

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1994



Thèse N° 28

Les vomissements, un des facteurs limitants
des chimiothérapies anticancéreuses : leurs traitements

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 20 juin 1994

PAR

Nathalie DEBRAIZE épouse HAZARD
née le 5 juin 1966 à Flixecourt (SOMME)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur Jacques BUXERAUD, Professeur

Président

Monsieur Francis COMBY, Maître de Conférences

Juge

Monsieur Bernard EICHLER, Praticien Hospitalier

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE
BERNARD Michel	PHYSIQUE BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	MICROBIOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE
GUICHARD Claude	TOXICOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE
LEFORT DES YLOUSES Daniel	PHARMACIE GALENIQUE
NICOLAS Jean Albert	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE PARASITOLOGIE
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
PENICAUT Bernard	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
RABY Claude	PHARMACIE CHIMIQUE ET CHIMIE ORGANIQUE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre président de thèse,
Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD,
vous qui nous avez fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur Francis COMBY,
Maître de conférences,
qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude.

A Monsieur Bernard EICHLER,
Praticien Hospitalier, instigateur de cette thèse,
qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde gratitude.
Nous le remercions pour l'accueil chaleureux
reçu dans son service.

A Francis, mon mari

A mes deux filles Amandine et Marion

A ma famille

A mes amis.

PLAN

Introduction

A. Les facteurs limitants de la chimiothérapie

1. Les facteurs liés au malade

1.1. Etat général du patient

1.2. Conditions de vie

2. Facteurs de résistance à la chimiothérapie

2.1. La résistance extrinsèque

2.1.1. La résistance cinétique

2.1.2. La résistance pharmacologique

2.1.3. La résistance anatomique ou sectorielle

2.2. La résistance intrinsèque

2.2.1. Altération du transport membranaire

2.2.2. Altération quantitative et/ou qualitative des protéines cibles

2.2.3. Altération quantitative et/ou qualitative enzymatique impliquée dans le métabolisme des agents cytotoxiques.

2.2.4. Altération quantitative des protéines de détoxification cellulaire.

2.2.5. Activation des systèmes de réparases.

3. La toxicité de la chimiothérapie

3.1. La toxicité aiguë

3.2. La toxicité chronique

B. La physiologie du vomissement

1. Mécanisme d'apparition
2. Les structures impliquées
 - 2.1. Au niveau central
 - 2.2. Au niveau périphérique
 - 2.3. Les voies nerveuses.
3. Les neuromédiateurs
 - 3.1. Au niveau central
 - 3.2. Au niveau périphérique
4. Schéma général
5. Etiologie des vomissements chez les cancéreux.

C. Les antiémétiques

1. Les neuroleptiques
 - 1.1. Mécanisme d'action
 - 1.2. Pharmacocinétique
 - 1.3. Les effets secondaires
 - 1.4. Les contre-indications
 - 1.5. Les précautions d'emploi
 - 1.6. Les interactions médicamenteuses
 - 1.7. Les neuroleptiques utilisés dans la prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse.

1.7.1. Les phénothiazines

- a. Structure
- b. Les formes galéniques

1.7.2. Les butyrophénones

- a. Structure
- b. Les formes galéniques

1.7.3. Les benzamides

- a. Structure
- b. Les formes galéniques

2. Dompéridone

- 2.1. Mécanisme d'action
- 2.2. Pharmacocinétique
- 2.3. Les effets secondaires
- 2.4. Les contre-indications
- 2.5. Les précautions d'emploi
- 2.6. Les interactions médicamenteuses
- 2.7. Structure
- 2.8. Les formes galéniques

3. Les corticoïdes

- 3.1. Mécanisme d'action
- 3.2. Pharmacocinétique
- 3.3. Les effets secondaires
- 3.4. Les contre-indications

3.5. Les précautions d'emploi

3.6. Les interactions médicamenteuses

3.7. Structure

3.8. Les formes galéniques

4. Tetracosactide retard

4.1. Mécanisme d'action

4.2. Pharmacocinétique

4.3. Les effets secondaires

4.4. Contre-indications

4.5. Les précautions d'emploi

4.6. Les interactions médicamenteuses

4.7. Structure

4.8. Les formes galéniques

5. Les antagonistes de la sérotonine

5.1. Mécanisme d'action

5.2. Pharmacocinétique

5.3. Les effets secondaires

5.4. Les contre-indications

5.5. Les précautions d'emploi

5.6. Les interactions médicamenteuses

5.7. Structure

5.8. Les formes galéniques

6. Les cannabinoïdes

7. Les adjuvants des protocoles antiémétiques

7.1. Les anti-histaminiques

7.2. Les benzodiazépines

7.2.1. Mécanisme d'action

7.2.2. Pharmacocinétique

7.2.3. Les effets secondaires

7.2.4. Les contre-indications

7.2.5. Les précautions d'emploi

7.2.6. Les interactions médicamenteuses

7.2.7. Structure

7.2.8. Les formes galéniques

D. Les protocoles

1. Analyse bibliographique

- a. Métopropramide seul
- b. Les corticoïdes seuls
- c. Le métopropramide et associations
- d. Les antisérotoninergiques
- e. Les antisérotoninergiques et associations

2. Cas cliniques et discussion

Suggestion de protocoles antiémétiques intéressants
en fonction du facteur économique

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe : liste des abréviations

Table des matières

INTRODUCTION

Depuis la seconde guerre mondiale, la recherche a permis de développer la panoplie des anticancéreux. Cependant, la présence d'effets indésirables reste un obstacle à l'intensification des traitements.

