

Référentiel pour la prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits



Auteur

Stéphane CHÈZE

Hématologue,
praticien hospitalier.**Expertise :**Soins oncologiques
de support, cytopénies
auto-immunes,
myélodysplasies.**Déclaration publique
d'intérêts :**Pas de conflit d'intérêt en
rapport avec cet article.**Correspondance :**Service
Hématologie clinique
CHU Caen
Avenue de la Côte
de Nacre
14000 Caen
cheze-s@chu-caen.fr

Les nausées et vomissements sont un des effets indésirables redoutés des patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse. On distingue les Nausées-Vomissements Chimio-Induits (NVCI) anticipés, survenant avant la chimiothérapie, les NVCI aigus survenant dans les 24 premières heures et les NVCI retardés survenant après la 24^e heure. Il faut souligner l'importance des règles hygiéno-diététiques préventives, définir le niveau émettant des molécules utilisées et le niveau émettant du protocole de chimiothérapie pour une prise en charge efficace des NVCI.

La méthodologie d'élaboration des référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support a été détaillée dans le chapitre spécifique de cette revue (cf. « Introduction aux référentiels », par Fadila Farsi). Ce référentiel de prise en charge des NVCI a été élaboré en 2011 (coordinateurs : Drs Jean-Philippe Durand et Nicolas Jovenin) puis mis à jour en 2012 et 2013 (coordinateurs : Drs Nicolas Jovenin et Florian Scotté).

- âge < 55 ans ;
- sexe féminin ;
- antécédents de nausées gravidiques et/ou de mal des transports ;
- sujet anxieux et/ou qui pense être à haut risque de NVCI ;
- antécédent de NVCI lors d'une cure de chimiothérapie précédente (facteur majeur).

L'intoxication éthylique jouerait en revanche un rôle protecteur.

Le contexte des NVCI

Les nausées et vomissements sont un des effets indésirables redoutés par les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse. La perception comparée des patients et des soignants montre qu'il existe encore un écart important pouvant être préjudiciable à l'optimisation des traitements antiémétiques⁽¹⁾. Le mauvais contrôle des NVCI a un impact majeur sur la qualité de vie, les activités quotidiennes, les activités professionnelles ainsi que sur la vie sociale et relationnelle. Les NVCI sont parfois responsables de complications métaboliques graves. Ils peuvent être classés en 3 catégories :

- les NVCI anticipés, survenant avant la chimiothérapie ;
- les NVCI aigus survenant dans les 24 premières heures de la chimiothérapie ;
- les NVCI retardés survenant après la 24^e heure (sans limite de fin)⁽²⁾.

On parle de NVCI réfractaires lorsqu'ils persistent malgré un traitement bien conduit.

Leur importance est estimée par la classification NCI-CTAE (cf. **tableau I**).

Le facteur de risque principal reste le niveau émetogène de la chimiothérapie mais il faut tenir compte également de facteurs de risque individuels :

La prise en charge des NVCI

Trois types de prise en charge en fonction du moment de mise en œuvre :

- prophylaxie primaire, traitement préventif systématique optimal dès le 1^{er} cycle de chimiothérapie contre les NVCI à la phase aiguë et à la phase retardée ;
- prophylaxie secondaire, traitement préventif réévalué et adapté à la suite de NVCI lors du précédent cycle de chimiothérapie ;
- traitements de secours à mettre en place en cas de NVCI malgré une prophylaxie bien conduite.

Les règles hygiéno-diététiques sont importantes et il est indispensable de les expliquer aux patients recevant une chimiothérapie :

- en cas de perte d'appétit, favoriser l'hydratation pour prévenir l'insuffisance rénale, fractionner l'alimentation en plusieurs petits repas (6 à 8 repas et collations par jour), encourager l'enrichissement de l'alimentation (beurre, sauce, jus, œuf, crème...) et/ou la prise de compléments alimentaires ainsi que privilégier les aliments à haute densité calorique ;
- en cas de nausées et vomissements, proposer des petits repas froids pour éviter les fortes odeurs, manger lentement, proposer des boissons au goût des patients entre

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

Tableau 1 : Classification des NVCI du National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03. D'après un tableau AFSOS.

les repas (eau, infusions, jus de pomme, Coca Cola® dégazé...), 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 et si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique.

