médicamenteux -----	34
i. Anti 5-HT3 (sétron) -----	34

ii.	Les antagonistes des récepteurs NK1 -----	38
iii.	Les corticoïdes -----	43
iv.	Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques -----	44
vi.	Autres -----	46
vii.	Adaptation de la prophylaxie (recommandations nationales et internationales) -----	47
2.	Agents non médicamenteux -----	50
i.	Traitements non médicamenteux -----	50
ii.	Règles hygiéno-diététiques -----	54
e.	Armes thérapeutiques -----	55

## PARTIE PRATIQUE

I.	Introduction -----	57
II.	Objectifs -----	57
a.	Objectif Principal -----	57
b.	Objectifs secondaires -----	57
III.	Matériels et Méthodes -----	57
a.	Type de l'étude -----	57
b.	Durée et lieu de l'étude -----	57
c.	Les limites d'étude -----	57
d.	Sélection des patients -----	57
1.	Critères d'inclusion -----	57
2.	Critères d'exclusion -----	58
e.	Méthodes de recueil des données -----	58
f.	Considérations éthiques -----	58
IV.	Résultats -----	59
a.	Description de la population étudiée -----	59
1.	Répartition selon le genre -----	59
2.	Répartition selon l'âge -----	59
3.	Répartition selon le diagnostic de la pathologie -----	60
4.	Répartition selon le niveau émettant du protocole -----	60

b. Description des nausées et des vomissements chimio-induits -----	62
1. Prévalence des NVCI -----	62
2. Répartition selon la classification des NVCI-----	63
3. Répartition des NVCI selon le niveau émétisant du protocole -	64
c. Adhésion aux recommandations et présence des NVCI -----	69
d. Lien entre les facteurs de risque et l'apparition des NVCI-----	72
V. Discussion -----	75
CONCLUSION -----	78
PERSPECTIVES -----	79
RESUME -----	81
ملخص -----	82
ABSTRACT -----	83
ANNEXES -----	85
BIBLIOGRAPHIE -----	88

## LA LISTE DES FIGURES :

**Figure 01 :** La zone gâchette chémoréceptrice et le noyau de tractus solitaire

**Figure 02 :** Les différentes voies afférentes qui sont capable d'induire une activité émétique

**Figure 03 :** Mécanisme d'apparition des vomissements aigue

**Figure 04 :** Les différentes catégories les NVCI

**Figure 05 :** Délai d'apparition des NVCI aigue en fonction de la molécule

**Figure 06 :** Mécanisme d'apparition des NVCI Anticipés

**Figure 07 :** Relation entre les interventions thérapeutiques et la qualité de vie

**Figure 08 :** Les différentes formes galéniques d'ondansétron

**Figure 09 :** Les différente formes galéniques de Granisétron

**Figure 10 :** Le palonosétron

**Figure 11 :** Les différentes formes galéniques de l'aprépitant

**Figure 12 :** Nétupitant/palonosétron

**Figure 13 :** Le rolapitant

**Figure 14 :** Acupuncture p6

**Figure 15 :** Répartition selon le genre

**Figure 16 :** Répartition selon les tranches d'âge

**Figure 17 :** Répartition selon le diagnostic de la pathologie

**Figure 18 :** Répartition selon le niveau émétisant du protocole

**Figure 19 :** Pourcentage des NVCI par rapport au nombre de patients participés à cette étude

**Figure 20 :** Répartition des NVCI

**Figure 21 :** Répartition des nausées chez les patients ayant reçu une chimiothérapie faiblement et très faiblement émétisante

**Figure 22 :** Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie faiblement et très faiblement émétisante

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

**Figure 24 : Répartition des NVCI 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 NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante**

**Figure 27 : Nombre des patients ayant eu des NVCI avec une cure faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétique**

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

**Figure 29 : Nombre des patients ayant eu des NVCI avec une cure Hautement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétique**

## La liste des Tableaux

**Tableau 01** : Facteurs pouvant occasionner de l'émèse, à l'exclusion de la chimiothérapie  
Adapté du NCCN

**Tableau 02** : Score de risque émétisant personnel

**Tableau 03** : Score de risque émétique du MASCC

**Tableau 4.** Pouvoir émétogène des agents antinéoplasiques injectables

**Tableau 05** : Pouvoir émétogène des agents antinéoplasiques oraux

**Tableau 06** : Classification des NVCI du NCI-CTAE

**Tableau 07** : les posologies des stérons

**Tableau 08** : Posologie recommandée pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie chez les adultes

**Tableau 09** : Composition du médicament Akynzeo

**Tableau 10** : Caractéristiques des 3 principaux antagonistes des récepteurs de la substance P humaine/neurokinine 1 (NK1) indiqués dans le traitement préventif des nausées/vomissements chimio-induits (NVCI)

**Tableau 11** : posologies de la dexaméthasone

**Tableau 12** : Recommandations concernant le traitement et la prévention des NVCI en fonction du type de chimiothérapie ou immunothérapie administrée (hors thérapies ciblées orales)

**Tableau 13** : Recommandations concernant le traitement et la prévention des NVCI pour les thérapies ciblées orales

**Tableau 14** : La prévalence des nausées vomissements chimio induits par rapport au nombre de patients participés à cette étude sur une période de 06mois.

**Tableau 15** : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisante

**Tableau 16** : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante

**Tableau 17** : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante

**Tableau 18** : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

**Tableau 19** : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Moyennement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

**Tableau 20** : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Hautement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

**Tableau 21** : Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations

**Tableau 22** : NVCI en fonction de l'âge

**Tableau 23** : NVCI en fonction de genre

**Tableau 24** : NVCI en fonction de la consommation de tabac

**Tableau 25** : NVCI en fonction de la consommation d'alcool

**Tableau 26** : NVCI en fonction de la présence des nausées gravidiques

**Tableau 27** : NVCI en fonction de la susceptibilité aux maux des transports

**Tableau 28** : NVCI en fonction des NVCI antérieurs

## LISTE DES ABREVIATIONS

- NVCI : Nausées vomissement chimio induits
- AC : Doxorubicine et cyclophosphamide
- AFSOS : Agence Française des Soins Oncologiques de Support
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANV : Nausées et vomissements anticipés
- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- ATCD : Antécédant
- BEAM : Carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan
- BEP : Bléomycine, d'étoposide et de cisplatine (Platinol AQ)
- BHE : Barrière hémato-encéphalique
- CHOP : Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Oncovin Prednisone
- CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
- CTZ : Chemoreceptor trigger zone
- CVP : Cyclophosphamide, vincristine et prednisone
- CYP 450 : Cytochromes
- P450 DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
- EMA : European Medicines Agency
- ESHAP : Etoposide, méthylprednisolone, cytarabine et cisplatine
- ESMO : European Society of Medical Oncology
- GABA : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique
- HAS : Haute autorité de santé
- HDJ : Hôpital de jour
- HE : Huiles essentielles
- HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products
- INR : International Normalized Ratio
- ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- IV : Intra veineuse
- MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network

- NK-1 : Neurokinin 1
- P6 : Pericardium 6
- SNC : Système nerveux central
- THC : Tétrahydrocannabinol

## Introduction

Le terme « chimiothérapie » a été inventé par le chimiste allemand Paul Ehrlich qui a investigué sur l'utilisation des substances chimiques pour traiter des différentes maladies ; et donc l'utilisation d'arsenic (utiliser avec d'autres molécules pour traiter la leucémie aigüe) a commencé dans les années 1900.

En 1940 Alfred Gilman, Louis Goodman et Gustav Linskog ont injecté une forme moins volatile de gaz moutarde appelée mustine (moutarde à l'azote (des agents alkylants)) à un patient atteint d'un lymphome non hodgkinien, Les chercheurs ont découvert que les masses tumorales des patients étaient considérablement réduites.

En 1948 et après la 2eme guère mondiale une autre approche chimiothérapeutique a été étudié et développé par Harvard med school appelée METHOTREXATE. [1]

La chimiothérapie est le traitement le plus efficace et le plus largement utilisé dans la plupart des types de tumeurs malignes, son but est d'inhiber la prolifération cellulaire et la multiplication tumorale, évitant ainsi les métastases.

On pensait que les médicaments de chimiothérapie ne détruisaient spécifiquement que les cellules cancéreuses, mais il est maintenant bien connu qu'ils endommagent également les cellules normales, ce qui entraîne des effets secondaires tel que, les nausées et les vomissements.

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) sont un des effets indésirables redouté par les patients qui démarrent une chimiothérapie anticancéreuse.[2]

Il existe un écart entre la perception des patients et celle des soignants pouvant être préjudiciable dans l'optimisation des traitements antiémétiques. [3]

Le mauvais contrôle des NVCI a un impact majeur sur la qualité de vie, les activités quotidiennes, les activités professionnelles, la vie sociale et relationnelle. Les NVCI peuvent être responsables de complications métaboliques graves : insuffisance rénale fonctionnelle, insuffisance rénale chronique séquellaire, troubles ioniques, perte de poids, dénutrition.[4]

A cause de cette altération, l'objectif principal de notre travail est de connaître la prévalence des nausées et des vomissements liés au traitement par la chimiothérapie et leurs délais d'apparition ainsi que l'évaluation thérapeutique.

Notre travail est divisé en deux parties, la 1ère partie, une synthèse bibliographique sur la définition, physiopathologie des NVCI, les différents traitements disponibles et la prévention ; la partie pratique réalisée à l'aide d'un questionnaire rempli au niveau du service d'oncologie à l'EPH de KASR EL HIRAN

# PARTIE THEORIQUE

# I. Définitions

Les nausées et vomissements induits (NVI) par les thérapeutiques anticancéreuses représentent une crainte fréquente des patients traités pour une néoplasie et constituent encore parfois un frein à la relation de confiance entre patient et praticien [5]. Il est tout d'abord important de reprendre les définitions des nausées et vomissements

## a. Définition des nausées :

Les nausées sont un symptôme très subjectif et dépendent de l'expression de chaque patient elles peuvent être définies comme la sensation désagréable d'avoir envie de vomir [6], et sont souvent accompagnées de symptômes vagues tels que pâleur, sueurs froides, sialorrhée, tachycardie et diarrhée.[7]

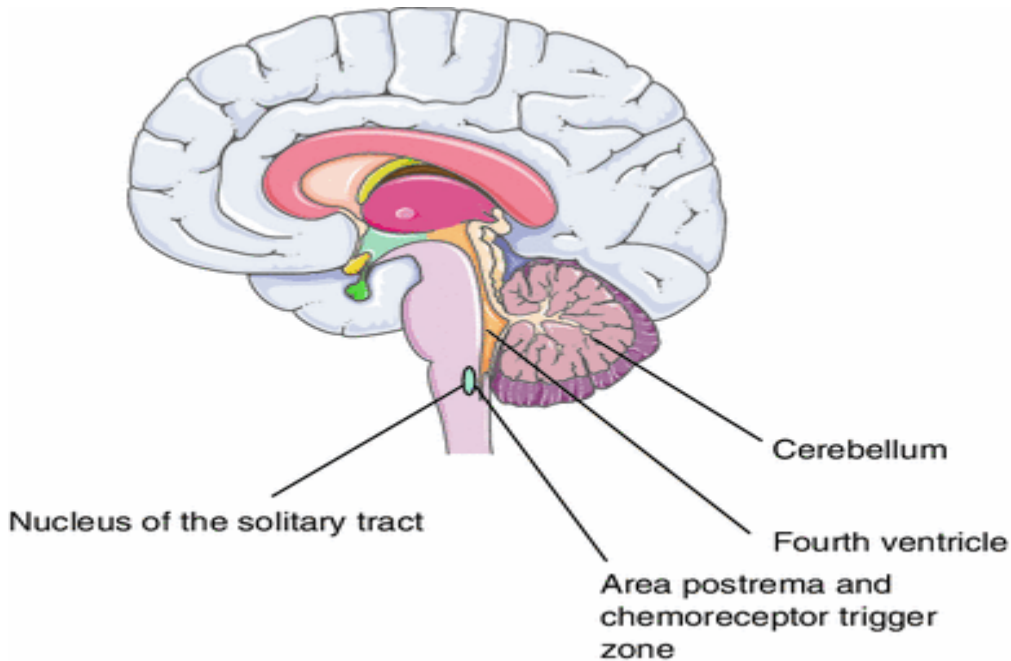
Son mécanisme est simple il s'agit soit :

1. Stimulation des voies d'entrée area postrema (Figure 01) (Mal des transports, mouvements, stimulation visuelle · Pathologies du système vestibulaire · Infections, tumeurs, opioïdes), système vestibulaire ( Médicaments : opioïdes, AINS, antibiotiques, chimiothérapie, antidépresseurs, digoxine · Troubles métaboliques : hypercalcémie, hyponatrémie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique · Toxines bactériennes · Radiothérapie ) [9] et une stimulation vagale et abdominale à un niveau supérieur à celui impliqué dans la fonction homéostatique mais en dessous de ce qui est nécessaire pour provoquer des vomissements ; active une voie dans le cerveau menant à la genèse de la sensation de nausée via l'activation de noyaux corticaux spécifiques. Conceptuellement, il s'agit du mécanisme le moins complexe et explique facilement comment la nausée peut être évoquée par des stimuli de mouvement, des médicaments agissant sur l'area postrema (apomorphine) et activation afférente vagale (motilité gastrique désordonnée) sans intervention de processus intermédiaires. [8]
2. Stimulation des voies d'entrée à un niveau supérieur à celui impliqué dans la fonction homéostatique, mais en dessous de ce qui est nécessaire pour provoquer des vomissements, ceci provoque une perturbation de l'activité myoélectrique gastrique (GMA), et fournit le signal de la nausée via les afférences viscérales puis les voies cérébrales.[8]
3. Stimulation des voies d'entrée à un niveau supérieur à celui impliqué dans la fonction homéostatique mais en dessous de ce qui est nécessaire pour provoquer des vomissements provoque une sécrétion de « haute concentration » de vasopressine (ADH) ce dernier provoque des nausées directement. [8]

Décider entre ces options repose sur des études à haute résolution mais aussi une connaissance sur les changements dans la GMA (l'activité myoélectrique gastrique) et l'ADH requis pour que les nausées soient signalées.

Les options ci-dessus ne sont exclusives car les nausées peuvent encore survenir en l'absence de modifications de l'ADH plasmatique (par exemple, diabète insipide,) [6]

Et les patients ayant une gastrectomie totale ou des lésions médullaires hautes.[6]



**Figure 01** : la Zone gâchette chémoréceptrice Area postrema : CTZ (chemoreceptor trigger-zone) et le noyau du tractus solitaire [10]

## b. Définition des vomissements :

Correspondent à l'expulsion avec force volontaire ou involontaire par la bouche du contenu de l'estomac, du duodénum et du jéjunum [5]. Ils sont relativement simples à comprendre.

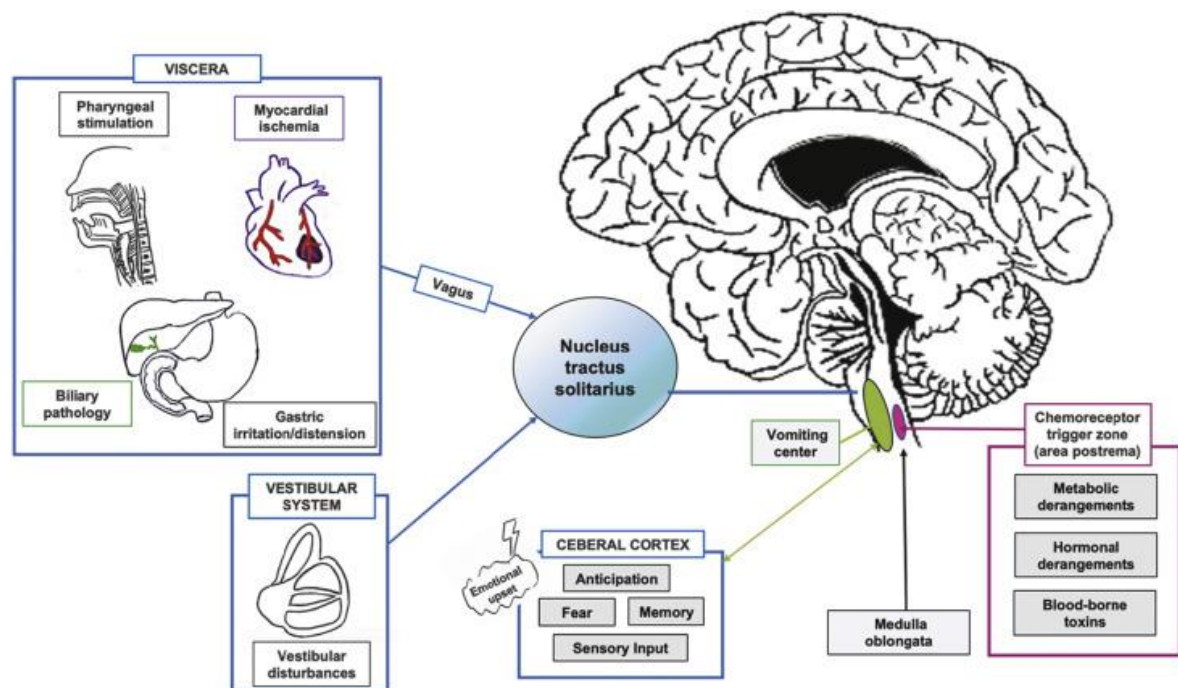
Son mécanisme repose sur l'activité d'un groupe de neurones situés au niveau du tronc cérébral.