Les nausées et les vomissements sont les plus fréquemment rencontrés. Ils peuvent avoir une répercussion sur l'état physique du malade (déshydratation, déséquilibre électrolytique, malnutrition) ainsi que sur l'état psychique (refus de poursuivre le traitement).

Pour optimiser le résultat de la chimiothérapie, nombreux sont les protocoles qui adjoignent des "palliatifs" : l'objet des antiémétiques est de réduire la fréquence et la durée des vomissements chimio induits.

Après avoir défini les facteurs limitants de la chimiothérapie anticancéreuse, je ferai un rappel physiologique du vomissement. Ensuite, je traiterai les antiémétiques utilisés et à partir des divers protocoles connus, je donne un schéma général en tenant compte du facteur économique.

A. Les facteurs limitants de la chimiothérapie

1. Les facteurs liés au malade

1.1. Etat général du patient

Pour tout néoplasme, connaître l'état clinique du malade est important car il est susceptible d'interférer sur la réponse à la chimiothérapie. Une étude faite en 1977 sur le cancer bronchique primitif, à faible taux de réponse aux agents anticancéreux, a permis de dégager quatre variables cliniques prédictives de la survie des patients.

1) L'extension du cancer (localisé ou métastase)

2) L'âge (les -70 ans et les +70 ans)

3) L'indice de performance (mesure de l'activité du patient). Deux échelles sont utilisées : celle de l'O.M.S. et celle de KARNOFSKY.

4) La perte de poids.

Pour les critères suivants (cancer localisé, population jeune, autonomie, amaigrissement < 12 % pour le cancer localisé et < 6 % pour les métastases) la médiane de survie est plus longue (24).

Remarque : L'importance de l'âge n'est pas à négliger car il influe sur le délai diagnostique (temps entre le premier symptôme et la découverte du cancer). En effet, les personnes âgées souffrent généralement d'une polyopathie masquant le cancer (25).

1.2. Les conditions de vie

Selon les capacités intellectuelles, la classe socio-économique, le niveau d'éducation, la consommation régulière de tabac et/ou d'alcool, la compliance du patient à la chimiothérapie sera différente.

Certains de ces facteurs : alcool, tabac, peuvent aggraver les cancers de type ORL (25).

Paradoxalement, une étude australienne réalisée chez des personnes absorbant régulièrement de l'alcool, montre une diminution de la fréquence des nausées et des vomissements alors que les anticancéreux utilisés ont un haut pouvoir (45).

2. Les facteurs de résistance à la chimiothérapie

La résistance des cellules tumorales aux agents cytotoxiques représente un obstacle majeur à l'efficacité du traitement.

Elle peut être définie comme étant la persistance de la prolifération des cellules tumorales après la chimiothérapie (3).

2.1. La résistance extrinsèque

2.1.1. La résistance cinétique

Plusieurs théories existent (25).

La théorie de SKIPPER dit que la croissance tumorale suit un modèle Gompertzien. La tumeur croît exponentiellement pendant la phase infraclinique puis lorsqu'elle est trop volumineuse et que les signes cliniques sont présents, la croissance est plus lente.

La théorie de GOLDIE et COLDMAN dit que toute tumeur présenterait des clones d'emblée résistant aux drogues employées. Ce serait un phénomène génétique résultant de la survenue spontanée et aléatoire de mutations au cours de la progression tumorale.

2.1.2. La résistance pharmacologique

In vivo, la cytotoxicité d'un médicament va dépendre de plusieurs facteurs : dose seuil critique, voie d'administration, degré d'activation (si besoin).

On parle de chimiorésistance pharmacologique lorsque la dose utilisée est inférieure au seuil, la voie d'administration est alors inappropriée (3).

2.1.3. La résistance anatomique ou sectorielle

Le site anatomique de la tumeur (ex : cérébrale), ses caractéristiques d'organisation interne notamment architecturales et vasculaires (altération du stroma) conditionnent la perméabilité des cellules tumorales aux médicaments (3).

2.2. La résistance intrinsèque

Cinq mécanismes ont été mis en évidence.

La résistance d'un agent cytotoxique peut faire appel à plusieurs d'entre eux. Tableau n°1.

2.2.1. Altération du transport membranaire

Une diminution du flux transmembranaire entrant a été mise en évidence pour certains antimétabolites : Méthotrexate, Nitrosourée, Alkylants. A l'inverse une augmentation du flux transmembranaire sortant à dépendance énergétique a été individualisée pour les molécules de grande taille (anthracycline, alcaloïdes de la pervenche, de la podophylle).

Il en résulte une diminution de l'accumulation intracellulaire des médicaments (3).

A la surface des cellules résistantes, une glycoprotéine de 170 KD : la Pgp est présente en quantité importante dans les cancers résistants d'emblée ou secondairement résistants. Elle est codée par le gène MDR ("Multi Drug Resistant"). Elle a un rôle de pompe qui chasse hors de la cellule les cytostatiques (28, 33).

Tableau n° 1
RESISTANCE INTRINSEQUE DES AGENTS CYTOTOXIQUES

Mécanisme d'action	Protéine cellulaire	Réplication de l'ADN	Antimétabolites
Agents cytotoxiques	Alcaloïdes de la pervenche	Inhibiteurs de la topoisomérase II Ex : Doxorubicine	Antifoliques MTX Antipuriques Antipyrimidiques
Altération du transport transmembranaire flux entrant			
flux sortant	X	X	X
Altération protéines cibles enzymes		Topoisomérase II	X
protéines de structure	Tubuline	Récepteur membranaire	
Altération des enzymes impliquées dans le métabolisme		X	X
Augmentation des protéines de détoxification cellulaire		X	
Activation des réparases		X	

2.2.2. Altération quantitative et/ou qualitative des protéines cibles

Les protéines cibles des agents cytotoxiques sont :

- soit des enzymes (Dihydrofolate reductase pour le méthotrexate, la Topoisomérase II pour les anthracyclines...).
- soit des protéines de structure (tubuline pour les alcaloïdes de la pervenche, récepteurs membranaires pour les anthracyclines).