Les principaux médicaments à notre disposition sont :

- les anti-5-HT₃, antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 ou sétrons (classiques et palonosétron) ; index thérapeutique élevé, effets indésirables principaux limités à céphalées/constipation et parfois augmentation transitoire asymptomatique des transaminases. Une dose unique quotidienne est d'efficacité équivalente à des doses multiples ; la voie orale à dose adaptée est aussi efficace que la voie IV. Il n'y a pas de bénéfice à ajouter un sétron lors de la phase retardée dans la prophylaxie des NVCI retardés ;
- les anti-D₂, antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 (benzamides, phénothiazines et butyrophénones) ; effet dose dépendant (index thérapeutique faible) et effets indésirables limités principalement à somnolence et troubles extrapyramidaux (exceptionnels) pour le métoclopramide. L'alizapride traverse peu la barrière hémato-méningée (toxicité neurologique plus faible) et devrait être préféré au métoclopramide (IV). Leur utilisation devrait être restreinte aux traitements de secours et à la prophylaxie des chimiothérapies faiblement émétisantes en cas de contre-indication aux corticoïdes ;
- les corticoïdes potentialisent l'effet des autres antiémétiques ; la dexaméthasone est la molécule de référence mais il n'y a pas de différence d'efficacité à posologie équivalente entre les différents corticoïdes. Comme pour les sétrons, une dose unique quotidienne est d'efficacité équivalente à des doses multiples ; la voie orale à dose adaptée est aussi efficace que la voie IV. Ils sont efficaces à la phase aiguë et à la phase retardée⁽³⁾ ;
- les anti NK-1, antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 dont le chef de file est l'aprépitant, seule forme disponible à ce jour en France ont une action importante sur les phases aiguës et retardées ; les effets indésirables sont cependant à surveiller (asthénie, hoquet et troubles dyspeptiques les plus fréquents) ;
- les benzodiazépines (de préférence à 1/2 vie courte ; ex : alprazolam) ont un intérêt dans la prophylaxie et le traitement des nausées et vomissements anticipés et peuvent être utilisées en complément des autres associations d'antiémétiques, dans certains contextes, en particulier chez les patients anxieux ;
- d'autres médicaments sont parfois utilisés pour des indications précises tel l'olanzapine qui peut être proposé dans les NVCI réfractaires⁽⁴⁾.

Modalités de prise en charge des NVCI

Pour mettre en œuvre une prise en charge efficace des

Niveau émettant (incidence)	
Hautement (> 90 %)	Cisplatine
-	Cyclophosphamide (> 1,5 g/m ²)
-	Carbustine
-	Dacarbazine
-	Mechlorethamine
-	Streptozotocine

Tableau 2 : Niveau émettant de chaque molécule – médicaments injectables (d'après les recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol 21 (Supp 5): v232–v243, 2010).

Prophylaxie Primaire	Prophylaxie Secondaire
Phase aiguë	Phase aiguë
Aprépitant Corticoïde Sétron (classique ou palonosétron*)	Aprépitant Corticoïde Sétron (classique ou palonosétron*)
-	+ BZD 1 heure avant et/ou + anti-D ₂ pendant CT +/- olanzapine**
Phase retardée	Phase retardée
Aprépitant : j2-j3 Corticoïde : j2-j4	Aprépitant : j2-j3 Corticoïde : j2-j4 + anti-D ₂ + BZD matin et soir : J2-J4 +/- olanzapine**

Tableau 3 : Prophylaxies recommandées en cas de protocole hautement émettant (d'après un tableau AFSOS).
* En attente d'une publication des résultats de l'essai associant palonosétron + aprépitant.
** Hors AMM. Non remboursé sauf accord du médecin conseil.

NVCI, il faut définir le niveau émettant des molécules utilisées (cf. **tableau 2**) et le niveau émettant du protocole de chimiothérapie (cf. **tableau 3**). Les règles de base suivantes sont à connaître : la molécule la plus émettante définit le niveau global du protocole de chimiothérapie.

- Les niveaux émettants ne s'ajoutent pas (2 molécules moyennement émettantes définissent par exemple un protocole moyennement émettant).
 - Si le protocole comporte plusieurs jours de chimiothérapie, chaque jour est considéré comme un J1.
- Vous trouverez l'ensemble des tableaux des molécules et des protocoles en fonction de leur caractère émettant sur la version web avec annexes.

1. Basch E. *N Engl J Med* ; 362, 865-869.

2. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros et al. *Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment.* *J Clin Oncol.* 2006 Sep 20;24(27):4472-8.

3. Durand JP, Madelaine I, Scotté F. [Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. *Bull Cancer.* 2009 Oct;96(10):951-60

4. Kast RE, Foley KF. *Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good anti-nausea effects.* *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007 Jul;16(4):351-4.

5. *Recommandations MASCC/ESMO 2009 – Ann Oncol 21 (Supp 5): v232–v243, 2010.*