La région bulbaire pouvant contenir les neurones impliqués dans l'intégration des messages afférents et la genèse des vomissements correspondent à l'area postrema, au noyau du tractus solitaire (figure 01) (en particulier les subdivisions médiane et gélatineuse), au noyau dorsal moteur du nerf vague et à la formation réticulée bulbaire [11]. Ce réseau de neurones peut être activé par un grand nombre de signaux afférents (nerveux ou hormonaux) provenant du tube digestif, du cœur, de la cavité oropharyngée, du système vestibulaire, de l'area postrema ou des structures nerveuses supérieures [9]. (Figure 02)

Pour se protéger des dommages liés à l'ingestion de substances toxiques, l'organisme dispose de deux mécanismes de défense. Le premier, agissant à long terme et faisant intervenir les afférences gustatives, conduit au développement d'un comportement

d'aversion alimentaire, seul utilisé par les animaux ne vomissant pas (les rongeurs et lagomorphes) [12]

Pour les autres mammifères, ce comportement aversif ne représente que le premier niveau de protection de l'organisme contre l'empoisonnement alimentaire. Le second niveau correspond au réflexe émétique [11]. Ce réflexe est activé lors de la détection des toxines qui s'opère dans deux régions de l'organisme. En premier lieu, les afférences d'origine gastro-intestinale cheminant dans les nerfs vagues et splanchniques forment un puissant système de déclenchement des vomissements. Parallèlement, l'area postrema, un petit organe circumventriculaire situé au niveau du plancher du quatrième ventricule cérébral, constitue le second niveau de détection des toxines [11]. Située à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique, elle est capable de détecter la présence de toxines circulant dans le sang (l'apomorphine, etc.) ou le liquide céphalorachidien. Ainsi, elle est considérée comme la zone nerveuse chémosensible pour le déclenchement du vomissement. [11]



**Figure 02** : les différentes voies afférentes qui sont capable d'induire une activité émétique

## II. Physiopathologie des NVCI

Le réflexe de vomissement est un mécanisme complexe de protection de l'organisme contre des poisons ingérés [11]. Au concept de centre unique du vomissement, anatomiquement identifiable, on parle aujourd'hui de **central pattern generator** [2] UN GENERATEUR DES MODELS CENTRAUX (CPG)

Ce CPG est stimulé par deux voies principales :[8]

\* une d'origine périphérique constituée des neurones vagues abdominaux.

\*une d'origine centrale issue de l'**area postrema**, située dans le plancher du quatrième ventricule, appelée également « zone gâchette ».

Au niveau périphérique, Le CPG reçoit différents stimuli afférents provenant des organes viscéraux (le nerf vague et le sympathique), l'appareil vestibulaire et labyrinthique et, enfin, le cortex par les structures cérébrales corticales et limbiques [17].

La stimulation du noyau du tractus solitaire (NTS) et l'activation du CPG se produit en réponse à divers neuro transmetteurs incluant la sérotonine (5 hydroxy-tryptophane [5HT]), la dopamine, l'histamine, l'acétylcholine et la neurokinine-1(NK-1) [16]. La sérotonine et la dopamine sont les principaux neurotransmetteurs impliqués dans l'induction des NVIC. Cependant, les données récentes démontrent qu'un autre neurotransmetteur, la neurokinine-1, est de plus en plus impliquée [17].

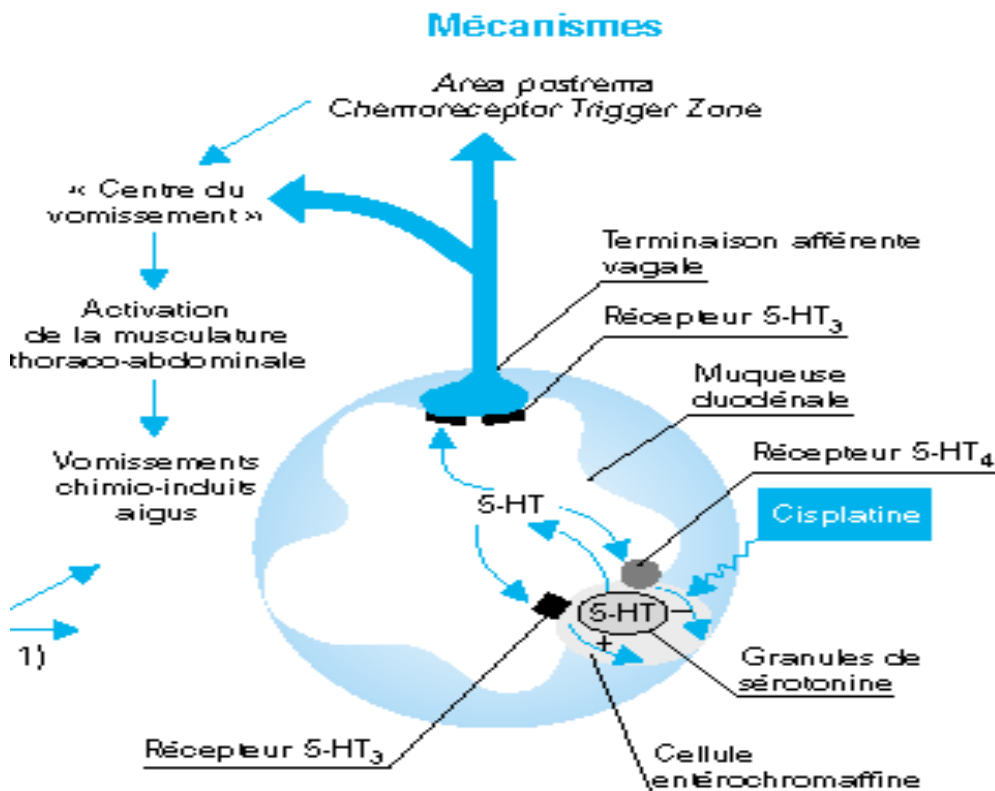
Une fois le CPG activé envoie à son tour des stimuli efférents au diaphragme (par le nerf phrénique), aux muscles abdominaux (par les nerfs spinaux), à l'œsophage et à l'estomac (par les nerfs viscéraux) [16]

La chimiothérapie, en plus d'activer le CPG directement peut le faire indirectement en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle supérieur, La sérotonine stimule les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>3</sub> du nerf vague et d'autres nerfs et ces derniers transmettent un signal au noyau du tractus solitaire (NTS) et active par la suite le CPG (Figure 03). Ce mécanisme dépendant des voies vagues est considéré comme prédominant à la phase aiguë, et l'inhibition périphérique de la liaison de la 5-HT aux récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sur les fibres vagues afférentes constitue le principal mécanisme par lequel les anti5-HT<sub>3</sub> exercent leur effet antiémétique. [2.16]

Au niveau de l'area postrema, la barrière hémato-méningée est poreuse,[13] et donc elle est exposée directement aux substances émétisantes autant par le sang que par le liquide céphalorachidien [16]. La stimulation directe des neurones de la CTZ par les métabolites des antitumoraux implique la libération des neurotransmetteurs suivants : la sérotonine, la dopamine (qui active les récepteurs de type 2) et la substance P. (un neuropeptide, c'est-à-dire un polypeptide ayant des fonctions de neurotransmetteur et de neuromodulateur.)

[13], le pouvoir émétogène est induit lorsqu'ils sont donnés de façon systémique ou libérés dans des quantités anormales dans le sang ou le liquide céphalorachidien [18].

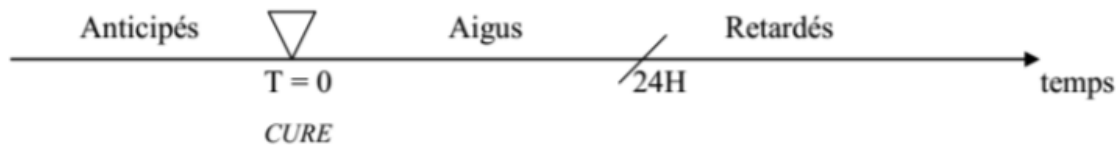
Par contre, Les vomissements dits psychogéniques leur rôle est moins bien compris impliquent d'autres centres comme le cortex cérébral et le système limbique [16]. Ces structures seraient impliquées surtout dans les NVCI anticipatoires.[11]



**Figure 03 :** Mécanisme d'apparition des vomissements aigus [11]

### III. Nausées et Vomissements chimio induits

#### a. Les différents types des NVCI



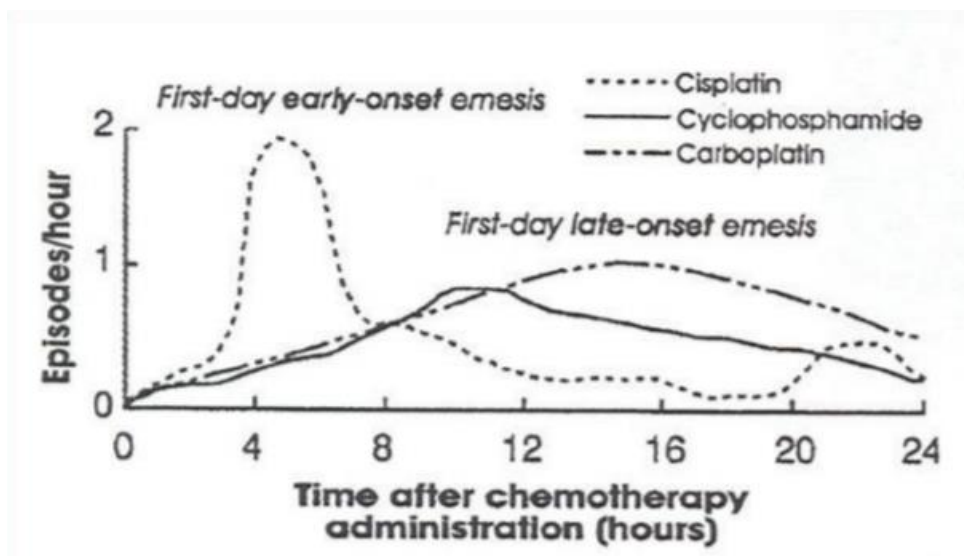
**Figure 04** : Les différentes catégories des nausées vomissements chimio induits [3]

#### 1. Les NVCI aigue :

Les NVCI aigus se produisent entre 0 à 24 heures après le début de l'administration de la chimiothérapie. Généralement, ce type de NVCI se manifeste deux à quatre heures après l'injection de chimiothérapie pour plafonner entre la 4e et la 10e heure. Sauf exception, le tout se dissipe après 12 à 24 heures.[14]

La sérotonine, via les récepteurs 5HT3 portés par les afférences viscérales vagues, joue un rôle déterminant dans le déclenchement de la réponse émétique aiguë [11]

Le délai d'apparition des NVCI aigus varie en fonction de l'agent de chimiothérapie utilisé (Figure 05) [3]



**Figure05** : Délai d'apparition des NVCI aigue en fonction de la molécule administrée [3]

## 2. Les NVCI retardés :

Les NVCI retardés se produisent 24 heures ou plus après l'administration de la chimiothérapie. Les facteurs de risque pour ce type de NVCI comprennent le mauvais contrôle des NVCI aigus et l'agent de chimiothérapie utilisé. [14]

Le cisplatine représente le médicament qui occasionne le plus de NVCI retardés qui peuvent persister jusqu'à 120 heures. Lors de l'utilisation de cisplatine à dose élevée. [14]

Peu de progrès ont été réalisés à ce jour dans la compréhension de la physiopathologie des vomissements retardés, car les scientifiques ne disposaient pas de modèle animal reproduisant les mêmes symptômes que ceux présentés par l'homme [13]

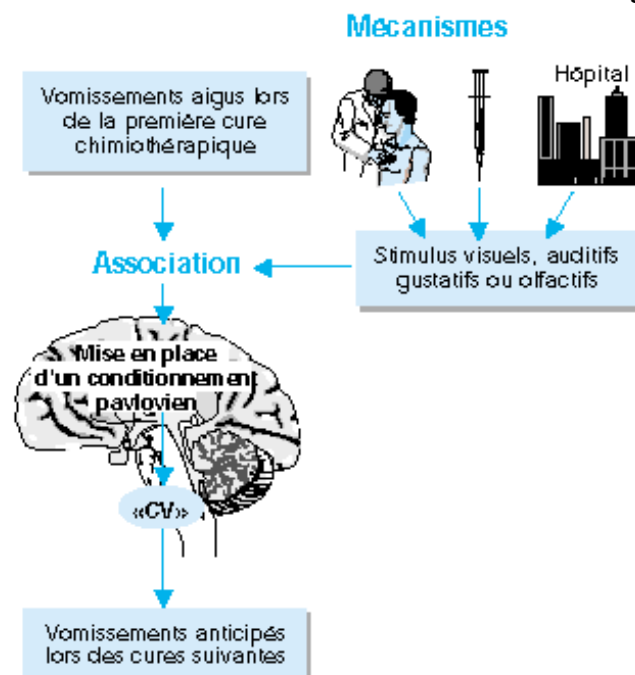
Mais la sérotonine semble impliquée, en association avec les molécules pro-inflammatoires (IL1, PGE2), dans le déclenchement des vomissements retardés. [11]

## 3. Les NVCI anticipatoires

Les NVCI anticipatoires se produisent avant l'administration du traitement et peuvent se manifester chez 20% des patients. Ils se produisent habituellement chez les patients ayant eu un mauvais contrôle des NVCI aigus ou retardés lors des traitements précédents. [14]

Les nausées et vomissements anticipés résultent de l'activation de structures nerveuses cortico-limbiques reposant, pour l'essentiel, sur la mise en place d'un conditionnement. [12] (figure06)

Inconsciemment, lors des premières cures chimiothérapiques, les patients associent leurs nausées et vomissements à un environnement visuel, sonore, olfactif ou gustatif propre à l'hôpital qui, mémorisé très rapidement, (figure 05) devient le facteur déclenchant un simple réflexe conditionné de type pavlovien. Par la suite, la disparition de ce réflexe sera extrêmement difficile et longue à obtenir [12]



**Figure 06 :**

Mécanismes d'apparitions des vomissements anticipés

## b. Les facteurs influençant les NVCI

Au cours d'une chimiothérapie anticancéreuse, les mécanismes induisant nausées et vomissements sont multiples. On distingue des facteurs liés à la chimiothérapie et des facteurs propres au patient.

### 1. Facteurs propres au patient :

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

- Facteurs de risques :

La sensibilité à la chimiothérapie est individuelle et elle dépend d'une personne à autre [5] mais il existe certaines variables communes pouvant affecter la maîtrise de ces NVCI :

- ✓ Antécédents de nausées et vomissements (notamment gravidiques, mal des transports) [3]
- ✓ Sexe féminin [5]
- ✓ Âge jeune inférieur à 50ans [5]
- ✓ Environnement défavorable (voisin de chambre présentant des NVCI, etc.) [5]
- ✓ Faible motivation face au traitement [5]
- ✓ Etat général altéré
- ✓ Mauvaise alimentation avant la chimiothérapie, faible consommation d'alcool [5]
- ✓ Troubles du sommeil. [5]
  
- ✓ Le profil psychologique fragile (stress, anxiété, état dépressif, etc.) [2]
  
- ✓ Antécédents de nausées vomissements d'une chimiothérapie antérieure surtout lors d'un mauvais contrôle antiémétique antérieure. [4]
  
- ✓ Autres : insuffisance hépatique et/ou rénale œsophagite, ulcère, chirurgies abdominales [3]
  
- ✓ La prise concomitante de médicaments à potentiel émétisant ou à toxicité digestive telles que les morphiniques ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (tableau 01) [2]

**Tableau 01** : Facteurs pouvant occasionner de l'émèse, à l'exclusion de la chimiothérapie Adapté du NCCN [15].

<i>Médicaments</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analgésiques opiacés</li> <li>▪ Antibiotiques</li> <li>▪ Anticholinergiques</li> <li>▪ Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>▪ Digoxine</li> <li>▪ Éthanol</li> <li>▪ Théophylline</li> </ul>
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carcinome gastrique ou pancréatique</li> <li>▪ Constipation</li> <li>▪ Gastro-entérite</li> <li>▪ Gastro parésie</li> <li>▪ Obstruction intestinale</li> <li>▪ Stase gastrique</li> <li>▪ Syndrome du côlon irritable</li> <li>▪ Ulcère peptique</li> </ul>
<i>Désordres électrolytiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alcalose métabolique</li> <li>▪ Hypercalcémie</li> <li>▪ Hyperglycémie</li> <li>▪ Hypochlorémie</li> <li>▪ Hyponatrémie</li> <li>▪ Urémie</li> </ul>
<i>Déséquilibres endocriniens</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acidocétose diabétique</li> <li>▪ Hyperparathyroïdie</li> <li>▪ Hypothyroïdie</li> <li>▪ Insuffisance surrénalienne</li> </ul>
<i>Autres</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Atteinte vestibulaire</li> <li>▪ Douleur chronique ou sévère</li> <li>▪ Facteurs psychologiques</li> <li>▪ Hépatite virale</li> <li>▪ Hypertension intracrânienne</li> <li>▪ Hypotension</li> <li>▪ Hypoxie –</li> <li>▪ Métastases méningées, cérébrales ou hépatiques</li> <li>▪ Migraine</li> <li>▪ Radiothérapie</li> </ul>

▪ Statut postopératoire

Le réseau régional de cancérologie en Lorraine (ONCOLOR) a élaboré un score de risque émettant personnel, prenant en compte les facteurs de risque et protecteurs vis-à-vis des NVCI (Tableau 02). [29]

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

**Tableau 02** : Score de risque émettant personnel [30]

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 [29].

L'alcool serait un facteur protecteur si la consommation est supérieure à 30g par jour [44]

La MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) a également développé un score [31] 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 3).

**Tableau 03** : Score de risque émétique du MASCC

Paramètres	Description des paramètres	Score
<b>Age</b>	De 40 à 60 ans	-3
	Plus de 60 ans	-4
<b>Comorbidité(s)</b>	Présence de comorbidité(s)	-2
<b>Consommation d'alcool</b>	A moins 1 verre /jour	-1
<b>Cycle</b>	A partir du 3 <sup>ème</sup> cycle	-1
<b>Stade du cancer</b>	Stade 1 ou 2	+1
<b>Localisation du cancer</b>	Cancer gynécologique ou digestif	-2
<b>Radiothérapie</b>	Absence d'anti-émétique pour la radiothérapie	+2
<b>Chimiothérapie</b>	Carboplatine ou Cisplatine	+3
<b>Chimiothérapie</b>	Anthracycline	+2

En fonction du score :

- Si  $0 \leq \text{score} \leq 3$  : 5% de risque
- Si  $3 < \text{score} < 7$  : 7.4% de risque
- Si  $7 \leq \text{score} < 9$  : 24.4% de risque
- Si  $9 \leq \text{score} < 11$  : 40.7% de risque
- Si  $11 \leq \text{score} < 13$  : 58.1% de risque
- Si  $\text{score} \geq 13$  : 80% de risqué

- Facteurs protecteurs :

L'intoxication alcoolique chronique constituerait, au contraire, un facteur protecteur vis-à-vis des NVCI [5]

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.[3]

## 2. Facteurs liés aux médicaments utilisés

Il est très important de définir le pouvoir émétogène des molécules cytotoxiques pour pouvoir les classer et les utiliser comme trame pour les recommandations de prise en charge.