La résistance est due à une modification de l'affinité "enzyme-substrat", à une augmentation de la synthèse des enzymes, à une altération des protéines (3, 4).

2.2.3. Altération quantitative et/ou qualitative enzymatique impliquée dans le métabolisme des agents cytotoxiques

L'altération du métabolisme des agents cytotoxiques par diminution d'activité des enzymes d'activation (uridine phosphorylase pour 5-Fluoro-Uracile, Folypoly-glutamate synthétase pour le méthotrexate) ou, au contraire, par augmentation d'activité des enzymes d'inactivation (phosphatase alcaline pour 6-mercaptopurine) est une autre forme de résistance (3).

2.2.4 Altération quantitative des protéines de détoxication cellulaire

Il y a augmentation des protéines (glutathion) ou des enzymes (glutathion-S-transferases, enzymes redox) de détoxication cellulaire.

Ce type de chimiorésistance concerne essentiellement les alkylants, nitrosourées... (3).

2.2.5. Activation des systèmes de réparases

Ce mécanisme de réparation de l'ADN cellulaire représente sans doute une des résistances la plus fréquente et la plus importante mais peu étudiée (3).

3. La toxicité de la chimiothérapie

Les effets toxiques des médicaments anticancéreux restent un obstacle majeur à l'intensification des traitements.

L'index thérapeutique de l'activité antitumorale sur les tissus cibles par rapport à la toxicité sur les tissus sains reste relativement faible.

On observe une toxicité immédiate, qui se manifeste dès l'administration du produit ou dans les jours qui suivent, et une toxicité chronique, qui apparaît après plusieurs prises d'un même produit (14).

3.1 La toxicité aiguë

* Accident hématologique

Les trois lignées peuvent être touchées d'où possibilité de thrombopénie, leucopénie, anémie.

* Alopécie

Réversible à l'arrêt du traitement.

* Accidents digestifs

Diarrhée (Fluorouracile)

Constipation de type occlusif (alcaloïdes de pervenche)

Nausées, vomissements

Selon leur importance, ils peuvent provoquer des complications (déshydratation, déplétion électrolytique, alcalose métabolique, insuffisance rénale fonctionnelle, diminution d'excrétion urinaire des agents cytotoxiques ce qui potentialise leur toxicité, pneumonie par aspiration bronchique). Il en résulte donc une dégradation supplémentaire de l'état général du malade qui peut l'amener à refuser de poursuivre son traitement (35).

Leur fréquence dépend de la chimiothérapie : type de molécule utilisée, de la concentration sérique, mode d'administration.

La toxicité est moindre par voie parentérale que par voie orale (8).

Le potentiel émétogène est fonction du groupe auquel appartient l'agent anticancéreux. Tableau n° 2 (12).

Chronologiquement, on observe soit des épisodes aigus, retardés ou anticipés (8).

Les épisodes aigus sont les mieux connus et surviennent au début de la perfusion ou quelques minutes à quelques heures après.

Les épisodes retardés apparaissent 24 heures après la chimiothérapie et leur durée varie de un à huit jours, le plus souvent sous forme de nausées.

Les épisodes avec anticipation correspondent à un réflexe conditionné, suite à plusieurs cures de chimiothérapie, dans les 24 à 48 heures précédant la prochaine cure.

* Nécroses extensives dues à la toxicité de certains médicaments.

* Pneumopathie interstitielle (Méthotrexate)

* Cytolyse hépatique (Fluororacile, Cytarabine, Méthotrexate).

Régression à l'arrêt du traitement.

FREQUENCE DES VOMISSEMENTS (% de malades atteints)	AGENTS ANTICANCEREUX		DELAI D'APPARITION EN h	DUREE EN h	
	MOLECULE	NOM COMMERCIAL			
très forte > 90 %	Cisplatine	Cisplati [Ⓢ]	1 - 6	24-48 et +	
	Dacarbazine	Délicène [Ⓢ]	1	12	
	Streptozocine	Zanosar [Ⓢ]	1 - 4	12 - 24	
Forte 60 à 90 %	Actinomycine		12 ou immédiat	24	
	Chlorméthine	Caryolysine [Ⓢ]	1/2 - 2	8 - 36	
	Cyclophosphamide	Endoxan [Ⓢ]	4 - 12	4 - 24	
	Carmustine	Bienu [Ⓢ]	2 - 4	4 - 24	
	Lomustine	Bélostine [Ⓢ]	2 - 6	4 - 24	
	Procarbazine	Natulan [Ⓢ]	8 - 24	variable	
	Modérée 30 à 60 %	Carboplatine	Paraplatine [Ⓢ]	6 - 12	24 et plus
Adriamycine		Adriblastine [Ⓢ]	2 - 6	48	
Daunorubicine		Céribidine [Ⓢ]	2	48	
Epirubicine		Farmorubicine [Ⓢ]	2	48	
5 Fluorouracile		Fluorouracile [Ⓢ]	3 - 6	?	
Cytarabine		Aracytine [Ⓢ]	6 - 12	3 - 5	
Ifosfamide		Holoran 10XX [Ⓢ]	1 - 2	prolongée	
Mitomycine C		Amétycine [Ⓢ]	4 - 6	12 - 24	
Méthotrexate		Méthotrexate [Ⓢ]	4 - 12	3 - 12	
		Ledertrexate [Ⓢ]			
Basse < 30 %		Bléomycine	Bléomycine [Ⓢ]	3 - 6	?
		Etoposide (IV)	Véposide [Ⓢ]	3 - 8	?
	Ténaposide	Véhem [Ⓢ]	12 - 24	?	
	Hydroxycarée	Hydra [Ⓢ]	6 - 12	?	
	Ibusulfan	Mixulfan [Ⓢ]			
	Melphalan	Alkèran [Ⓢ]	6 - 12	?	
	6 Mercaptopurine	Purineth [Ⓢ]	4 - 8	?	
	6 thioguanine	Lanvi [Ⓢ]			
	Vinblastine	Velbe [Ⓢ]	4 - 8		
	Vincristine	Oncovin [Ⓢ]			
	Vindésine	Eldisine [Ⓢ]			
	Chlorambucil	Chloraminophène [Ⓢ]			