Le potentiel émétisant de la chimiothérapie utilisée en fonction de la molécule de la dose administrée de la voie d'administration (intraveineuse ou orale), le nombre de jours de chimiothérapie, la vitesse d'administration (intraveineuse rapide ou perfusion continue) et une radiothérapie concomitante. Lors de l'association thérapeutiques, c'est le potentiel de l'agent le plus fortement émétisant qui sera retenu. [19.20]

Une classification des agents de la chimiothérapie administrés par voie intraveineuse (Tableau 04) à quatre niveaux (hautement, moyennement, faiblement et très faiblement émétisant) a été reconnue par les sociétés savantes majeures : [5]

- Les chimiothérapies à risque élevé (chimiothérapies hautement émétisantes [CHE]), plus de 90% des patients touché par cet effet indésirable s'ils ne reçoivent pas de traitement préventif antiémétique
- Les chimiothérapies à risque modéré (chimiothérapies moyennement émétisantes [CME]) 30 à 90% des patients présentent des NVCI
- Les chimiothérapies à faible risque émétogène (chimiothérapies faiblement émétisantes [CFE]) 10 à 30 % de patients présentent des NVCI
- Les chimiothérapies à très faible risque émétogène avec moins de 10%

<b>Pouvoir émétogène</b>	<b>Médicaments</b>
<b>Haut (90%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatine</li> <li>• Méchloréthamine</li> <li>• Streptozocine</li> <li>• Cyclophosphamide <math>\geq 1\ 500\ \text{mg/m}</math></li> <li>• Carmustine</li> <li>• Dacarbazine</li> </ul>
<b>Moyen (30–90 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxaliplatine</li> <li>• Cytarabine <math>&gt; 1\ \text{g/m}</math></li> <li>• Carboplatine</li> <li>• Ifosfamide</li> <li>• Cyclophosphamide <math>&lt; 1\ 500\ \text{mg/m}</math></li> <li>• Doxorubicine</li> <li>• Daunorubicine</li> <li>• Épirubicine</li> <li>• Idarubicine</li> <li>• Irinotécan</li> <li>• Azacitidine</li> <li>• Bendamustine</li> <li>• Clofarabine</li> <li>• Alemtuzumab</li> </ul>
<b>Faible (10–30 %)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Docétaxel</li> <li>• Mitoxantrone</li> <li>• Doxorubicine</li> <li>• HCl liposomale</li> <li>• Ixabepilone</li> <li>• Topotécan</li> <li>• Étoposide</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Méthotrexate</li> <li>• Mitomycine</li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Cytarabine <math>\leq 1\ \text{g/m}</math></li> <li>• 5-fluoro-uracile</li> <li>• Temsirolimus</li> <li>• Bortezomib</li> <li>• Cétuximab</li> <li>• Trastuzumab</li> <li>• Panitumumab</li> <li>• Catumaxumab</li> </ul>

Très faible (< 10 %)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bléomycine</li> <li>• Busulfan</li> <li>• 2-chlorodeoxyadénosine</li> <li>• Fludarabine</li> <li>• Vinblastine</li> <li>• Vincristine</li> <li>• Vinorelbine</li> <li>• Bévacizumab</li> </ul>
----------------------	---

**Tableau 4.** Pouvoir émétogène des agents antinéoplasiques injectables [20]

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, (Tableau 5).[20]

Haut (90 %)	Moyen (30-90 %)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hexaméthylmélamine</li> <li>• Procarbazine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamide</li> <li>• Témazolomide</li> <li>• Vinorelbine</li> <li>• Imatinib</li> </ul>
Faible (10-30 %)	Très faible (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capécitabine</li> <li>• Tégafur</li> <li>• Uracile</li> <li>• Fludarabine</li> <li>• Étoposide</li> <li>• Sunitinib</li> <li>• Éverolimus</li> <li>• Lapatinib</li> <li>• Lénalidomide</li> <li>• Thalidomide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorambucil</li> <li>• Hydroxy-urée</li> <li>• Moutarde à la L-phénylalanine 6-thioguanine Méthotrexate</li> <li>• Géfitinib</li> <li>• Erlotinib</li> <li>• Sorafenib</li> </ul>

\*Une incertitude considérable demeure quant au pouvoir émétogène des thérapies orales.

**Tableau 05 :** Pouvoir émétogène des agents antinéoplasiques oraux [20]

## c. Impact NVCI sur la qualité de vie

L'impacts des nausées et de vomissements sur qualité de vie constituent une préoccupation importante., l'évaluation de la qualité de vie des patients fait depuis longtemps partie de la routine dans la relation entre le malade et le professionnel de la santé.

Dans le passé l'objectif principal dans l'intervention du personnel de la santé était, de réduire la mortalité. Toutefois, la société se préoccupe de plus en plus sur l'amélioration de la qualité de vie.[21]

### 1. La qualité de vie :

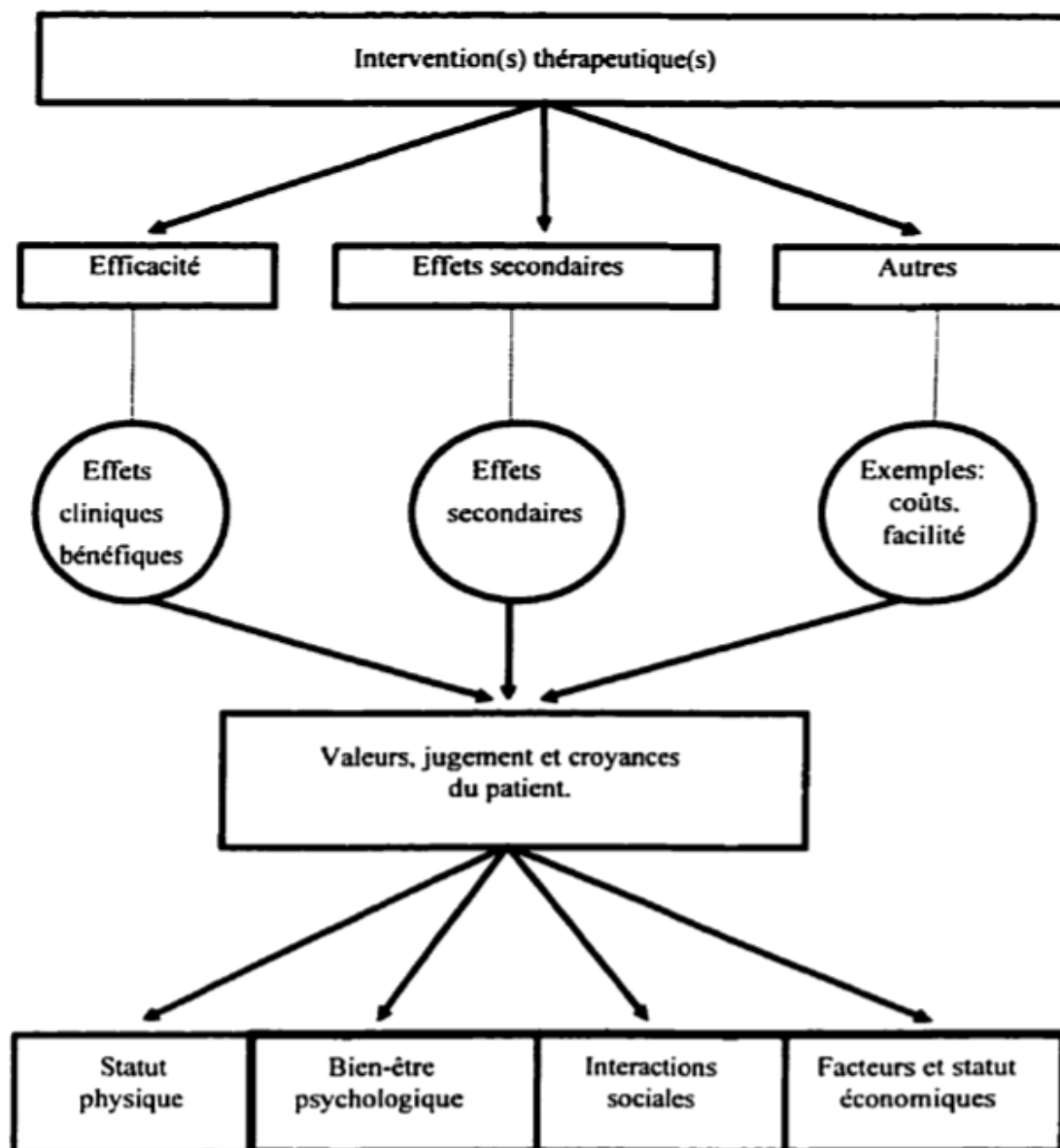
La qualité de vie en général est reliée à la santé, elle se limite aux dimensions de la qualité de vie qui ont un rapport avec la santé. Les aspects financiers, les dimensions psychiques, sociales et affectives qui font partie de la qualité de vie ne sont généralement pas considérés dans la qualité de vie liée à la santé.[4]

Les vraies mesures de la qualité de vie recouvrent les dimensions ou les caractéristiques suivantes : le fonctionnement physique/occupationnel, le fonctionnement psychologique, les interactions sociales et les sensations somatiques on parle donc d'une qualité de vie globale ou générale. [4.21]

La qualité de vie générale représente l'état de bien être tel qu'estimé subjectivement par l'individu, elle est devenue une dimension importante dans la recherche et l'évaluation de modalités thérapeutiques. Il faut connaitre donc les mesure qui peuvent influencer la qualité de vie. [4.3]

Par exemple l'administration de l'antagoniste de la sérotonine peut agir psychologiquement en améliorant le niveau de la qualité de vie par son efficacité thérapeutique antiémétisante.[5]

Autrement, Spilker et Coll, ont proposé un modèle qui décrit l'impact des interventions thérapeutiques sur la qualité de vie du patient d'une façon positive par leurs effets bénéfiques et d'une façon négative par leurs effets indésirable ; les résultats de ces interventions sont influencés par le jugement, les valeurs et les croyances du patient [4] (figure 07)



**Figure 07:** Relations entre les interventions thérapeutiques et la qualité de vie.[4]

## 2. Les conséquences des NVCI :

Les nausées et vomissements sont un sérieux problème pour les patients devant recevoir un traitement de chimiothérapie. Les traitements antiémétiques actuels se caractérisent par des impacts économiques variés.[4]

Une mauvaise prise en charge préventive des NVCI peut donner une détérioration de la qualité vie tel qu'une altération de l'état général une déshydratation et une perte d'appétit ces derniers peuvent perturber les protocoles thérapeutiques et donc altérer leur efficacité [21.3]

Les NVCI peuvent donner les complications suivantes : [3]

- ✓ Une déshydratation
- ✓ Des troubles électrolytiques : une hypokaliémie une carence en chlore sont liées à la perte digestive
- ✓ Risque d'aspiration : inondation broncho-pulmonaire et pneumopathie d'inhalation
- ✓ Une dénutrition associée à une perte de poids et perte d'appétit
- ✓ Détérioration du statut physique et psychique par diminution de la qualité de vie
- ✓ Décès

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Nausées</b>	Perte d'appétit	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids Hydrat IV < 24h	Apport calorique ou hydrique insuffisant Hydrat IV ou NPT ≥ 24h	Risque vital	Décès
<b>Vomissements</b>	1/24h	2 à 5/24h Hydrat IV < 24h	≥ 6/24h Hydrat IV ou NPT ≥ 24h	Risque vital	Décès

**Tableau 06** : Classification des NVCI du NCI-CTAE\*[22]

\*NCI-CTAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria For Adverse Events

#### d. Prévention et moyens thérapeutiques :

La prise en charge des NVCI est surtout axée sur la prophylaxie. En effet, l'objectif principal de la prise en charge des NVCI est que ni les nausées, ni les vomissements ne surviennent. La prophylaxie doit permettre d'obtenir une « réponse complète », c'est-à-dire l'absence de vomissement (vomissement de grade 0 selon NCI-CTAE) ET l'absence de nausée ou une simple perte d'appétit (nausée de grade 0 ou 1 selon NCI-CTAE) [22]

##### 1. Agents médicamenteux

##### i. Anti 5-HT3 : (setron)

Le développement de cette classe a été une avancée majeure dans la thérapie antiémétique. Leur efficacité et l'absence d'EI majeurs leur confèrent une place prépondérante dans les différentes recommandations internationales. [29]

Antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT3) qui sont commercialisés en France :[14.29]

- Ondansétron (Zofran)
- Granisétron (Kytril)
- Palonosétron (Aloxi)

La découverte des antagonistes des récepteurs 5-HT3 ou sétrons dans les années 1990 a permis d'effectuer un ajout majeur dans le traitement des NVIC. Ils agissent comme des antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la CTZ dans le système nerveux central et des afférences du nerf vagal dans la muqueuse intestinale [17] (en bloquant l'activité vagale afférente). Ils ont un rôle dans la régulation de l'appétit, du cycle veille/sommeil, de l'humeur et des vomissements. [3]

Cette classe des antiémétiques a révolutionné la prévention des NVIC. Ils sont utilisés pour prévenir les nausées et la vomissement aigus induits par une chimiothérapie hautement à moyennement émétisante (contrôle : jusqu'à 80 % de réponses complètes en association avec des corticostéroïdes) [14]. La voie orale, à dose adaptée, est équivalente à la voie intraveineuse [23]. Les posologies des setrons sont retrouvées dans le (Tableau 07)

Les sétrons sont des antiémétiques habituellement bien tolérés. Les effets indésirables les plus souvent mentionnés sont : une constipation, des céphalées légères et une élévation transitoire des taux d'enzymes hépatiques (ASAT/ALAT) [2] ; Risque de torsade de pointe (QT long) ECG indispensable avant-première cure de chimio [22].

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

**Tableau 07** : les posologies des setrons [3]

### Ondansétron :

La molécule de choix en raison de leur rapport cout/efficacité 0,19 \$ par comprimé de 8 mg

La voie orale est privilégiée à la fois pour la facilité du mode d'administration et pour diminuer les coûts [14]

L'ondansétron est retrouvé sous les formes galéniques suivantes : (figure 08)

- Comprimé pelliculé : 4 mg, 8 mg (générique, ZOPHREN®)
- Comprimé lyoc ou orodispersible : 4 mg, 8 mg (générique, ZOPHREN®)
- Sirop : 4 mg/5 ml (ZOPHREN®)
- Suppositoire : 16 mg (ZOPHREN®)
- Film orodispersible : 4 mg, 8 mg (SETOFILM®)
- Solution injectable : 2 mg/ml (générique, ZOPHREN®) [22]

### La posologie des nausées et vomissements précoces :

- Adulte : 1 comprimé à 8 mg, 2 heures avant la chimiothérapie ou la radiothérapie.

### La posologie des nausées et vomissements retardés :

- Adulte : 1 comprimé à 8 mg toutes les 12 heures, pendant 2 à 5 jours.
- Enfant de plus de 6 mois : la dose est calculée en fonction de la surface corporelle ou du poids de l'enfant.

### Ce médicament peut donner comme effet indésirable :

Très fréquents : maux de tête.

Fréquents : bouffées de chaleur, constipation pouvant dans de rares cas se compliquer d'une occlusion intestinale chez les patients prédisposés.

Peu fréquents : troubles du rythme cardiaque, douleurs thoraciques, ralentissement du pouls, augmentation des transaminases.

Hoquet, baisse de la tension artérielle, mouvements involontaires, mouvements anormaux des yeux, convulsions.

Réaction allergique.

Très rarement : éruption cutanée potentiellement grave [24]

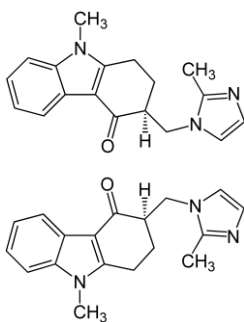


Figure 08 : les différentes formes galéniques d'ondansetron

### Granisétron :

Le granisétron en suspension buvable s'est montré aussi efficace à  $2 \times 20 \mu\text{g}/\text{kg}$  dans la prévention des nausées et vomissements aigus après chimiothérapie moyennement à hautement émétisante. Il présente une bonne alternative au traitement antiémétique [25].

Le Granisétron est retrouvé sous les formes galéniques suivantes : (figure09)

Comprimé pelliculé : 1mg, 2 mg (générique, KYTRIL®)

Solution injectable : 3 mg/3ml (générique, KYTRIL®)

### Les posologies usuelles

- Soit 1 comprimé à 1 mg dans l'heure qui précède la chimiothérapie, puis 1 autre comprimé 12 heures après la première prise ;
- Soit 1 comprimé à 2 mg dans l'heure qui précède la chimiothérapie ou la radiothérapie ;
- Soit 1 ampoule injectable de 3 mg avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. L'injection peut être renouvelée 2 fois dans la journée si nécessaire. Ne pas dépasser la dose de 9 mg par 24 heures.[26]

Ce médicament peut donner comme effets indésirables :

Maux de tête, constipation.

Baisse de la tension artérielle.

Rarement : éruption cutanée, augmentation des transaminases, réaction allergique.



**Figure 09 : les différentes formes galéniques de Granisetron**

NB : une seule dose de granisétron ou l'ondansétron est administré, en pré chimiothérapie. Le granisétron prévient les NVIC durant une période de 24 heures alors qu'il faut donner 16 à 24 mg d'ondansétron afin d'obtenir une protection au-delà de 12 heures. Dans le cas où une dose unique de 8 mg d'ondansétron serait administrée avant la chimiothérapie, il pourrait être nécessaire de répéter une dose d'ondansétron 8 à 12 heures plus tard pour s'assurer de la même efficacité. [14]

Aucune de ces molécules ne s'est avéré vraiment efficace dans le contrôle des NVIC retardés. En effet, on sait que l'excrétion urinaire du métabolite de la sérotonine, l'anti 5-HT<sub>3</sub>, atteint un pic 6 heures après l'administration du cisplatine puis diminue de façon constante jusqu'au niveau de départ dans les 24 heures. Cela démontrerait que les NVIC retardés ne sont pas associés à la sérotonine mais à d'autres neurotransmetteurs [14].