POTENTIEL EMETISANT
DES
PRINCIPAUX ANTICANCEREUX

Tableau 2 (origine GLAXO)

- * Cholestase (Mercaptopurine) réversible.
- * Nécrose myocardique aiguë (Fluorouracile, cyclophosphamide) rare.
- * Troubles du rythme si hypokaliémie (anthracycline)
- * Accidents neurologiques périphériques
Polynévrite (alcaloïdes de la pervenche)
Neurotoxicité cumulative (dérivés du platine)
Convulsions (vincristine)
Syndrome cérébelleux (Fluorouracile, cytarabine)
Arachnoïdites (si administration intrathécale de méthotrexate).
- * Néphrotoxicité
Méthotrexate et métabolites hydroxylés précipitent dans les tubules.

La diurèse alcaline favorise ce processus.

Le Cisplatine provoque des tubulopathies distales lors d'une hydratation insuffisante.

3.2 Toxicité chronique

Une relation existe généralement entre risque de survenue de toxicité et doses cumulatives administrées.

Ces manifestations sont inconstamment irréversibles.

- Toxicité médullaire

La plus fréquente et la plus grave.

On observe une cytopénie prolongée pouvant être irréversible par atteinte des cellules souches médullaires.

Lors de l'utilisation concomittante des irradiations et des anticancéreux, il y a possibilité de leucopénie secondaire, majorant le risque d'infection. Dans un premier temps, elle sera bactérienne puis fongique.

Lorsque la neutropénie est inférieure à $500/\text{mm}^2$, on observe de la fièvre.

Le bilan de l'hématopoïèse est donc nécessaire avant toute chimiothérapie afin de mesurer l'aplasie médullaire. En fonction du résultat, une antibiothérapie peut être adaptée en prévention de l'infection.

- Toxicité rénale

Insuffisance rénale chronique (Nitrosourée, Cisplatine)

- Toxicité cardiaque

Insuffisance cardiaque globale (Anthracycline).

- Manifestations neurotoxiques

Atrophie corticale avec dilatation ventriculaire (Méthotrexate et irradiation)

- Toxicité hépatique

Le bilan biologique est anormal (Anthracycline, Alcoylant, Podophyllotoxine).

Troubles hépatiques chroniques (Méthotrexate).

Hépatite voire cirrhose (Cytarabine).

- Toxicité pulmonaire (rare)

Fibrose pulmonaire (Bléomycine, Busulfan)

- Fonction de reproduction

Chez l'homme, l'altération porte sur la lignée germinale mais n'affecte

pas la fonction endocrine.

Chez la femme, on observe aménorrhée, tableau biologique de la ménopause (4).

B. La physiologie du vomissement

1. Mécanisme d'apparition

Le vomissement est un acte réflexe dans lequel l'estomac n'est pas seul en cause.

Après inspiration, la fonction gastrique et l'oesophage se relâchent en même temps.

Il se produit une contraction gastrique.

Le diaphragme s'abaisse.

Les muscles abdominaux se contractent violemment.

Il y a inhibition respiratoire, le contenu gastrique est propulsé à travers le cardia vers l'oesophage et le pharynx.

La glotte se ferme, le contenu gastrique est évacué par la bouche (32).

2. Les structures impliquées

2.1. Au niveau central

* Le centre du vomissement (CV)

Localisation : fasciculus solitarius bulbaire proche du noyau vague et de la formation réticulaire sous-jacente.

Rôle : Coordonner le vomissement. Sensible à différents neuromédiateurs.

* La CTZ (zone chémoréceptrice)

Localisation : Aera Postrema (à proximité du 4ème ventricule).

Rôle : intermédiaire du centre du vomissement, sensible entre autre aux agents cytotoxiques.

Remarque : ne peut contrôler seul le vomissement (47).

Le faisceau solitaire (FS)

Assure la liaison entre la CTZ et le centre de vomissement.

Le cortex

Rôle : mémorisation des vomissements.

serait à l'origine des épisodes anticipés.

2.2. Niveau périphérique

- Estomac

Cellules entérochromaffines

Suite à une agression, elles libèrent des neuromédiateurs.

Muscles de la motilité gastrique et oesophagienne : relâchement.

- Les muscles respiratoires et abdominaux

Contraction du diaphragme et des muscles abdominaux.

Contraction des muscles expiratoires avec fermeture de la glotte.

2.3. Les voies nerveuses

Les afférences

Afférences vagales et splanchniques

Afférences corticales.

Les efférences

Nerfs vagues pour le tractus digestif.

Nerfs spinaux pour la musculature abdominale.

Nerf phrénique pour le diaphragme.

Nerfs sympathiques pour les réponses vaso-motrices de la sudation.

Nerfs sécrétomoteurs salivaires (6, 13, 32).

3. Les neuromédiateurs

3.1. Niveau central

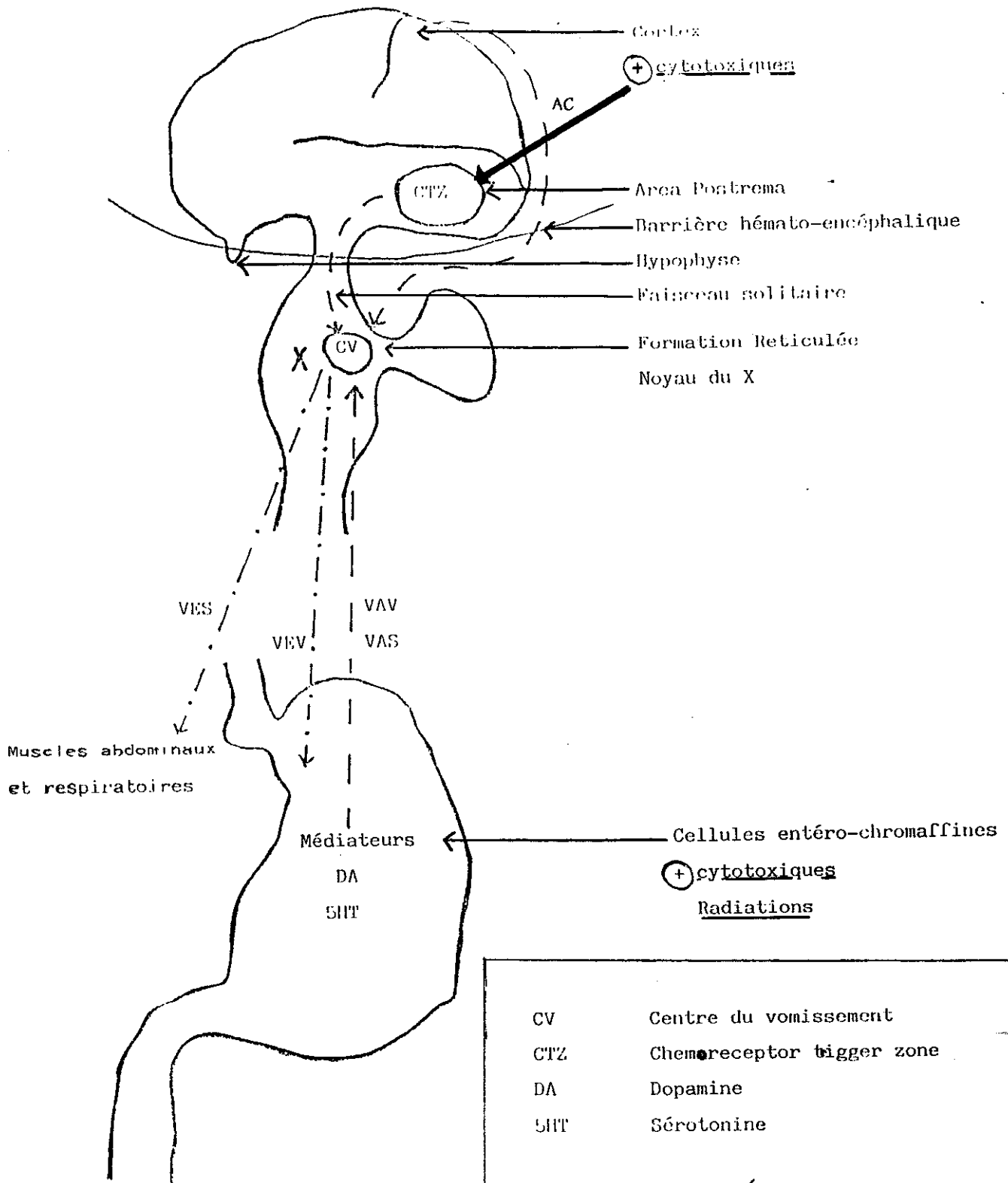
Ils sont retrouvés en quantité plus ou moins importante dans les différentes structures. Le tableau qui suit résume leur localisation.

Neuromédiateur	CV	FS	CTZ
Histamine	+	+	+
Acétylcholine	+	+	+
Enképhalines		+	+
Dopamine			+
Sérotonine			+

3.2. Niveau périphérique

La transmission synaptique est assurée par l'acétylcholine, l'adrénaline, la dopamine.

4. Schéma général



CV	Centre du vomissement
CTZ	Chemoreceptor trigger zone
DA	Dopamine
5HT	Sérotonine
- - -	Voie efférente
- -	Voie afférente
VES	Voie efférente spinale
VEV	Voie efférente vagale
AC	Afférence corticale
VAV	Voie afférente vagale
VAS	Voie afférente splanchnique

5. Etiologie des vomissements chez les cancéreux

Connaitre la cause d'un vomissement est nécessaire afin de trouver le traitement adéquat.

Hypercalcémie : rencontrée en cas de métastases osseuses disséminées. Une hypercalcémie légère sera traitée par des glucocorticoïdes alors qu'une sévère nécessite un apport liquidien associé à des phosphates et une diurèse forcée.