**Palonosétron :**

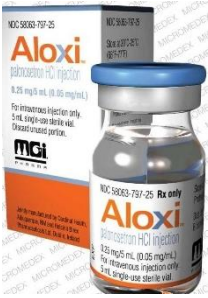
Le palonosétron est un antagoniste puissant et hautement sélectif des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>3</sub> il a une affinité 30 fois et 100 fois supérieure par rapport au granisétron et à l'ondansétron il a été évalué pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie il possède une très longue demi vie et qui peut atteindre 42h [27.29]

Une seule dose administrée par voie intraveineuse de palonosétron 0,25 mg était significativement supérieure à la dose ondansétron injectable 32 mg dans la prévention des NVCI aigus et retardés [28]

Le palonosétron est retrouvé sous les formes galéniques suivantes :

PALONOSÉTRON (chlorhydrate) 50 µg/ml sol inj (ALOXI) (figure 10)

Les principaux EI sont des céphalées et une constipation



**Figure 10 : le Palonosétron (Aloxi)**

L'efficacité du palonosétron sur les NVCI retardés pourrait également s'expliquer par une action sur le récepteur NK1, Bien que le palonosétron ne se lie pas directement à ce récepteur. Mais l'activité du récepteur 5-HT3 pouvait influencer celle du récepteur NK1 [29]

Il reste dans cette famille des sétrons le tropisétron (EI hypersensibilité) et le dolasétron (EI troubles du rythme cardiaque) mais ne sont plus commercialisés

## ii. Les antagonistes des récepteurs NK1

C'est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK1) humaine. Sont les antiémétiques les plus récemment mis à disposition [5], ils existent sous deux formes : [14]

- Aprepitant (Emend cp) / Fosaprepitant (Emend IV)
- Nétupitant (Akynzeo®)
- Rolapitant (Varuby®)

Les antiNK1 ciblent un nouveau type de récepteurs présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal, de même qu'au niveau du noyau du tractus solitaire de la formation réticulée latérale du bulbe rachidien dans le cerveau. Ils sont impliqués surtout dans la genèse des nausées et vomissements retardés ; ces récepteurs sont activés par la substance P. [14]

Cette molécule peut antagoniser l'effet émétique de l'apomorphine, la morphine, la nicotine, le sulfate de cuivre, les radiations, le cyclophosphamide ou encore le cisplatine [32].

### Aprepitant (Emend) :

L'aprepitant, par voie orale, (Emend®,) est la première molécule de cette nouvelle famille d'antiémétique, disponible actuellement. Sa forme injectable, le fosaprepitant (IVEmend®). [5] (Figure 11)

Afin d'atteindre des résultats plus satisfaisants l'aprepitant est associé à la dexaméthasone et un anti 5-HT3, il prévient les NVIC aigus et retardés à base de cisplatine à haute dose avec un potentiel émétique élevé. Lors d'une chimiothérapie hautement émétisante une très bonne efficacité de l'aprepitant pour le contrôle des NVIC comportant une anthracycline et de la cyclophosphamide en cancer du sein a aussi été démontrée [14]

### Posologie usuelle :

Les gélules doivent être avalées telles quelles, avec ou sans aliment

Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 gélule à 125 mg dans l'heure qui précède la chimiothérapie, en association avec un corticoïde et un autre antinauséux. Puis 1 gélule à 80 mg par jour les 2 jours suivants, à prendre une heure avant la chimiothérapie ou le matin si aucune chimiothérapie n'est administrée. [33]

Adultes La posologie recommandée est de 150 mg administré en perfusion sur 20 à 30 minutes le premier jour, initiée environ 30 minutes avant le début de la chimiothérapie (voir rubrique 6.6). IVEMEND doit être administré en association à un corticostéroïde et à un antagoniste 5-HT<sub>3</sub>, comme indiqué dans (Tableau 08).[34]

**Tableau 08** : Posologie recommandée pour la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie chez les adultes [34]

	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J4</b>
IVEMEND	150 mg par voie intraveineuse	-	-	-
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	8 mg par voie orale	<b>8 mg par voie orale, deux fois par jour</b>	<b>8 mg par voie orale, deux fois par jour</b>
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-	-

La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 à J4. La dexaméthasone doit également être administrée le soir de J3 et J4 [34]

### Effets indésirables

Le plus fréquent : augmentation des transaminases.

Fréquents (1 à 10 % des patients) : maux de tête, hoquet, constipation, digestion difficile, perte d'appétit, fatigue.

Peu fréquents (0,1 à 1 % des patients) : bouffée de chaleur, rougeur du visage, anxiété, étourdissements, somnolence, palpitations, renvois, flatulence, brûlures d'estomac, bouche sèche, éruption cutanée, acné, malaise, douleur en urinant, anémie.

Rarement : altération du goût, conjonctivite, bourdonnements d'oreille, irritation ou mal de gorge, éternuements, toux, perte de poids, photosensibilisation, réaction allergique, soif excessive, faiblesse musculaire, œdèmes.[33]

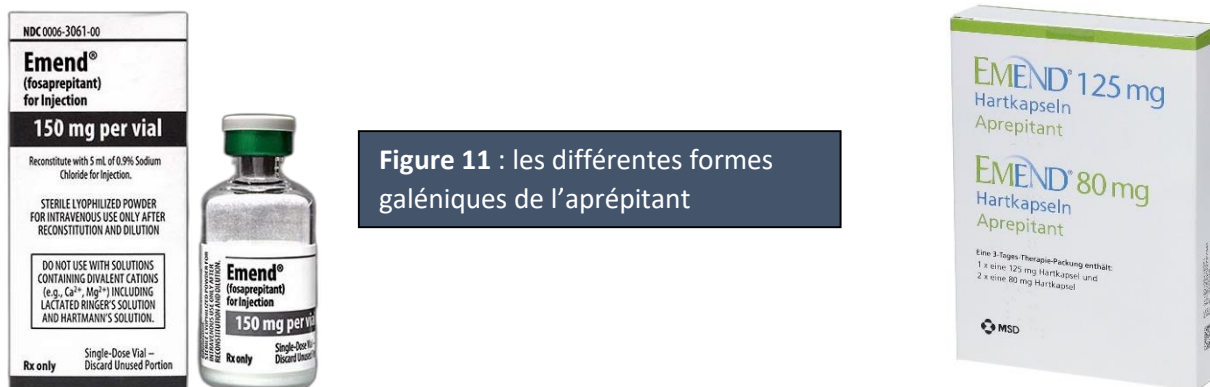


Figure 11 : les différentes formes galéniques de l'aprépitant

### Nétupitant/palonosétron (Akynzeo®)

Akynzeo est la première et la seule association entre d'antagonistes des récepteurs 5-HT3 (Palonosétron) et NK1 (Nétupitant) approuvée pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la chimiothérapie. Une dose unique d'AKYNZEO® administré avec la dexaméthasone s'est avéré efficace pour prévenir nausées et vomissements jusqu'à 5 jours. [35] la composition d'Akynzeo montrée sur ( Tableau 09 )

	p gél blanche
Nétupitant	300 mg
Palonosétron	0,5 mg

Tableau 09 : Composition du médicament Akynzeo [36]

### La posologie usuelle :

Adulte : 1 gélule une heure avant de débuter la chimiothérapie, en association avec un corticoïde. [36]

### Effets indésirables :

Fréquents (1 à 10 % des cas) : maux de tête, constipation, fatigue.

Peu fréquents (0,1 à 1 % des cas) : étourdissements, vertiges, insomnie, chute de cheveux, perte d'appétit, nausées, diarrhées, douleurs abdominales, hoquet, flatulence, hypertension artérielle, urticaire, augmentation des transaminases.

Rarement : cystite, altération du goût, conjonctivite, vision troubles, douleur dorsale, modification de l'humeur, troubles du sommeil, sensation de chaleur, hypotension, troubles du rythme cardiaque. [36]



**Figure 12** : Akynzeo (Netupitant/palonosetron)

### **Rolapitant (Varuby®)**

Le rolapitant (Varuby®) est un antagoniste compétitif et hautement sélectif des récepteurs de la substance P de la neurokinine 1 (NK1). Capable de s'opposer aux effets émétogènes de la substance P, principalement sur ses récepteurs NK1 au niveau du centre du vomissement. Le médicament a été autorisé en association à la dexaméthasone et à un antagoniste de Récepteurs 5-HT3 [37]. Contrairement à l'aprépitant, il s'administre seulement le 1er jour de la chimiothérapie (180 mg 2 heures avant le début de l'administration). La principale différence avec l'aprépitant réside dans le fait que le rolapitant possède moins d'interactions médicamenteuses [29].

### **Posologie usuelle :**

Une dose recommandée est de 180 mg (deux comprimés de 90 mg). Avalez les comprimés en entier avec de l'eau 2 heures avant la chimiothérapie [29]

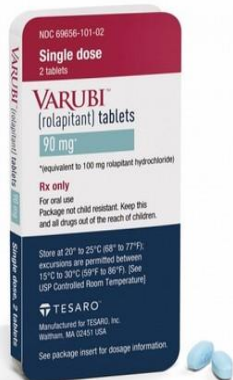
### **Effets indésirables :**

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- maux de tête
- constipation
- sensation de fatigue

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- courbatures ou douleurs musculaires [37].



**Figure 13** : Le rolapitant (Varuby)

	<b>Aprépitant (Emend®)</b>	<b>Nétupitant/ Palonosetron (NEPA) (Akynzeo®)</b>	<b>Rolapitant (Varuby®)</b>
Indication	Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et modérément émétisantes chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans	Prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes à base de cisplatine Prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses modérément émétisantes.	Prévention des nausées et des vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et modérément émétisante chez les adultes
Mode d'administration	Doses multiples : 125 mg (1 gélule) par voie orale une fois par jour 1 h avant le début de la chimiothérapie à J1 et 80 mg (1 gélule) par voie orale une fois par jour à J2 et J3 le matin	Dose unique : 300 mg (1 gélule) 1 h avant le début de chaque cure de chimiothérapie	Dose unique : 180 mg (deux comprimés en une prise unique) par voie orale dans les 2 heures précédant le début de chaque cycle de chimiothérapie (J1)
Protocole antiémétique associé	Dexaméthasone + anti 5-HT3 La dose de dexaméthasone doit être diminuée de 50 % compte tenu de l'interaction avec l'aprépitant	Dexaméthasone seule La dose de dexaméthasone doit être diminuée de 50 % compte tenu de l'interaction avec NEPA	En association avec la dexaméthasone + anti 5-HT3 Aucun ajustement de dose de la dexaméthasone n'est requis (pas d'interaction avec rolapitant)
Demi-vie d'élimination (moyenne)	9-13 heures	80 ± 20 heures	(180 heures = environ 7 jours)
Métabolisme/potentiels interactions médicamenteuses	Fort métabolisme hépatique : métabolisé par CYP3A4, et de façon plus modérée par CYP1A2 et CYP2C19 Substrat, inhibiteur modéré et inducteur du CYP3A4/ inducteur du CYP2C9	Nétupitant : métabolisme hépatique par le CYP3A4, (substrat et inhibiteur modéré du CYP3A4) Le palonosetron est métabolisé essentiellement par le CYP2D6, avec une contribution mineure des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2 : ni inducteur, ni inhibiteur du CYP	Métabolisme hépatique par le CYP3A4 Inhibiteur modéré du CYP2D6, substrat de la P-gp, substrat BCRP Aucun effet inhibiteur ou inducteur sur le CYP3A4
Effets secondaires fréquents*	Anorexie, céphalées, hoquet, constipation, dyspepsie, fatigue, élévations des enzymes hépatiques (ALAT)	Céphalées, fatigue, constipation	Céphalées, fatigue, constipation
Amélioration du service médical rendu (ASMR)	CHE à base de cisplatine : ASMR III par rapport à l'association sétron et corticoïdes (avis du 28/04/2004) CHE sans cisplatine : ASMR III par rapport à l'association sétron et corticoïde (avis du 22/03/2017) CME : ASMR V dans la prise en charge thérapeutique (avis du 21/09/2005)	CHE à base de cisplatine : ASMR V par rapport au traitement de référence sétron + apnépitant + corticoïde CME : NA	ASMR V en l'absence de données comparatives versus la trithérapie, stratégie thérapeutique de référence qui associe un antagoniste des récepteurs NK1, un sétron et un corticoïde, notamment en cas de chimiothérapie hautement émétisante Une étude clinique comparant l'efficacité de rolapitant vs apnépitant dans les NVCI retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante est en cours de mise en place afin de répondre à la question de la stratégie thérapeutique avec les anti-NK1

**Tableau 10** : Caractéristiques des 3 principaux antagonistes des récepteurs de la substance P humaine/neurokinine 1 (NK1) indiqués dans le traitement préventif des nausées/vomissements chimio-induits (NVCI) [38]

### iii. Les corticoïdes :

Les corticoïdes ont montré leur effet antiémétique dès l'année 1981. ; leur mécanisme d'action n'est pas clairement connu. Ils sont efficaces en monothérapie dans les chimiothérapies faiblement émétisantes [2]. En combinaison aux anti 5-HT-3 et aux anti NK1 les corticoïdes sont aussi approuvés dans la prévention des NVIC aigus et retardés induits par une chimiothérapie hautement à moyennement émétisante [14].

La dexaméthasone est la molécule de références [22]. Une dose de 12 mg est recommandée pour une chimiothérapie hautement à moyennement émétisante en pré-chimiothérapie, la dexaméthasone en comprimés sera priorisée pour des raisons économiques et pratiques [14].

Les EI observés sont l'euphorie, l'anxiété, l'insomnie, des troubles gastro-intestinaux, une agitation, l'augmentation de l'appétit, un gain de poids, de l'acné et une hyperglycémie [29].

Lorsqu'un corticoïde est déjà présent dans le traitement de fond du patient, il est préférable d'évaluer la pertinence d'ajouter une dose de corticoïde. Afin de tenir compte de l'interaction médicamenteuse, la dose de corticoïde orale doit être diminuée lorsqu'il est combiné à un antagoniste NK-1 [29]. (50% pour la dexaméthasone et de 25% pour la méthylprednisolone)

Les doses de dexaméthasone sont reportées dans le (Tableau 11)

Per Os = IV  
Prise unique

	<u>Phase aigue</u>	<u>Phase retardée</u>
Chimiothérapie hautement émétisante	20mg PO ou IV	8mg J2 à J4
Chimiothérapie moyennement émétisante	8mg PO ou IV	8mg J2 et J3

**Tableau 11** : posologies de la dexaméthasone

#### **IV. Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques**

Les antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 ont été les premiers anti-émétiques utilisés. Leur site d'action est principalement niveau central (CTZ), et périphériques pour certains d'entre eux.[29]

Ils sont répartis en trois familles chimiques :

- les butyrophénones (dompéridone : Motilium®)
- les phénothiazines (métopimazine : Vogalene®)
- les benzamides (métoclopramide : Primperan®)

En pré-chimiothérapie les anti D2 ne sont pas efficaces en monothérapie qu'en présence de NVCI légers et modérés, Ils ne sont pas recommandés seuls dans la prévention des NVCI aiguës induits par une chimiothérapie à potentiel émétisant modéré ou sévère.

L'association des différentes classes d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques n'est pas recommandée à cause de leurs profils d'effets indésirables similaires [14]

##### **Les butyrophénones (dompéridone : Motilium®)**

La dompéridone a une action principalement périphérique du tube gastro-intestinal. Elle antagonise les récepteurs dopaminergiques de type D2 en périphérie (une inhibition de la relaxation, une coordination de la motilité antéro-duodénale et une accélération du transit du bol alimentaire dans l'intestin grêle). Ses effets centraux à la CTZ sont négligeables étant donné que la dompéridone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique [39].

##### **Posologie usuelle :**

La dose recommandée est de 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jour [40]

##### **Effets indésirables :**

Peu fréquents (moins de 1 % des utilisateurs) : diarrhée, somnolence, maux de tête, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, fatigue, anxiété, agitation, nervosité, baisse de la libido, écoulement de lait par le mamelon, tension ou douleur des seins, syndrome extrapyramidal (essentiellement chez les nourrissons et les jeunes enfants).

D'autres effets ont été rapportés avec une fréquence indéterminée : convulsions, rétention urinaire, arrêt des règles, gynécomastie, augmentation du taux de prolactine, réaction allergique, troubles du rythme cardiaque (arythmie, torsades de pointes...).[40]

### Les phénothiazines (métopimazine : Vogalene®)

Le prochlorpérazine il possède plusieurs formes (comprimé, suppositoire, injectable) il est donc utile pour traiter les nausées et/ou vomissements à domicile en postchimiothérapie [14]. Il bloque les afférences vers le centre du vomissement et l'intégration du message nauséux [29].

#### Posologie usuelle :

Une dose de 10 mg aux 6 heures (des doses journalières > 40 mg / 24 heures doivent être utilisées uniquement en présence de cas résistants).

La voie rectale est à éviter chez les patients en neutropénie prolongée à cause du risque de translocation bactérienne avec l'insertion manuelle du médicament [14].

#### Effets indésirables

Rarement : somnolence, baisse de la tension artérielle, sécheresse de la bouche, réaction allergique cutanée.

Exceptionnellement : spasme de la face, mouvements involontaires ou inadaptés, tremblements, raideur anormale, troubles visuels, blocage des urines, constipation, impuissance, frigidité, arrêt des règles, augmentation du volume des seins (chez l'homme comme chez la femme). [41]

### Les benzamides (métoclopramide : Primperan®)

Le métoclopramide possède plusieurs mécanismes d'action antiémétique, une action centrale en antagonisant les récepteurs dopaminergiques de type D2, bloquant ainsi l'action de la dopamine dans la CTZ [42]. Une action périphérique, où il stimule la motilité gastro-intestinale en éliminant l'inconfort des patients présentant un retard de vidange gastrique [14].

A forte dose (supérieur à 3 mg/kg/dose), le métoclopramide a une action antagoniste des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine, mais son efficacité antiémétique est moindre que celle des sétrons [29]

#### La posologie usuelle :

Entre 10 mg (dose fixe) à 0,5 mg/kg (dose variable) IV ou per os [14].