Hypertension intracrânienne : traitée par la Dexaméthasone.

Vomissements par obstruction

Ils sont fréquents au dernier stade des cancers abdominaux et surtout ovariens.

Ils surviennent progressivement et sont intermittents au début.

Ils seront tout d'abord traités par des amolissants fécaux (Dioctylsulfosuccinate) et par un anti-péristaltique (Loperamide).

Avec l'évolution de la maladie, il faudra passer aux analgésiques (coliques) et aux antiémétiques.

Iatrogènes

Dus aux agents cytotoxiques.

L'effet émétisant résulte d'une action centrale et/ou périphérique (14).

L'action périphérique s'expliquerait par une perturbation du péristaltisme du tube digestif suite aux neuromédiateurs ou chémorécepteurs contenus dans la paroi du tube digestif.

L'action centrale se fait par le contact du flux sanguin ou du liquide

céphalorachidien avec la trigger zone qui stimule les chémorécepteurs.

La stimulation du centre du vomissement peut donc être directe ou indirecte par le biais d'afférences sympathiques ou vagues digestives, par le système limbique et vestibulaire (6).

C. Les antiémétiques

(13, 18, 47, 20, 48, 37)

1. Les neuroleptiques

1.1. Mécanisme d'action

Les neuroleptiques sont des antagonistes dopaminergiques.

Selon la structure neuroanatomique concernée, l'effet clinique est différent.

L'action antiémétique est due à un blocage de ces récepteurs au niveau de la trigger zone.

Certaines molécules ont cependant un mécanisme d'action particulier.

Le métoclopramide bloque les récepteurs dopaminergiques de type 2 pour des doses de 10 à 30 mg, et les récepteurs sérotoninergiques de type 3 pour des doses élevées (2 mg/kg).

L'alizapride a une action centrale très faible (12).

Les neuroleptiques agissent également sur d'autres systèmes aminergiques :

- Le système alpha adrénergique : ce qui explique l'hypotension orthostatique, la sédation.

- Le système sérotoninergique : ce qui explique l'action anti-migraineuse.

- Le système histaminergique : ce qui explique la sédation.

- Le système cholinergique : ce qui explique les effets secondaires de type atropinique.

1.2. Pharmacocinétique

Par voie orale, la biodisponibilité des neuroleptiques est variable :

- 40 % pour la chlorpromazine,
- 70 % pour l'halopéridol.

Les gouttes sont mieux résorbées que les comprimés. La chlorpromazine subit une dégradation intestinale. Les neuroleptiques diffusent dans les tissus richement vascularisés. Les molécules les plus liposolubles (phénothiazines) se fixent également dans le tissu adipeux. L'élimination du produit sera longue. La rapidité de l'action dépend de plusieurs critères : dose, voie d'administration, résorption, passage de la barrière hématoencéphalique.

Ce passage est mauvais pour le métoclopramide, l'alizapride, et nul pour le dompéridone.

La demie-vie est généralement supérieure à 5 h (15 à 30 heures) sauf pour le Dropéridol, les benzamides.

Le métabolisme hépatique produit des métabolites actifs pour les phénothiazines (sulfones, sulfoxydes). Les benzamides ne subissent pas de transformation. L'élimination est rénale à 90 % (Droleptan) mais elle peut également être biliaire (Torecan).

1.3. Les effets secondaires

Troubles psychiques

Asthénie

Somnolence

Anxiété

Syndrome dépressif réactionnel

Etat confusionnel (personnes âgées, éthyliques)

Troubles neurologiques

Syndrome pseudoparkinsonien résultant d'un blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau du striatum suivi d'une désinhibition des voies cholinergiques. Il se traduit par des tremblements et une rigidité. Ce syndrome s'observe fréquemment avec le METOCLOPRAMIDE à forte dose et chez l'adulte jeune.

Dyskinésies aiguës et précoces.

Akinésie et hypokinésie.

Syndrome hyperkinéto-hypertonique.

Dyskinésies tardives.

Troubles neurovégétatifs

Tachycardie modérée.

Hypotension orthostatique.

Troubles digestifs

Hyposialorrhée.

Constipation.

Diarrhée.

Troubles métaboliques et endocriniens

Prise de poids.

Troubles sexuels.

Aménorrhée.

Galactorrhée.

Impuissance.

Frigidité.

Effets divers

- Accidents cutanés (rare) : photosensibilisation, coloration bleue ardoise de la peau avec la Chlorpromazine.
- Dépôts cristallins (Chlorpromazine).
- Ictère cholestatique (Chlorpromazine, Haloperidol)
- Accidents thrombo-emboliques, agranulocytose (Chlorpromazine).

Syndrome malin des neuroleptiques

Hyperthermie supérieure à 41° C (signe d'alarme).

Confusion mentale.

Dyskinésie.

Crises convulsives (rare).

Hypertonie musculaire.

Sueur, sialorrhée, tachycardie.

Dépression respiratoire.

1.4. Les contre-indications

Maladies neurologiques évolutives (sclérose en plaques).

Comas barbituriques et éthyliques.

Grossesse.

Porphyrie.

Ictus hémiparalytique.

Glaucome à angle fermé et rétention urinaire.

Dépression évolutive.

Hyperprolactinémie non fonctionnelle pour les benzamides.

Epilepsie.

1.5. Les précautions d'emploi

Lactation : les neuroleptiques passent dans le lait, il y a risque de difficultés cardiaques et respiratoires.

Enfants : surveiller la posologie.

Vieillards : risque de collapsus, d'hypotension, d'effets anticholinergiques.

Epileptiques : les neuroleptiques abaissent le seuil épiléptogène.

Conducteurs : risque de somnolence.

Affections cardiovasculaires : risque d'hypotension.

Insuffisance rénale et hépatique : nécessité d'adapter la posologie.

Alcooliques.

Hypersensibilité aux sulfites : risque de choc anaphylactique avec Chlorpromazine (solution injectable), Metopimazine, Metoclopramide (solution buvable).

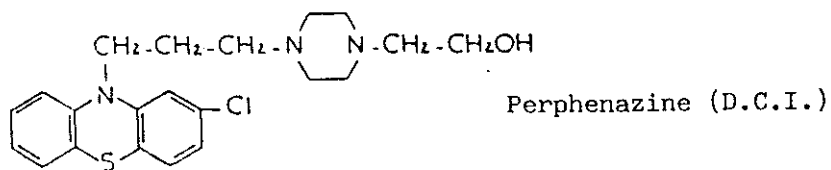
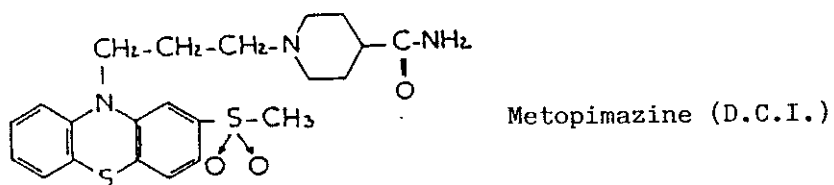
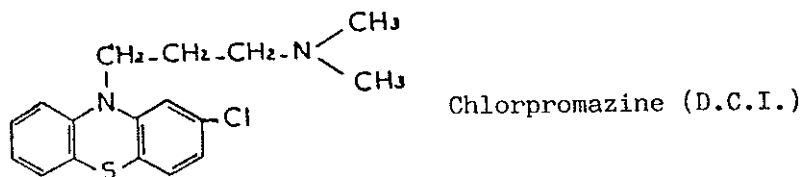
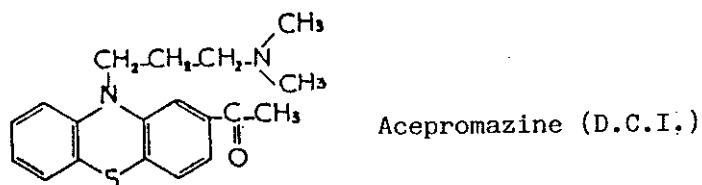
1.6. Interactions médicamenteuses

Association	Effet observé	Conduite à tenir
Alcool	Potentialisation sédation	Abstinence
Antiacides oraux	Inhibition de résorption	Espacer les prises
Anticholinergiques	Baisse du taux de phénothiazine par inhibition de motilité digestive	
Anti-dépresseurs	Augmentation du taux des tricycliques par compétition métabolique	Diminuer la posologie des tricycliques
Barbituriques	Baisse du taux de phénothiazine par induction enzymatique	Modifier la posologie
Antihypertenseurs	Potentialisation de l'effet hypotenseur	Surveillance
IMAO	Risque accru d'hypotension	Contre-indication relative chez le vieillard
L Dopa	Antagonisme dopaminergique (Halopéridol)	A éviter

1.7. Les neuroleptiques utilisés dans la prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse

1.7.1. Les phénothiazines

a. Structure

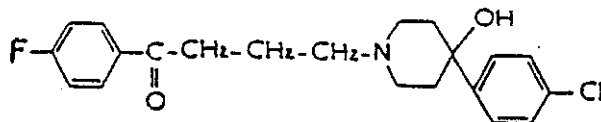


b. Les formes galéniques

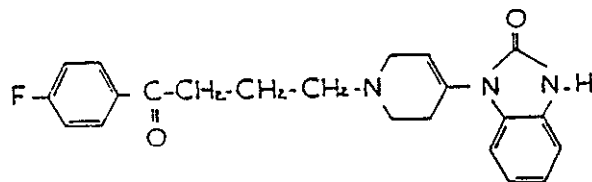
Voir tableau p 35

1.7.2. Les butyrophénones

a. Structure



Haloperidol (D.C.I.)



Droperidol (D.C.I.)

b. Les formes galéniques

Voir tableau p 36

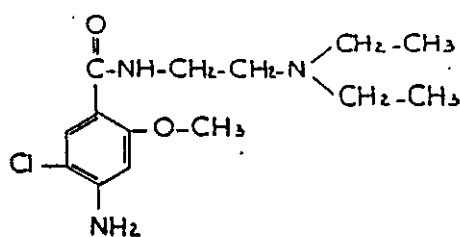
	DCI	Spécialités	Formes galéniques	Liste	Posologie
	Chlorpromazine	Largactil	Comprimés 25 mg Comprimés 100 mg Injectable 25 mg Gouttes 4 %	I I I I	Per os 25-50 mg toutes 3-6 heures IM 25 mg toutes 6-12 heures
Maleate	Acepromazine	Plegicil	Gouttes 3 %	I	
	Métopimazine	Vogalène	Gélules 15 mg Comprimés 2,5 mg Lycoc 7,5 mg Injectable 1 % Gouttes 0,4 % Solution buvable 0,1 % Suppositoires 5 mg	II II II II II II II	Per os 15 mg toutes 4-6 h IM ou IV 10 mg toutes 4-6 h
	Perphenazine	Trilifan	Comprimés 16 mg	I	

DCI	Spécialités	Formes Galéniques	Liste	Posologie
Halopéridol	HALDOL	Injectable 5 mg/ml Solution buvable à 2 mg/ml comprimés 5 mg comprimés 20 mg Solution* buvable à 20 mg/ml	I I I I I	2 - 4 mg/jour
Droperidol	DROLEPTAN	Injectable 0,05 % Solution buvable 2 %	I I	

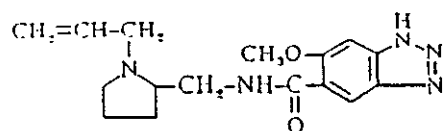
Remarque : Incompatibilité des solutions injectables avec les médicaments alcalins et les systèmes tampons.
* réservé à l'usage hospitalier

1.7.3. Les benzamides

a. Structure



Metoclopramide (D.C.I.)