#### Effets indésirables :

Des effets indésirables neurologiques graves tel que :

Symptômes extrapyramidaux aigus, en particulier chez les enfants et les personnes âgées ; dyskinésies tardives en cas d'usage prolongé, en particulier chez les personnes âgées

Des effets indésirables cardiaques graves (en particulier en cas d'administration intraveineuse, entre autres bradycardie sévère) [43]

v. Autres :

**Les cannabinoïdes :**

Les cannabinoïdes possèdent une très grande quantité de la plante du cannabis, L'utilisation du cannabis à but médical trouve ses origines au 17ème siècle, Ils ne sont pas des agents de premier choix pour le traitement des NVCI du fait de la non commercialisation du produits. Ils diminueraient les nausées surtout pour les chimiothérapies faiblement ou moyennement émétisantes et stimuleraient l'appétit. [46.42]

Selon une étude scientifique sur l'efficacité thérapeutique du cannabis, les effets de l'ondansetron (un antiémétique antagoniste du récepteur 5HT3), et du dronabinol sur les nausées sont similaires. [46]

Deux types de récepteurs sur lesquels les cannabinoïdes agissent ont été identifiés jusqu'à maintenant. Les récepteurs CB1 et CB2. Le CB1 se retrouve principalement dans le système nerveux central et périphérique alors que le CB2 se retrouve dans les tissus non-neuronaux. Toutefois leur mécanisme d'action reste mal connu. [29]

Il n'existe pas encore une relation significative entre l'efficacité antiémétique et le dosage des cannabinoïdes. [46]

**Les effets indésirables**

Les plus fréquents, en ordre d'importance sont :

1. La somnolence
2. Les vertiges
3. L'agitation psychologique
4. La sécheresse de la bouche
5. La dépression
6. L'ataxie
7. La vision brouillée
8. La perturbation des sensations
9. L'anorexie
10. L'asthénie
11. Les céphalées
12. L'hypotension orthostatique
13. L'euphorie et les hallucinations

Les effets secondaires psychotiques peuvent durer jusqu'à 48 à 72 heures après l'arrêt du médicament. [45]

### Les neuroleptiques :

Parmi les neuroleptiques pouvant être utilisés pour lutter contre les NVCI, on trouve :

Lorazépam (Ativan MD) inhibe plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs, notamment les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, adrénergiques, muscariniques et histaminiques (H1), comme les benzodiazépines Lorazépam elles sont efficaces contre les NVCI anticipatoires lorsque utilisé en association avec les autres antiémétiques, dans certains contextes, en particulier chez les patients anxieux [2].

Son action sur les nausées et vomissements est mal connue mais elle provient sans doute du blocage des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques [29].

La posologie recommandée est de 0,5 à 2 mg po ou SL pré-chimiothérapie [14]. L'avantage de cette molécule est qu'elle ne nécessite qu'une seule administration par jour [29].

L'effet indésirable principal est la somnolence. [14].

Halopéridol possède une activité anti-dopaminergique centrale, les doses usuelles sont de 4 à 5 mg par jour

Les effets indésirables les plus remarquables : une Prise de poids, une hyperglycémie. Troubles sexuels. Troubles de la vision, bouche sèche ou au contraire hypersalivation, sueur, rétention d'urine, œdèmes. [29]

#### vi. Adaptation de la prophylaxie (des recommandations nationales et internationales)

Le choix de la prévention des NVCI repose sur le type de molécules utilisées pour la chimiothérapie et associe les Anti NK1 et/ou les Anti 5HT3 et/ou les corticoïdes et/ou l'olanzapine (hors AMM) et/ou les Anti D2 (Tableau 12) / (Tableau 13)

En général, lorsque la prévention a été inefficace à l'aide d'un algorithme, on doit :

- Vérifier la fidélité au traitement proposé
- Passer à l'algorithme réservé au niveau émétisant supérieur lors du prochain traitement
- Ajouter une autre classe d'antiémétique si nécessaire
- Réévaluer l'efficacité du médicament utilisé « au besoin »
- Allonger la durée de la prophylaxie antiémétique [19]

\* Option non privilégiée en cas d'immunothérapie

Degré (fréquence)	Molécules	NVCI aiguës		NVCI retardées	
		J1	J2	J3	J4
Hautement émétisantes (>90%)	Cisplatine Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m <sup>2</sup>	Aprépitant 125 Sétron <sup>1</sup> Corticoïde <sup>2</sup> (Olanzapine <sup>4</sup> )	Aprépitant 80 Corticoïde <sup>3</sup> (Olanzapine <sup>4</sup> )	Aprépitant 80 Corticoïde <sup>3</sup> (Olanzapine <sup>4</sup> )	Corticoïde <sup>3</sup> (Olanzapine <sup>4</sup> )
	Cisplatine	Nétupitant + palonosetron (NEPA) Corticoïde <sup>2</sup>	Corticoïde <sup>3</sup>	Corticoïde <sup>3</sup>	Corticoïde <sup>3</sup>
	Cyclophosphamide + Anthracycline	Aprépitant 125 Sétron <sup>1</sup> Corticoïde <sup>2</sup> (Olanzapine <sup>4</sup> )	Aprépitant 80 (Olanzapine <sup>4</sup> )	Aprépitant 80 (Olanzapine <sup>4</sup> )	(Olanzapine <sup>4</sup> )
Moyennement émétisantes (30-90%)	Carboplatine (AUC≥4)	Aprépitant 125 Sétron <sup>1</sup> Corticoïde <sup>4</sup>	Aprépitant 80	Aprépitant 80	
	Cyclophosphamide < 1500 mg/m <sup>2</sup> Carboplatine AUC<4 Doxorubicine Irinotecan Vinorelbine orale	Sétron <sup>1</sup> Corticoïde <sup>5</sup>	(Corticoïde <sup>6#</sup> )	(Corticoïde <sup>6#</sup> )	
Faiblement émétisante (10-30%)	Atezolizumab Cetuximab Docetaxel Etoposide IV et po Gemcitabine Ipilimumab (Nab-)Paclitaxel Pemetrexed Topotecan	Corticoïde <sup>7*</sup> OU Sétron <sup>1</sup> (OU Metoclopramide <sup>8</sup> )			
Minimale (<10%)	Bevacizumab Bleomycine Nivolumab Pembrolizumab Vincristine Vinorelbine IV	Aucune en l'absence d'ATCD de NVCI			

**Tableau 12** : Recommandations concernant le traitement et la prévention des NVCI en fonction du type de chimiothérapie ou immunothérapie administrée (hors thérapies ciblées orales) [47]

Degré (fréquence)	Molécules	Prévention des NVCI
Moyennement émétisantes (30-90%)	Brigatinib# Dabrafenib#+ Trametinib Ceritinib* Crizotinib*	
Faiblement émétisante (10-30%)	Afatinib Alectinib Dabrafenib# Trametinib Osimertinib*	AntiD2 systématiquement associés sur l'ordonnance ; à prendre en cas de besoin.
Minimale (< 10%)	Gefitinib Erlotinib	

**Tableau 13** : Recommandations concernant le traitement et la prévention des NVCI pour les thérapies ciblées orales [47]

\*Les sétrons sont déconseillés en association au crizotinib et au ceritinib (allongement du QT).

#L'association aux sétrons peut réduire les concentrations plasmatiques du principe actif [47]

## 2. Agents non médicamenteux :

Les solutions non médicamenteuses sont divisées en 2 :

- Des traitements complémentaires (Acupuncture, l'homéopathie, la phytothérapie ou l'aromathérapie)
- Des règles hygiéno-diététiques

La majorité des patients utilisent ces Solutions mais n'en informent pas leur médecin traitant ni l'oncologue. Ces solutions peuvent pourtant interagir avec le traitement cytotoxique et en diminuer l'efficacité ou en augmenter les effets indésirables

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

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

### i. Traitements complémentaires (non médicamenteux)

- Acupuncture

L'acupuncture est une pratique issue de la tradition médicale chinoise. Elle consiste en la stimulation de « points d'acupuncture » sur divers endroits du corps, Son intérêt dans les NVCI a été mis en avant dans les années 80 par la découverte du point d'acupuncture P6 (Pericardium 6), situé à 3 cm du poignet [29]. (Figure 14)

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

- L'acupression / digitopuncture : est une technique de massage sans aiguille elle consiste à placer un bouton ou la pulpe des doigts au niveau du poignet pour exercer une légère pression.
- L'électrostimulation : application d'un courant électrique de surface à travers un bracelet au point d'acupuncture souhaité
- L'acupuncture classique : utilisation d'aiguilles d'acupuncture que l'on place au point souhaité, c'est une stimulation manuelle.
- L'électro-acupuncture : stimulation au moyen de décharges électriques (elle donne les résultats les plus satisfaisants. [3])

Selon plusieurs études, l'acupuncture entraîne une diminution significative de l'incidence des NVCI aigus mais pas la sévérité des symptômes, c'est pour cela on ne peut pas conclure la réelle efficacité de l'acupuncture dans la prévention des NVCI. Toutefois, si elle est réalisée dans de bonnes conditions, elle ne semble pas dangereuse et elle n'interfère pas avec le traitement anticancéreux [48.29]

Séance d'acupuncture : la veille ou qq heures après la chimiothérapie [55].

Effets indésirables : (Bénins et transitoires) [3]

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



**Figure 14** : Acupuncture p6 (Pericardium 6)

- L'homéopathie

Le médicament homéopathique est défini 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 » selon le Code de la Santé Publique (Art. L.5121-1,11°) (France) [29]

Différentes souches peuvent être proposées aux patients pour traiter ces NVCI selon les symptômes [3] :

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

Prévenir et traiter les NVCI représentent un défi majeur pour améliorer la qualité de vie des patients. L'homéopathie, par son absence d'interaction médicamenteuse et d'effets secondaires notables, a toute sa place dans cette indication Selon le British Medical Journal En 2000, même si aucune étude n'a démontré son efficacité.

Les posologies usuelles :

2 granules 3 fois par jour, 2 granules supplémentaires seront administrés au moment du coucher pour Arsenicum album [49]

3 granules 3 fois par jour le jour et le lendemain de chaque traitement pour Okoubaka Aubrevillei (elle est indiquée quand les nausées sont aggravées au réveil après le repas et à la pensée de la nourriture, quand les vomissements ne soulagent pas et épuisent) [50]

Effets indésirables

Aux dilutions homéopathiques, les substances contenues dans les médicaments homéopathiques n'ont pas des effets indésirables. Cependant, un traitement homéopathique ne doit pas remplacer un traitement conventionnel ou certains médicaments vitaux. [51]

- La phytothérapie :

La principale plante utilisée dans le traitement des nausées et vomissement est le gingembre. C'est un remède traditionnel utilisé depuis longtemps pour soulager les nausées et les vomissements de la grossesse. Bien que le mécanisme antiémétique du gingembre ne soit pas encore totalement élucidé, le gingérol, le shogaol, le galanolactone et les terpénoïdes sont les principes actifs les plus probables.

Plusieurs études ont indiqué que le gingembre est efficace pour réduire les nausées, mais pas la fréquence des vomissements causés par la chimiothérapie. Cet effet ne dure que pendant les premières 6 à 24 heures suivant la chimiothérapie.

En étudiant l'efficacité du gingembre chez les patients sous chimiothérapie, une dose minimale de 1 à 1,5 g de gingembre par jour peut réduire les nausées de 40 %. Bien que la prise de gingembre n'ait pas provoqué de différence significative dans la prévention des vomissements. [53]

Par contre l'association du gingembre à la camomille permet de réduire efficacement la fréquence des vomissements, Cela signifie que le gingembre sera vraisemblablement plus efficace pour réduire la fréquence des vomissements s'il est combiné à d'autres extraits phytothérapeutiques.[52]

- L'aromathérapie :

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie utilisant les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques.[29]

Les huiles utilisées dans la prévention des NVCI sont les HE de basilic exotique (*Ocimum basilicum* spp. *Basilicum*), de citron (*Citrus lemon*) et de menthe poivrée (*Mentha piperita*). [54]

L'huile la plus utilisée est : l'huile essentielle de citronnier (*Citrus Limon Zeste*)

Posologie usuelle :

Per os : 2 gouttes 3 fois par jour sur un support adapté

Voie cutanée : 2 gouttes d'essence dans 2 gouttes d'huile végétale en application locale, 2 fois par jour. (CI radiothérapie)

Les précautions d'emploi :

- A l'état pur, l'essence de citron peut irriter la peau
- Elle est photosensibilisante, elle ne doit pas être appliquée sur la peau avant une exposition au soleil
- Anticoagulante, elle est déconseillée chez les patients présentant une thrombopénie

## ii. Règles hygiéno-diététiques :

Au-delà du traitement antiémétique, des mesures hygiéno-diététiques existent. Elles permettent de réduire les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, même si, de manière générale, l'adoption de bonnes habitudes de vie fait partie intégrante des traitements du cancer

Des conseils simples et de bon sens peuvent être donnés aux patients : [55]

- Favoriser l'hydratation : prévention de l'insuffisance rénale
- Fractionner l'alimentation : 6 à 8 petits repas et/ou collations par jour, Préférer les aliments riches en calories (beurre, crème, œufs, etc.) pour lutter contre la perte d'appétit.
- Proposer des petits repas froids pour éviter les fortes odeurs
- Éviter aliments trop gras, frits et trop épicés
- Privilégier aliments faciles à digérer
- Proposer de manger lentement
- Proposer des boissons au goût des patients entre les repas : eau, infusions, jus de pomme, Coca Cola® (dégazé ou pas) ...
- Utiliser si besoin, une paille dans une tasse fermée pour faciliter les petites gorgées et éviter les odeurs
- Maintenir une position assise pendant 30 min après le repas ; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique
- Se distraire afin de ne pas penser aux repas
- Supprimer le tabac
- Faire des exercices de relaxation
- Respirer de l'air frais

### c. Armes thérapeutiques :

Il n'existe actuellement traitement optimal des NVIC non maîtrisés ou réfractaires. La prise en charge habituelle consiste à éliminer les autres causes qui potentialisent des nausées et vomissements, et s'assurer de la fidélité au traitement antiémétique déjà utilisés et à passer au niveau émettant supérieur de l'algorithme lors du prochain traitement, soit pour la phase aiguë ou la phase retardée, selon le cas (approche par paliers).

Si les NVIC débutent après la fin de la thérapie antiémétique, cette dernière peut être prolongée. Aucun traitement n'a été démontré supérieur aux autres en cas de nausées et vomissements réfractaires. Il est donc recommandé d'ajouter ou de substituer un médicament appartenant à une autre classe d'antiémétiques, comme le métoclopramide, la prochlorpérazine, l'halopéridol, les benzodiazépines, l'olanzapine ou la dompéridone. L'ASCO suggère d'ajouter le lorazépam, l'oxazépam ou l'olanzapine.

Par contre l'études de Hesketh et al. Qui a été publié en 2009 a montré que que l'utilisation de l'aprépitant en combinaison avec un sétron et de la dexaméthasone après un échec à une thérapie initiale est efficace. [3]

# PARTIE PRATIQUE

## I. INTRODUCTION

Les nausées et vomissements chimio-induits sont des effets secondaires fréquents de la chimiothérapie anticancéreuse, pouvant affecter la qualité de vie des patients. Ils sont traités par des médicaments antiémétiques visant à prévenir ou réduire ces symptômes indésirables. En raison de la relative rareté des études sur les NVCI ; où aucune étude sur ces symptômes n'a été réalisée. Il est donc nécessaire d'évaluer la prévalence, d'identifier les facteurs influencants et de définir les approches thérapeutiques afin de stimuler la recherche dans ce domaine et ouvrir de nouvelles perspectives.

## II. OBJECTIFS

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

Des objectifs secondaires sont : Déterminer si les prescriptions réalisées dans notre service sont conformes aux recommandations des sociétés savante et évaluer l'influence de certains facteurs propres au patient sur l'apparition de ces NVCI,

## III. MATERIEL ET METHODES

### a. Type d'étude

C'est une étude observationnelle prospective, monocentrique, de type descriptif.

### b. Durée et lieu de l'étude

Le cadre de cette étude était le service d'oncologie de l'hôpital de Kasr El Hirane Où elle a été menée sur une durée de 06 mois.

### c. Les limites d'étude

Cette étude présente deux principales limites :

- La taille réduite de l'échantillon de participants
- La durée restreinte de la recherche

### d. Sélection des patients

#### 1. Critères d'inclusion :

Dans cette étude, nous avons inclus tous les patients atteints d'un cancer confirmé histologiquement, quel que soit le stade de la maladie, et recevant une chimiothérapie anticancéreuse.

Nous avons également pris en compte toutes les tranches d'âge, et avons obtenu le consentement éclairé des patients et des parents des patients âgés de moins de 18 ans.

## 2. Critères d'exclusion :

Dans cette étude, nous avons exclus tous les patients qui ne souhaitent pas participer à cette étude.

### e. Méthode de recueil des données :

Les données ont été obtenues à partir des dossiers médicaux, ce qui nous a permis de recueillir des informations médicales sur les patients, notamment la caractérisation des cancers, la classification, les médicaments cytotoxiques administrés pendant l'hospitalisation, et un éventuel traitement associé. Par la suite, nous avons rencontré les patients en personne pour compléter un questionnaire. Les entretiens ont eu lieu en hôpital de jour (HDJ) et ont duré entre 5 et 10 minutes

### f. Considérations éthiques :

Dans le cadre de cette étude, certaines considérations éthiques ont été prises en compte. Tout d'abord, le consentement éclairé des patients et, le cas échéant, des parents des patients mineurs, a été obtenu avant leur participation à l'étude. Les patients ont été informés de manière claire et compréhensible sur les objectifs de l'étude et les procédures impliquées.

De plus, toutes les informations personnelles des patients ont été traitées de manière confidentielle et anonymisée pour préserver leur vie privée. Les données collectées à partir des dossiers médicaux ont été utilisées uniquement à des fins de recherche, dans le respect des réglementations de protection des données et de la confidentialité.

Enfin, toutes les procédures et protocoles de l'étude ont été soumis à une évaluation et à une approbation par un comité d'éthique de la recherche, garantissant ainsi la conformité aux normes éthiques établies.

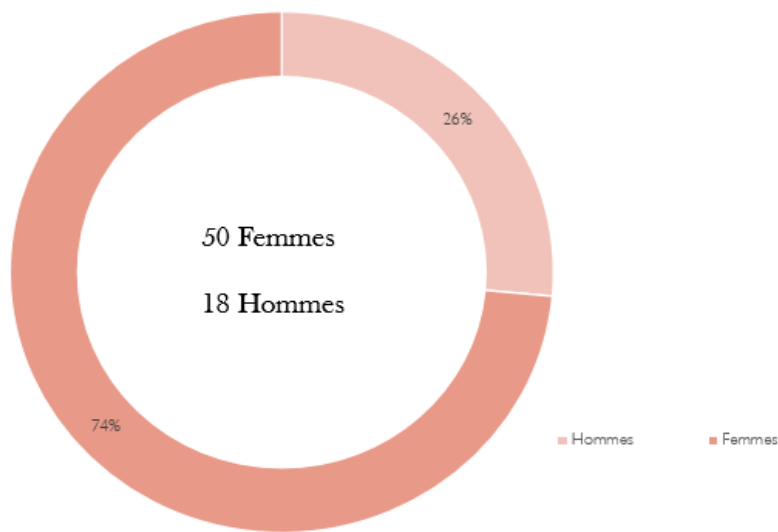
## IV. RESULTATS :

### a. Description de la population étudiée :

Tous les patients ont accepté de répondre au questionnaire

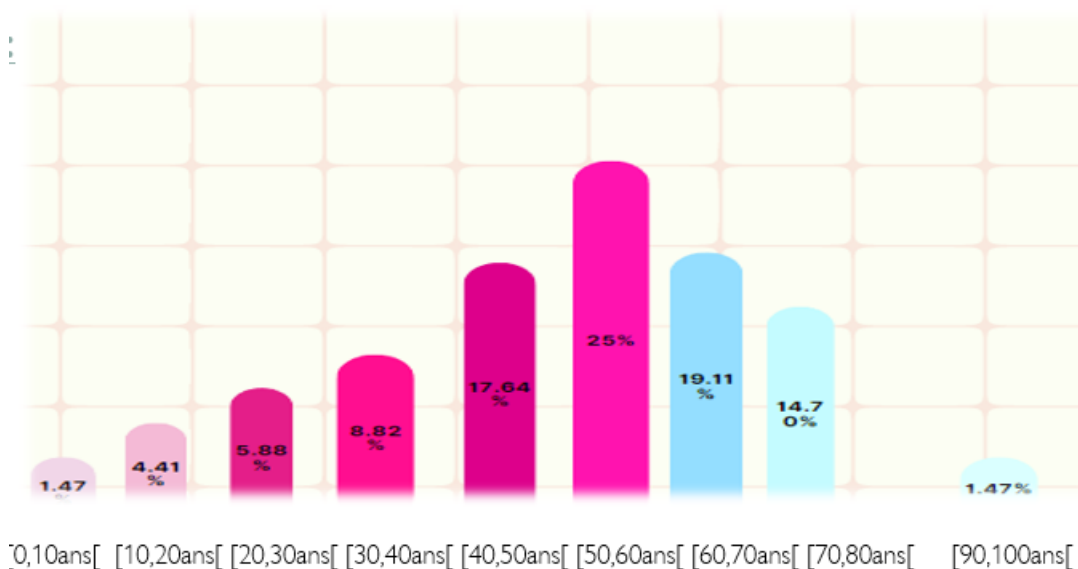
#### 1. Répartition selon le genre :

Sur 68 patients, 50 étaient des femmes et 18 des hommes, on note une nette prédominance féminine avec un sex-ratio d'environ 3 femmes pour 1 homme soit 0.3.



**Figure 15 :** Répartition selon le genre

#### 2. Répartition selon l'âge :

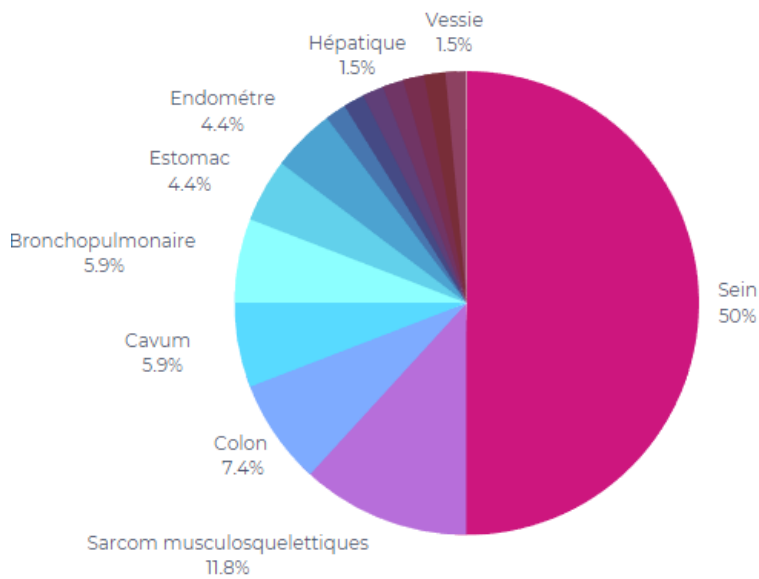


**Figure 16 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge

L'âge moyen des patients est de 49.40 ans avec des extrêmes allant de 08 à 93 ans. (Diagramme 02) Dont :

[0,10ans[ n=01 (1.47%), [10,20ans[ n=04 (4.41%) , [20,30ans[ n=06 (5.88%) , [30,40ans[ n=06 (8.82%)  
 [40,50ans[ n=12 (17.64%), [50,60ans[ n=17 (25%) , [60,70ans[ n=13 (19.11%) , [70,80ans[ n=10 (14.7%)  
 [80,90ans[ n=0 (0%) , [90,100ans[ n=01 (1.47%)

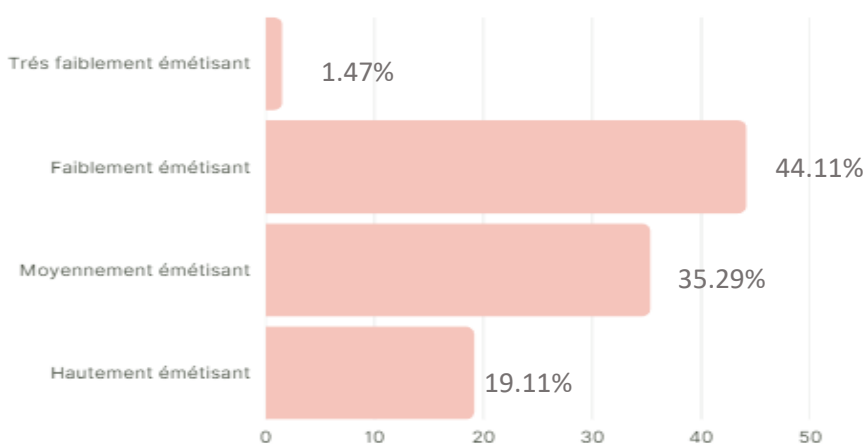
### 3. Répartition selon le diagnostic de la pathologie



**Figure 17 :** Répartition selon le diagnostic de la pathologie

Les patients interrogés avaient principalement un cancer du sein (50%). Les autres pathologies retrouvées, par ordre de fréquence, sont : les sarcomes musculosquelettiques (11.8%), le cancer du côlon (7.4%), le cancer du cavum (5.9%) et le cancer Bronchopulmonaire (5.9%), le cancer de l'estomac et de l'endomètre (4.4% chacun), le cancer du foie, de la vessie, de l'ovaire, de l'œsophage, du rectum, du larynx, et de la langue (1.5% chacun).

### 4. Répartition selon le niveau émettant du protocole



**Figure 18 :** Répartition selon le niveau émetteur du Protocole

La majorité des protocoles utilisés étaient classés Faiblement émettant (44.11%), 25.29% étaient Moyennement émettant, 19.11% hautement émettant et seulement 1.47% était très faiblement émettant.

**Note :** Le potentiel émettant de la chimiothérapie utilisée lors d'une association thérapeutique, c'est le potentiel de l'agent le plus fortement émettant qui sera retenu.  
[19.20]

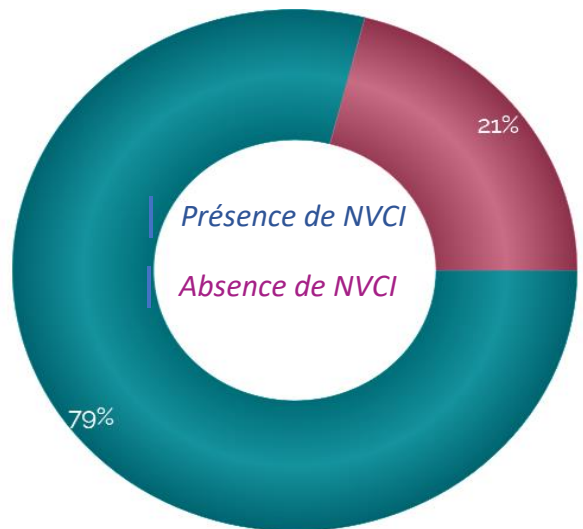
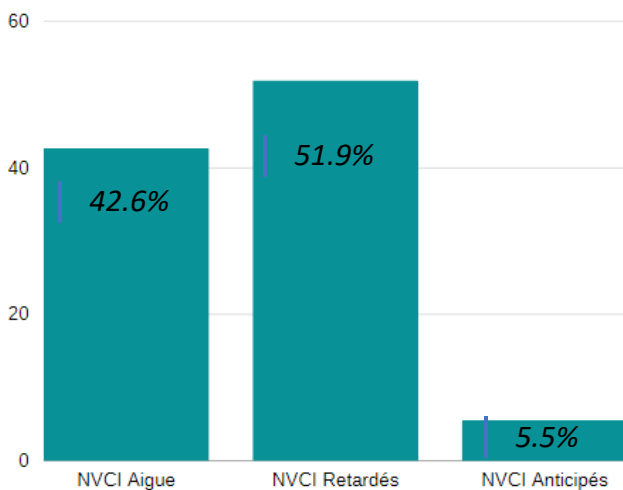
## b. Description des nausées et vomissements chimio-induits :

### 1. Prévalence des NVCI :

**Tableau 14 :** La prévalence des nausées vomissements chimio induits par rapport au nombre de patients participés à cette étude sur une période de 06mois.

Affections	Effectifs	Prévalence	Pourcentage
Total des patients participés à cette étude	68		100%
La prévalence des NVCI	54	0.7	79%
La prévalence des NVCI Aigue	23	0.425	42.6%
La prévalence des NVCI Retardés	28	0.518	51.9%
La prévalence des NVCI Anticipés	03	0.0555	5.5%

**Figure 19 :** Pourcentage des nausées vomissements chimio induits par rapport au nombre de patients participés à cette étude



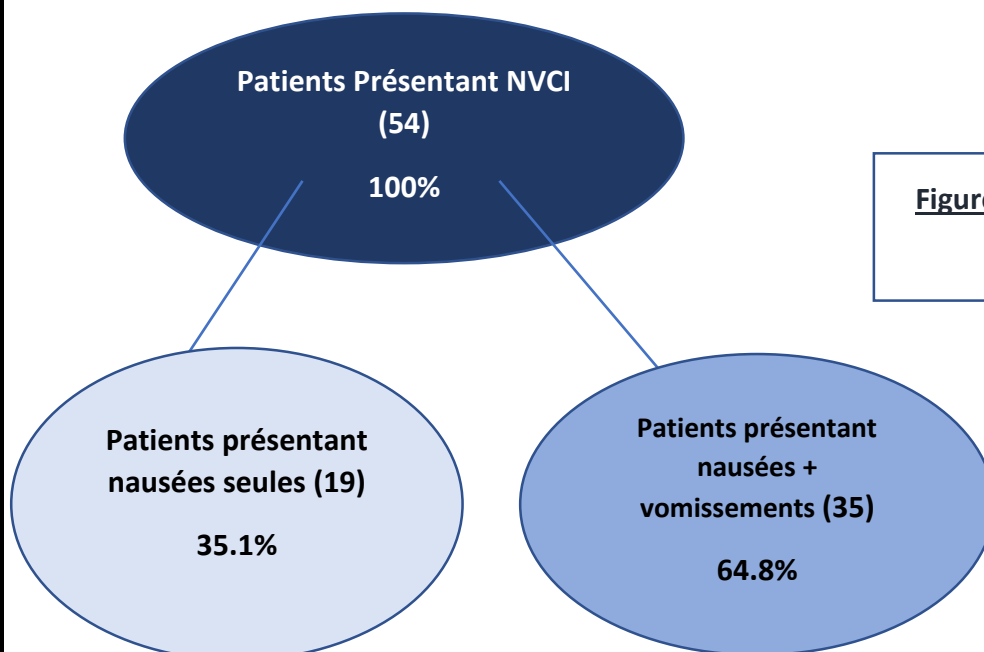
La prévalence Globale des NVCI dans le service d'oncologie sur une période de 06mois est de 0.7 soit 79%.

La prévalence spécifique selon chaque type des NVCI est de :

- NVCI Aigue : 0.425 soit 42.6%
- NVCI Retardés : 0.518 soit 51.9%
- NVCI Anticipés : 0.0555 soit 5.5%

## 2. Répartition selon la classification des NVCI

Pour commencer, nous avons cherché à déterminer la fréquence des nausées et des vomissements de manière générale. Sur la base des réponses des patients interrogés, nous avons constaté que 79% d'entre eux ont signalé des NVCI (Nausées et Vomissements Chimio-Induits). Parmi ces patients, 35.1% ont mentionné uniquement des nausées, tandis que 64.8% ont déclaré avoir à la fois des nausées et des vomissements.



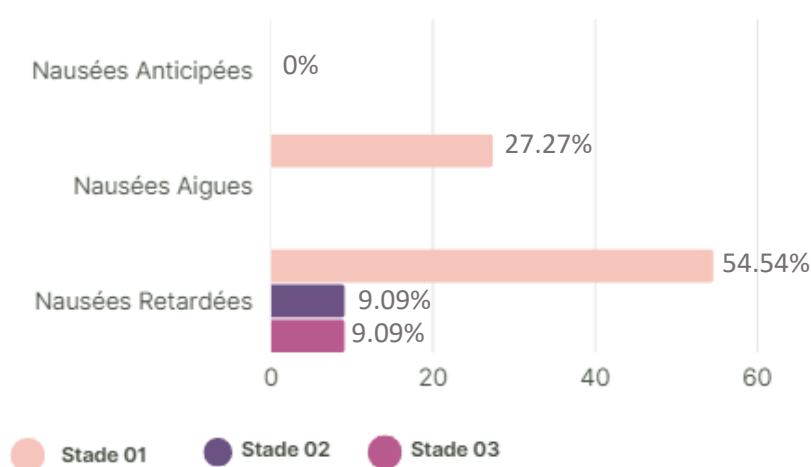
**Figure 20** : Répartition des NVCI

### 3. Répartition des NVCI selon le niveau émettant des protocoles

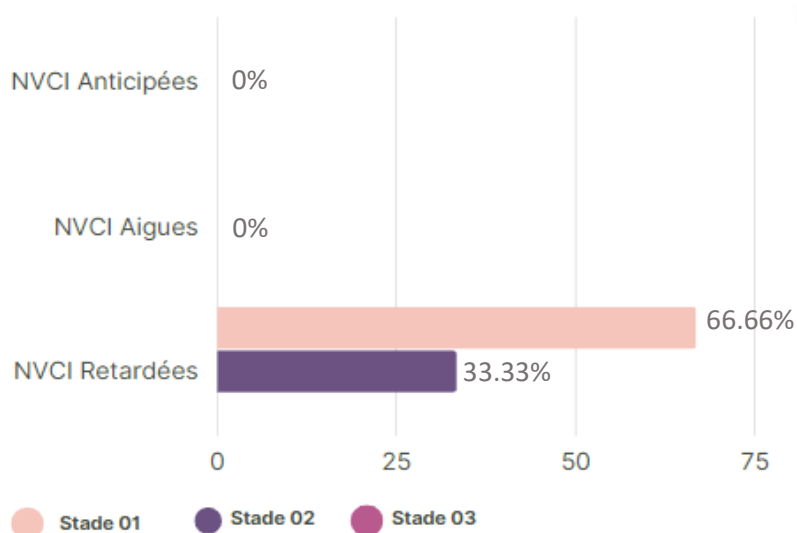
**Tableau 15 :** Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisante

	Nausées Anticipées	Nausées Aigues	Nausées Retardées
Grade 01	-	03	06
Grade 02	-	-	01
Grade 03	-	-	01

	NVCI Anticipés	NVCI Aigues	NVCI Retardés
Grade 01	-	-	06
Grade 02	-	-	03
Grade 03	-	-	-



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



**Figure 22 :** Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie très faiblement et faiblement émétisantes

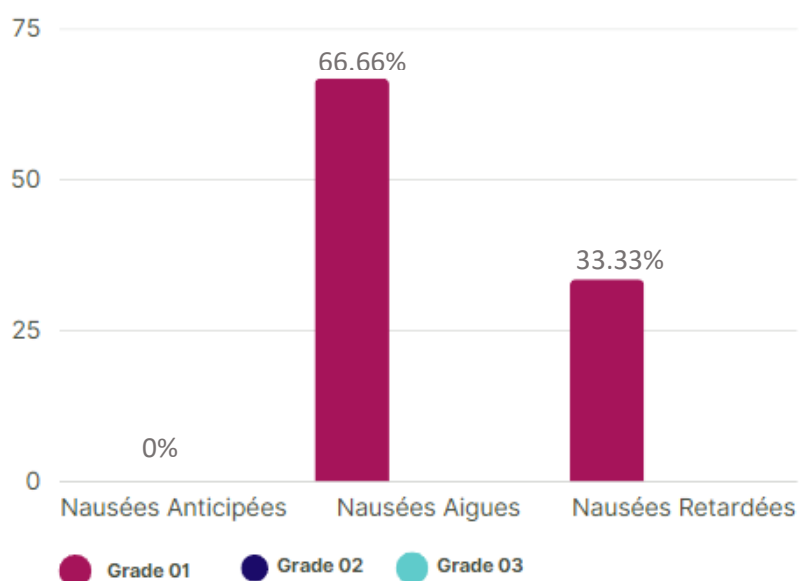
On note que la majorité des patients ont eu des nausées (55%), (54.54%) des nausées étaient de Grade 01 dans la phase retardée, (27.27%) dans la phase aigüe et (9.09% chacun) de Grade 02 et 03 dans la phase retardée.

Tandis qu'un très peu nombre de patients ont eu des vomissements (66.66%) de Grade 01 et (33.33%) Grade 02 dans la phase retardée après avoir reçu sous chimiothérapie faiblement à très faiblement émétisant par exemple :

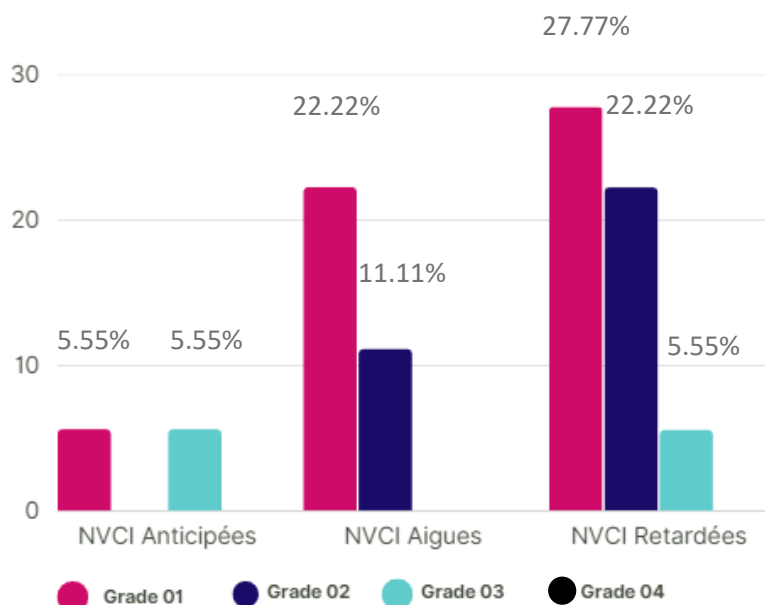
- Gémcitabine
- Docitaxel
- Paclitaxel
- Capécitabine
- 5-Fluorouracile
- Acide zolédronique
- Bévécizumab

**Tableau 16 :** Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante

	Nausées Anticipées	Nausées Aigues	Nausées Retardées		NVCI Anticipés	NVCI Aigues	NVCI Retardés
Grade 01	-	04	02	Grade 01	01	04	05
Grade 02	-	-	-	Grade 02	-	02	04
Grade 03	-	-	-	Grade 03	01	-	01
	-	-	-	Grade 04	-	-	-



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



**Figure 24 : Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Moyennement émétisante**

La majorité des patients ont eu des nausées et des vomissements à la fois (75%).

(55.54%) des NVCI étaient de grade 01 :

- (5.55%) dans la phase anticipée
- (22.22%) dans la phase aigüe
- (27.77%) dans la phase retardée.

(33.33%) des NVCI étaient de grade 02 :

- (11.11%) dans la phase aigüe
- (22.22%) dans la phase retardée

(11.1%) des NVCI étaient de grade 03 :

- (5.55%) dans la phase anticipée
- (5.55%) dans la phase retardée

On note une absence de 0% des NVCI de grade 04

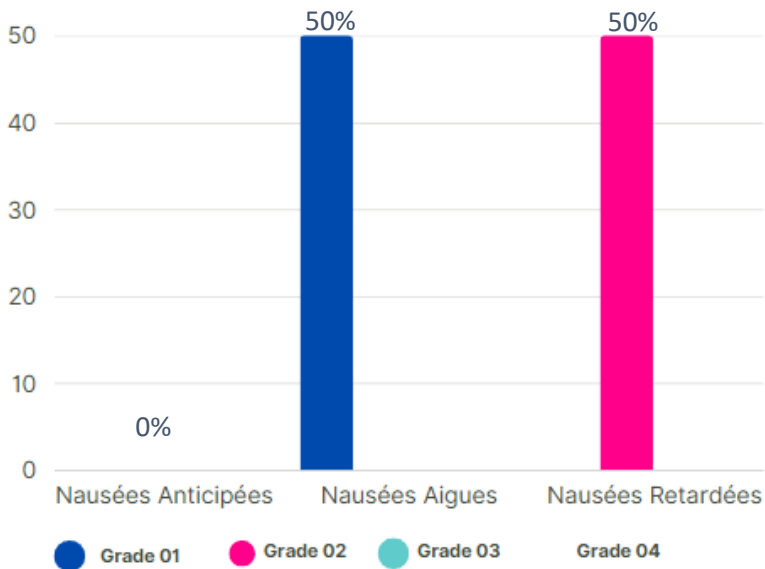
Tandis qu'un très peu nombre de patients ont eu des nausées seules (15%) et la totalité des nausées étaient de grade 01.

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

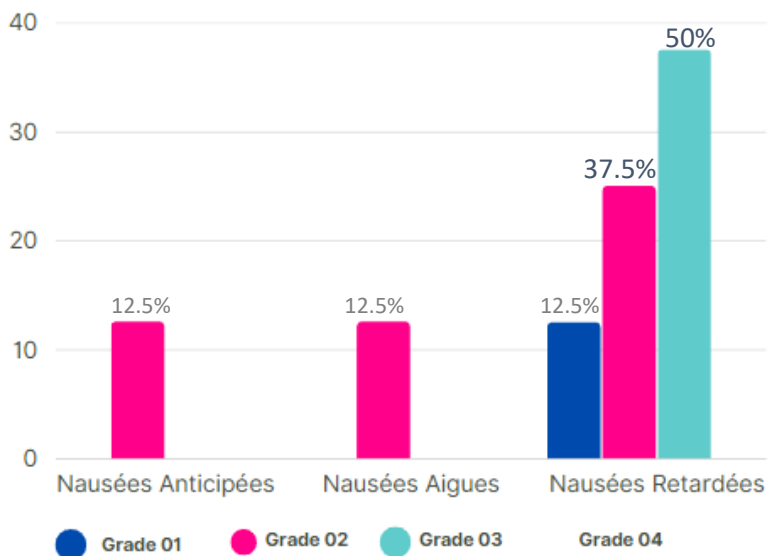
- Doxorubicine
- Oxaliplatine
- Carboplatine
- Ifosfamide
- Témazolomide
- Imatinib

**Tableau 17 :** Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante

	Nausées Anticipées	Nausées Aigues	Nausées Retardées		NVCI Anticipés	NVCI Aigues	NVCI Retardés
Grade 01	-	01	-	Grade 01	-	-	01
Grade 02	-	-	01	Grade 02	01	01	02
Grade 03	-	-	-	Grade 03	-	-	03
	-	-	-	Grade 04	-	-	-



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



**Figure 26 :** Répartition des NVCI chez les patients ayant reçu une chimiothérapie Hautement émétisante

Cette partie d'étude met en évidence qu'une forte proportion des patients ont eu des nausées et des vomissements à la fois (80%)

(12.5%) des NVCI étaient de grade 01 :

- (100%) dans la phase anticipée

(62.5%) des NVCI étaient de grade 02 :

- La Majorité dans la phase retardée

(12.1%) des NVCI étaient de grade 03 :

- (100%) dans la phase retardée

On note une absence de 0% des NVCI de grade 04

Tandis qu'un très peu nombre de patients ont eu des nausées seules (10%) et la totalité des nausées étaient de grade 01 et grade 02 (50% pour chacun)

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

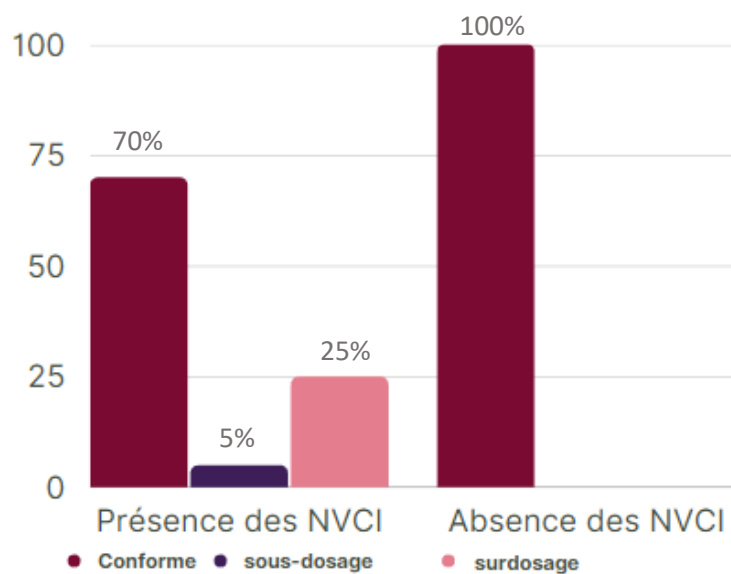
- Cisplatine
- Cyclophosphamide

### c. Adhésion aux recommandations et présence de NVCI

Ensuite, nous avons entrepris d'examiner si la présence de NVCI était affectée par le degré d'observance des prescriptions d'antiémétiques conformément aux recommandations officielles, ainsi que par le niveau d'émétisme. Les données correspondantes sont présentées dans les tableaux et les diagrammes suivants.

**Tableau 18** : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

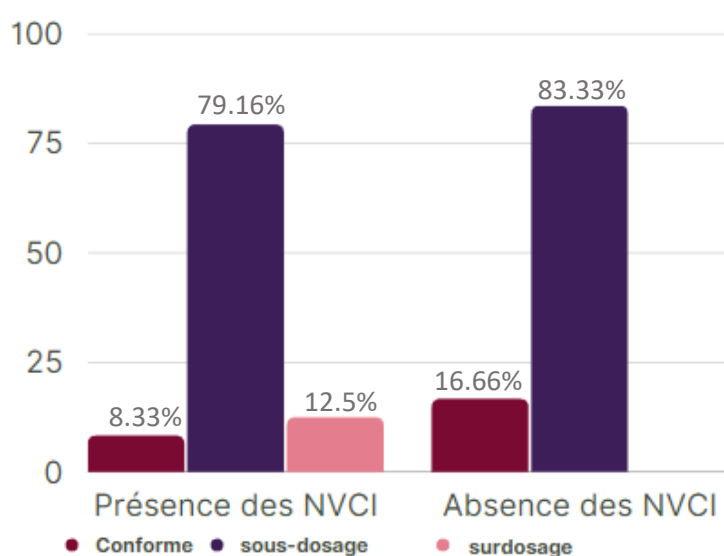
	Conforme	Sous-dosage	Surdosage
Présence des NVCI	14	01	05
Absence des NVCI	05	0	0



**Figure 27** : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Faiblement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

**Tableau 19** : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Moyennement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

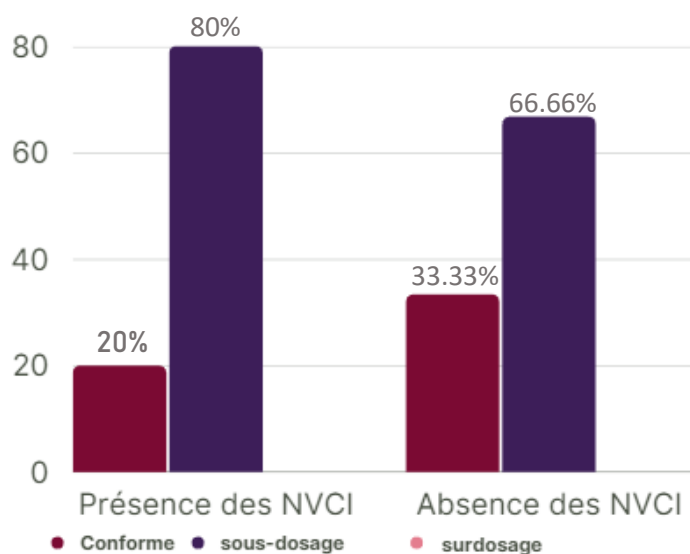
	Conforme	Sous-dosage	Surdosage
Présence des NVCI	02	19	03
Absence des NVCI	01	05	0



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

**Tableau 20** : Nombre de patients ayant eu des NVCI avec une cure Hautement émétisante en fonction de la conformité des prémédications antiémétiques

	Conforme	Sous-dosage	Surdosage
Présence des NVCI	02	08	0
Absence des NVCI	01	02	0



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

- **Sous-dosage :** La fréquence élevée des cas de sous-dosage dans notre étude est dû à l'absence de la prescription des corticoïdes lors de la phase retardée chez les patients recevant un Protocole moyennement à hautement émétisant ; la seconde cause de sous-dosage est la non disponibilité de l'aprépitant ainsi que le cout très élevé de ce médicament.
- **Surdosage :** La principale raison du surdosage est la prescription excessive des sétrons, lesquels devraient être réservés uniquement à la phase aiguë, chez les patients recevant une chimiothérapie à faible niveau d'émétisme.

**Tableau 21 :** Présence ou non de NVCI en fonction de la conformité aux recommandations

	Conforme	Sous-dosage	Surdosage
Présence des NVCI	18	28	08
Absence des NVCI	07	07	0

A l'aide du test de fisher ( $p\text{-value}=0.276 > 0.05$ ) on déduit qu'il n'existe pas un lien entre la conformité d'une prescription et l'absence des NVCI

**Note :** le test fisher est un test statistique utilisé pour évaluer l'association entre deux variables catégorielles

#### d. Lien entre les facteurs de risque et les NVCI :

Nous avons également examiné si des liens existaient entre les caractéristiques des patients et la présence de NVCI. Les résultats correspondants sont présentés dans les tableaux 17 à 24

##### 1. Age :

**Tableau 22 :** NVCI en fonction de l'âge

Age	Présence des NVCI	Absence des NVCI
≥ 50 ans	32	10
< 50 ans	22	04

Khi-deux : p-value = 0,404 >0,05

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

##### 2. Genre :

**Tableau 23 :** NVCI en fonction de genre

Genre	Présence des NVCI	Absence des NVCI
Femme	40	10
Homme	14	04

Khi-deux : p-value = 0,842 >0,05

Aucun genre ne montre plus de susceptibilité aux NVCI

##### 3. Tabac :

**Tableau 24 :** NVCI en fonction de la consommation de tabac

Tabac	Présence des NVCI	Absence des NVCI
Oui	06	01
Non	48	13

Khi-deux : p-value = 0,663 >0,05

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

#### 4. [Alcool](#)

**Tableau 25** : NVCI en fonction de la consommation d'alcool

Alcool	Présence des NVCI	Absence des NVCI
Oui	0	0
Non	54	14

Aucun patient participant à notre étude ne consommait de l'alcool.

#### 5. [Nausées gravidiques](#)

**Tableau 26** : NVCI en fonction de la présence des nausées gravidiques

Nausées gravidiques	Présence des NVCI	Absence des NVCI
Oui	18	06
Non	20	05

Khi-deux : p-value = 0,675 >0,05

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

#### 6. [ATCD de mal de transport](#)

**Tableau 27** : NVCI en fonction de la susceptibilité aux maux des transports

Mal de transport	Présence des NVCI	Absence des NVCI
Oui	20	05
Non	34	09

Khi-deux : p-value = 0,927 >0,05

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

## 7. NVCI antérieurs :

**Tableau 28** : NVCI en fonction des NVCI antérieurs

NVCI antérieurs	Présence des NVCI	Absence des NVCI
Oui	14	01
Non	40	13

Khi-deux : p-value = 0,303 >0,05

NVCI antérieurs ne paraissent pas avoir de rôle dans l'apparition de NVCI.

**Note** : Le khi deux ou également appelé le khi carré est un test statistique qui va permettre de se prononcer sur le lien entre deux variables qualitatives

## V. DISCUSSION

### 1. Prévalence des NVCI :

L'objectif principal dans cette étude était de voir la prévalence des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie dans le service d'oncologie au niveau de l'EPH de Kasr Elhirane

Nous avons rapporté dans notre étude 68 cas ; dont 79.4% (n=54) ont signalé avoir souffert de nausées et de vomissements en relation avec leur traitement de chimiothérapie. Parmi ces patients, 35.1% ont éprouvé uniquement des nausées, tandis que 64.8% ont connu à la fois des nausées et des vomissements.

D'une manière générale, la prévalence de ces affections systémiques est globalement élevée dans les différentes séries :

- Au Maroc la prévalence était de 44% ce qui est inférieure à celle retrouvée dans notre étude [03]
- En France la prévalence était de 50% ce qui est légèrement inférieur à celle retrouvée dans notre étude [56]
- 6 Pays Asiatiques l'incidence était de 60% ce qui est légèrement inférieur à celle retrouvée dans notre étude [57]
- En Jordanie l'incidence était de 72%, ce qui est similaire à celle retrouvée dans notre étude [58]

Cette Légère différence de prévalence peut s'expliquer par : la non disponibilité des médicaments antiémétiques utilisés dans la prévention des NVCI, tel que l'aprépitant dans notre cas.

### 2. Types des NVCI

#### a. Selon leur ordre chronologique

Dans notre étude, les cas de NVCI retardés étaient les plus fréquents, représentant 51.9% de l'ensemble des NVCI observés. Les NVCI aigus constituaient quant à eux 42.6% des cas, tandis que les NVCI anticipés étaient moins fréquents, ne représentant que 5.5% des cas.

Cette répartition est la même retrouvée dans la littérature mais avec des pourcentages différents. La plupart des études rapportaient un taux seulement de 4 à 10% des NVCI anticipés [56.57]

Sauf dans les deux récente études Jordanienne [58] et Marocaine [03] où le pourcentage des NVCI anticipés était de 18% et 26%.

#### b. Selon leur grade

Dans notre étude, nous avons constaté que 61.11% des NVCI étaient classés comme étant de grade 1. Les NVCI de grade 2 représentaient 27.77% des cas, tandis que les NVCI de grade 3 étaient présents dans seulement 11.11% des cas.

Il convient de noter que la littérature sur ce sujet est limitée en termes d'études classant les NVCI selon leur grade.

Au Maroc [03] 57% des NVCI dans leur étude étaient de grade 1. Les NVCI de grade 2 représentaient 35% et de grade 3 seulement 8% ce qui est similaire à celle retrouvée dans notre étude

En France [56], il a été observé que les NVCI de grade 2 étaient les plus fréquentes, représentant 64% des cas, suivies par les NVCI de grade 3 (32%), tandis que seulement 3,5% des NVCI étaient classés comme étant de grade 1.

### c. Selon le niveau émétisant de la chimiothérapie reçue :

Contrairement aux attentes et aux données de la littérature [56, 57, 58], nous avons observé un très peu nombre de cas de NVCI de grade 3 chez les patients ayant reçu une chimiothérapie présentant un niveau moyen ou élevé d'émétisme. En revanche, nous avons constaté la présence de Nausée de grade 3 chez certains patients traités par une chimiothérapie à faible ou très faible niveau d'émétisme, ce qui est surprenant

## 3. Adhésion aux recommandations et présence des NVCI :

Notre étude a révélé que la conformité des prescriptions d'antiémétiques aux recommandations officielles n'était pas toujours respectée dans notre service. Les prescriptions d'antiémétiques ne correspondaient pas systématiquement aux lignes directrices établies par des organismes tels que le MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), l'ESMO (European Society For Medical Oncology), le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) et l'AFSOS (Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support).

Nos résultats obtenus sont similaires à ceux des études réalisées en France [56] et au Maroc [03] Dans ces dernières, il a été constaté une sous-prescription de l'aprépitant pour les chimiothérapies hautement et moyennement émétisante, De plus, les corticoïdes étaient également sous-prescrits dans les chimiothérapies hautement et moyennement émétisante à la phase retardée, La principale raison du surdosage est la prescription excessive des sétrons, lesquels devraient être réservés uniquement à la phase aiguë, chez les patients recevant une chimiothérapie à faible niveau d'émétisme.

Il est possible d'améliorer ces prescriptions de la manière suivante :

### En cas de sous-dosage :

- Prescrire l'aprépitant lors des chimiothérapies à fort et moyen potentiel émétisant, même si ce médicament n'est pas encore disponible en Algérie.
- Augmenter la prescription de corticoïdes lors des chimiothérapies à fort potentiel émétisant afin de prévenir les NVCI retardés.

### En cas de surdosage :

- Réduire la durée de prescription des sétrons, car ils ne sont pas recommandés dans la prophylaxie des NVCI retardés selon les recommandations officielles.

#### 4. Lien entre les facteurs de risque et les NVCI :

Les publications récentes mettent en évidence l'importance de prendre en compte les caractéristiques spécifiques du patient lors de la prescription d'antiémétiques, Selon nos résultats, aucun des facteurs mentionnés dans la littérature [29] ne semble avoir d'influence sur la prévalence des NVCI ce qui est identique à une étude française [56].:

- Sexe féminin
- Age moins de 50 ans
- Tabac
- L'alcool comme un facteur protecteur
- Nausées gravidiques
- NVCI antérieurs
- ATCD aux maux de transport

D'après une étude aux USA les résultats montrent une importante relation entre le sexe féminin le jeune âge < 50 ans consommation d'alcool (comme un facteur protecteur) les nausées gravidiques et l'apparition des NVCI, le reste ne semble pas avoir un lien [61].

Par contre au Japon que le sexe féminin et la consommation d'alcool (comme un facteur protecteur) qui ont montré une relation significative avec l'apparition des NVCI [60]

## Conclusion

Les NVCI (Nausées et Vomissements induits par la Chimiothérapie) sont des effets secondaires fréquents chez les patients recevant une chimiothérapie. Ils se caractérisent par des sensations de malaise, des nausées et des vomissements. Ces symptômes peuvent survenir dans les premières heures suivant la chimiothérapie (NVCI aigus), plusieurs jours après (NVCI retardés) ou même avant la séance de chimiothérapie (NVCI anticipés).

Cette étude sur la prévalence des NVCI dans notre service d'oncologie met en évidence l'importance de prendre en compte ces effets secondaires chez les patients sous chimiothérapie. Les résultats obtenus révèlent une prévalence significative des NVCI, avec un pourcentage élevé de patients signalant des nausées et des vomissements liés à leur traitement anticancéreux. Cette prévalence souligne la nécessité d'une prise en charge adéquate des NVCI dans le cadre des soins oncologiques.

Elle met en évidence la prévalence des NVCI dans le service d'oncologie de l'EPH de Kasr Elhirane et souligne l'importance de mettre en œuvre des mesures préventives et thérapeutiques appropriées pour améliorer la qualité de vie des patients et optimiser leur traitement anticancéreux. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour sensibiliser les professionnels de santé et promouvoir une prise en charge optimale des NVCI dans la région

## Perspective :

On souhaite dans le futur avoir la possibilité :

De fournir une accessibilité accrue à l'aprepitant, les patients pourront bénéficier d'une meilleure prévention des NVCI

D'améliorer la conformité des prescriptions d'antiémétiques aux sociétés savantes,

De prendre en compte non seulement le protocole de chimiothérapie, mais également les facteurs de risque spécifiques à chaque patient pour une prise en charge personnalisée et efficace des NVCI.

# RESUMES

# Résumé

## Prévalence des nausées et vomissements chimio-induits Étude prospective à l'EPH de Kasr El Hiran Laghouat

Objectif : Etudier la prévalence des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI), Déterminer si les prescriptions réalisées dans notre service sont conformes aux recommandations des sociétés savante 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 03mois, du 21 septembre au 21 décembre 2022.

Résultats : Au terme de cette étude, 50 femmes et 18 hommes ont été interrogés dont l'âge moyen était de 49,40ans. Le cancer du sein était la pathologie néoplasique sous-jacente la plus fréquente (50%). La majorité des protocoles de chimiothérapie utilisés étaient classés Faiblement émetisant (44.11%), La prévalence des NVCI était de 79% dont (51.9%) était dans la phase retardée. Selon nos résultats, aucun des facteurs de risque ne semble avoir d'influence sur la prévalence des NVCI, 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 non satisfaisante et pouvait être améliorée par le fait de fournir une accessibilité accrue à l'aprepitant.

## ملخص

دراسة حول انتشار الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي  
دراسة مستقبلية في مستشفى قصر الحيران بولاية الأغواط

الهدف دراسة انتشار الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي التي يتم وضعها في قسمنا وتحديد مدى تطابق الوصفات مع توصيات الجمعيات العلمية وتقييم تأثير بعض العوامل الخاصة بالمرضى على حدوث هذه الحالة

الطريقة إنها دراسة المراقبة مستقبلية أجريت في وحدة العناية النهارية بقسم الأورام الطبية في مستشفى قصر الحيران بولاية الأغواط واستمرت لمدة 3 أشهر من 21 سبتمبر إلى 21 ديسمبر 2022

النتائج بنهاية هذه الدراسة، تم استجواب 50 امرأة و 18 رجل، وكانت المتوسطة العمرية 49.40 سنة. سرطان الثدي كان أكثر الأورام الخبيثة شيوعاً (50%). تم تصنيف غالبية بروتوكولات العلاج الكيميائي المستخدمة كضعيفة التحفيز للغثيان (44.11%). بلغ انتشار الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي 79%، منهم (51.9%) في المرحلة المتأخرة. ووفقاً لنتائجنا، لا يبدو أن أي من عوامل الخطر له تأثير على انتشار الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي، وكذلك الوصفات لا تتوافق مع توصيات الجمعيات العلمية.

الاستنتاج: تُظهر نتائجنا أن إدارة الغثيان والقيء الناجم عن العلاج الكيميائي لا تزال غير مرضية بشكل عام ويمكن تحسينها من خلال زيادة إمكانية الوصول إلى الأبريببتانت.

## Abstract

### **Prevalence of chemotherapy-induced nausea and vomiting Prospective study at Kasr El Hiran hospital in Laghouat**

**Objective:** To study the prevalence 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 3 months from September 21 to December 21, 2022.

**Results:** At the end of this study, 50 women and 18 men were interviewed, with a mean age of 49.40 years. Breast cancer was the most frequent underlying neoplastic pathology (50%). The majority of chemotherapy protocols used were classified as low emetic risk (44.11%). The prevalence of CINV was 79%, of which 51.9% occurred in the delayed phase. According to our results, none of the risk factors appear to have an influence on the prevalence of CINV, 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

## Fiche D'EXPLOITATION

Date :

Fiche No : ....

### 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

### II-Données liées a la pathologie :

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

### III-NAUSEES VOMISSEMENT CHIMIO INDUITS (NVC) :

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

### 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 :

**NVCI RETARDES :**

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

OUI  NON

**NVCI ANTICIPES :**

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

OUI  NON

**NVCI NON MAITRISES :**

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

OUI  NON

**NVCI REFRACTAIRES :**

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

**LA CLASSIFICATION DES NVCI**

**\*\*VOMISSEMENTS\*\***

		<b><u>OUI</u></b>	<b><u>NON</u></b>
<b><u>GRADE 01</u></b>	Un épisode de vomissement par jour malgré le traitement antiémétisant		
<b><u>GRADE 02</u></b>	Entre 2 à 5 épisodes de vomissements par jour		
<b><u>GRADE 03</u></b>	Supérieur à 6 épisodes de vomissements par jour		
<b><u>GRADE 04</u></b>	Patient besoin de nutrition parentérale		

**\*\*NAUSEES\*\***

<b><u>GRADE 01</u></b>	Patient capable à manger	OUI	NON
<b><u>GRADE 02</u></b>	Diminution significative de l'apport alimentaire	OUI	NON
<b><u>GRADE 03</u></b>	Pas d'alimentation / Hydratation IV	OUI	NON

# BIBLIOGRAPHIE

1. DeVita Jr, V. T., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643-8653.
2. Durand, J. P., Madelaine, I., & Scotté, F. (2009). Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bulletin du cancer*, 96(10), 951-960
3. MEHDI, M. K. PRÉVALENCE ET FACTEURS ASSOCIÉS DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS: Étude prospective à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.
4. Lachaine, J. (2001). *Évaluation économique des antiémétiques utilisés pour le contrôle des vomissements induits par chimiothérapie et évaluation des aspects économiques de la qualité de vie*. National Library of Canada= Bibliothèque nationale du Canada, Ottawa.
5. Scotté, F., Launay-Vacher, V., & Rey, J. B. (2016). Du nouveau contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. *La Lettre du Cancérologue*, 25(10), 526-33.
6. Stern, R. M., Koch, K. L., & Andrews, P. (2011). *Nausea: mechanisms and management*. OUP USA.
7. Florian Scotté, Mathilde Chastenet, , Pauline Leroy, Laure Aumont, Céline Goudiaby, Karine Legeay, Philippe Beuzeboc (2019) La Revue du Praticien
8. Navari, R. M. (2013). Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs*, 73, 249-262
9. Dr Vincent Gamblin Unité de soins palliatifs Centre Oscar Lambret SFAP (2013) Physiopathologie des nausées/vomissements - traitements pharmacologiques
10. Sweis, I., Yegiyants, S. S., & Cohen, M. N. (2013). The management of postoperative nausea and vomiting: current thoughts and protocols. *Aesthetic plastic surgery*, 37, 625-633.
11. Girod, V., & Grélot, L. (2001). Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. *HEPATO-GASTRO-MONTRouGE-*, 8(4), 279-286.
12. Grélot, L., & Bianchi, A. L. (1997). Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. *Médecine thérapeutique*, 3, 149-157.
13. Diemunsch, P., & Grélot, L. (2000). Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs*, 60, 533-546.
14. Centre hospitalier de l'Université de Montréal, LA CHIMIOTHÉRAPIE, V. I. P. PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE. DOCUMENT ORIGINAL : JANVIER 2008 1ÈRE MISE À JOUR : JANVIER 2009 2IÈME MISE À JOUR : SEPTEMBRE 2016 ([lien](#))

15. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K and Espersen BT. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1): S43-7. Epub 2010 Oct 24.
16. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol* 2005;6:93-102
17. Marquis, C., Ouellet, G., & Therrien, R. (2006). Pharmacothérapie des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants. *Pharmactuel*, 39(4).
18. Veyrat-Follet C, Farinotti R, Palmer JL. Physiology of chemotherapy-induced emesis and antiemetic therapy. Predictive models for evaluation of new compounds. *Drugs* 1997;53:206-34
19. Brasseur, E., Silvestre, R. M., Jerusalem, G., Sautois, B., Polus, M., & Fillet, G. (2002). Prevention et traitement des nausées et vomissements après chimiothérapie anti-cancéreuse. *Médecine et hygiène*, 1509-1513.
20. Rey, J. B., Launay-Vacher, V., Scotté, F., Krakowski, I., & Aapro, M. (2012). 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*, 14(5), 329-342.
21. Sommariva, S., Pongiglione, B., & Tarricone, R. (2016). Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: a systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 99, 13-36.
22. Jovenin, N., Eche-Gass, A., Chèze, S., Launay-Vacher, V., Mayeur, D., Rey, J. B., ... & de travail du référentiel Association, G. (2019). Nausées-vomissements induits par les traitements anti-cancéreux (NVITAC): quelle prise en charge en 2018? Mise à jour du référentiel AFSOS. *Bulletin du Cancer*, 106(5), 497-509.
23. Mabro M, Kerbrat P, le groupe d'études du granisétron. Étude comparative du granisétron per os et de l'ondansétron i.v. chez des patientes recevant une chimiothérapie pour un cancer du sein. *Bull Cancer* 1999 ; 86 : 295-301
24. [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), GAMME DE MÉDICAMENTS ONDANSETRON MYLAN ,Mise à jour : Mardi 21 février 2023
25. Mabro, M., Cohn, R., Zanesco, L., Madon, E., Hahlen, K., Margueritte, G., ... & Plouvier, É. (2000). Granisétron en solution buvable dans la prévention des vomissements chimio-induits de l'enfant: comparaison en double aveugle de deux posologies. *Bulletin du cancer*, 87(3), 259-64.
26. [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr) , GAMME DE MEDICAMENTS KYTRIL, Mardi 21/02/2023
27. Siddiqui, M. A. A., & Scott, L. J. (2004). Palonosetron. *Drugs*, 64, 1125-1132.
28. Gralla, R., Lichinitser, M., Van Der Veegt, S., Sleeboom, H., Mezger, J., Peschel, C., ... & Aapro, M. (2003). Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of Oncology*, 14(10), 1570-1577.
29. Allanic, L. (2018). Étude d'un nouvel anti-émétique dans un centre de cancérologie et changement des pratiques de prémédication.

30. W. D. Miner and G. J. Sanger, "Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5- hydroxytryptamine M-receptor antagonism," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 88, no. 3, pp. 497– 499, 1986.
31. 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.
32. P. J. Hesketh, "Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting," *Support Care Cancer*, vol. 9, no. 5, pp. 350–354, 2001.
33. [www.vidal.com](http://www.vidal.com) / Gamme des médicaments emend 21/02/2023
34. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ivemend-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ivemend-epar-product-information_fr.pdf)
35. SA, H. H. Enter into Exclusive License, Distribution, and Supply Agreement for Akynzeo® and Aloxi®.
36. [www.vidal.com](http://www.vidal.com) , Gamme de médicament Akynzeo , 21/02/2023
37. Moriano, C. F. (2019). ROLAPITANT (▼ VARUBY®, TESARO UK LIMITED) EN VÓMITOS Y NÁUSEAS POSQUIMIOTERAPIA. *Panorama actual del medicamento*, 43(420), 55-64.
38. Launay-Vacher, V., Rey, J. B., & Scotté, F. (2018). Anticancéreux hautement et modérément émétisants: place du rolapitant, un nouvel anti-NK-1, dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. *Journal de Pharmacie Clinique*, 37(4), 183-190.
39. Brunton L. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; Emesis and antiemetics; Bile acids and Pancreatic enzymes. Dans Hardman J, Limbird L, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics (9th ed.); 1996:928-936
40. [www.vidal.com](http://www.vidal.com) , gamme des médicaments dompéridone ,21/02/2023
41. [www.vidal.com](http://www.vidal.com) , gammes des médicaments vogalene, 21/02/2023
42. Marquis, C., Ouellet, G., & Therrien, R. (2006). Pharmacothérapie des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants. *Pharmactuel*, 39(4).
43. L'équipe, C. B. I. P. (2013). L'Agence européenne des médicaments restreint l'usage du métoclopramide. *Folia Pharmacotherapeutica*.
44. Grélot L, Bianchi AL. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. *Médecine Thérapeutique*. 2000 Jul 10;3(2):149-57
45. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol* 2005;6:35-42.
46. Zaugg, D., & Dessibourg, E. (2015). *Les effets du cannabis thérapeutiques sur les nausées, les vomissements, l'anorexie et la cachexie des patients atteints de cancer soumis à un traitement de chimiothérapie* (Doctoral dissertation, Haute Ecole de Santé de Fribourg).
47. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and

- radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v119–33
48. Lee J, Dodd M, Dibble S, Abrams D. Review of Acupressure Studies for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Control. *J Pain Symptom Manage.* 2008 Nov;36(5):529–44.
  49. Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Oncologie. In: *Phytothérapie et aromathérapie : conseils et associations possibles. Le moniteur des pharmacies*; 2016. p. 178.
  50. Bagot J-L. Cancer et homéopathie. *Rester En Forme Mieux Support Trait Narayana* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 25]; Available from: [http://www.narayanaverlag.de/homoeopathie/pdf/Cancer-et-homeopathie-Jean-LionelBagot.20714\\_Extrait.pdf](http://www.narayanaverlag.de/homoeopathie/pdf/Cancer-et-homeopathie-Jean-LionelBagot.20714_Extrait.pdf)
  51. [www.vidal.com](http://www.vidal.com), bien utiliser les médicaments d'homéopathie , 21/06/2021
  52. Sanaati F, Najafi S, Kashaninia Z, Sadeghi M. Effect of ginger and chamomile on nausea and vomiting caused by chemotherapy in women with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(8):4125–4129
  53. Fitriyanti, D., & Sulung, R. (2020). Efficacité du gingembre pour calmer les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 30(1), 6.
  54. Derbré S, Leclerc M-V. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. *Actual Pharm.* 2014 Mar;53(534):47–52.
  55. Nicolas Jovenin (Reims) et Florian Scotté (Suresnes) Philippe Colombat. Prise en charge des vomissements chimio-induits. mis à jour le 15/12/2017. <https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2019/01/Prise-en-charge-des-vomissements-chimio-induits.pdf>
  56. Courcier M. Evaluation de la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits dans le service des maladies du sang du CHU d'Angers. Thèse en pharmacie, université d'Angers 2016.
  57. CHAN, Alexandre, KIM, Hoon-Kyo, HSIEH, Ruey Kuen, et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice—a longitudinal analysis. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 283–291
  58. AL QADIRE, Mohammad. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Incidence and Management in Jordan. *Clinical Nursing Research*, 2017, p. 1– 13.
  59. Jandard V, Guillaudin M, Bédrossian S, Breton D, Camus G, Paillet M, et al. Résultats et enseignements d'une stratégie innovante de prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. *Bull Cancer (Paris)*. 2013 Sep;100(9):799–810
  60. Sekine, I., Segawa, Y., Kubota, K., & Saeki, T. (2013). Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer science*, 104(6), 711–717.
  61. Mosa, A. S. M., Hossain, A. M., Lavoie, B. J., & Yoo, I. (2020). Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Frontiers in pharmacology*, 11, 329.