Alizapride (D.C.I.)

b. Les formes galéniques

Voir tableau p 38

	DCI	Spécialités	Formes galéniques	Liste	Posologie
Dichlorhydrate Chlorhydrate Dichlorhydrate Dichlorhydrate Base Base Chlorhydrate Anhydre	Métoclopramide	Primpéran	Injectable 10 mg Comprimés 10 mg Solution buvable 200 ml Solution buvable 60 ml Suppositoires 20 mg " 10 mg Injectable 100 mg	II II II II II II II	IV 1-3 mg/kg Toutes les 2 heures VO 1-3 mg/kg Toutes les 2-4 h
Chlorhydrate	Métoclopramide	Anausin	Comprimés 15 mg	II	
Chlorhydrate	Métoclopramide	Prokinyl LP	Gélules 15 mg	II	
Chlorhydrate " "	Alizapride	Plitican	Comprimés 50 mg Solution buvable 30 ml Injectable 50 mg	II II II	VO 100-200 mg/j IM, IV 2-5 mg/kg 30 min av, 4-8 h ap, toutes les 6 h

2. Dompéridone

2.1. Mécanisme d'action

Le Dompéridone est un antagoniste dopaminergique.

Son action se fait sur les récepteurs D_2 présents dans les tissus périphériques.

Il n'a aucun effet sur les récepteurs centraux.

Il augmente la vitesse de vidange gastrique.

2.2. Pharmacocinétique

Par voie orale, absorption digestive. Forte fixation aux protéines plasmatiques 90 %.

Métabolisme hépatique (N déalkylation oxydative puis hydroxylation aromatique) demi-vie 7 heures.

Elimination essentiellement par les fécés (70 %) et rénale.

Passé très peu la barrière foetoplacentaire, la barrière hémato-encéphalique et dans le lait.

2.3. Les effets secondaires

Effets extrapyramidaux rares.

Gynécomastie, troubles des règles (traitement prolongé et à posologie élevée).

2.4. Contre-indications

Hémorragie gastro-intestinale.

Obstruction mécanique ou perforation digestive, antécédent de dyskinésies tardives iatrogènes.

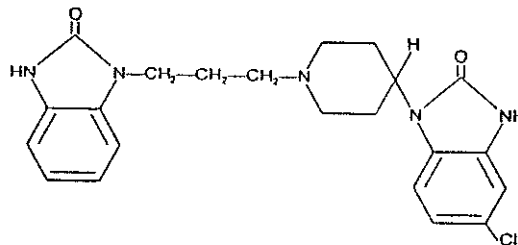
2.5. Les précautions d'emploi

Insuffisance rénale, réduire les doses de 30 à 50 %.

2.6. Interactions médicamenteuses

Association	Effet observé	Conduite à tenir
Anticholinergique	Effet opposé sur la motricité digestive	A éviter
Neuroleptiques	Pas de synergie	Association possible
Agonistes dopaminergiques (L Dopa...)	Supprime les effets périphériques (troubles digestifs, vomissements)	

2.7. Structure



Domperidone (D.C.I.)

2.8. Formes galéniques



DCI	Spécialités	Formes galéniques	Liste	Posologie
Dompéridone	Motilium	Comprimés 10 mg Solution buvable 200 ml	II II	VO 20-30 mg toutes les 7 heures
	Péridys	Comprimés 10 mg. Solution buvable 200 ml	II II	

3. Les corticoïdes

3.1. Mécanisme d'action

L'effet antiémétique des corticoïdes est un fait acquis mais mal expliqué.

Les agents cytostatiques stimuleraient la synthèse des prostaglandines. Les corticoïdes, en empêchant la libération d'une enzyme : la phospholipase, bloquent cette synthèse (49).

3.2. Pharmacocinétiques

Par voie orale, la résorption digestive est rapide. Il y a une bonne diffusion intracellulaire.

Liaison à CBG (Corticosteroid Binding Globulin) et à l'albumine. Le pourcentage de liaison dépend de la dose utilisée et de l'albuminémie du sujet.

Il y a un métabolisme hépatique donnant des dérivés 17 cétostéroïdiens.

L'élimination se fait par voie rénale à 90 %.

La demie vie plasmatique est de 2 à 3 heures pour la méthylprednisolone. Elle est supérieure à 5 heures pour la dexaméthasone.

Une hypoalbuminémie diminue la demie vie.

3.3. Les effets secondaires

Ils sont fonction de la posologie, de la durée du traitement. Ils sont de faible intensité pour les traitements de courte durée (inférieur à sept jours).

Système cardiovasculaire

Oedème

Hypertension artérielle

Troubles cardiaques (plus fréquents avec les dérivés fluorés)

Arythmie, arrêt cardiaque (suite à une hypokaliémie).

Tissu osseux

Ostéoporose

Appareil respiratoire

Candidose

Allergie (risque de choc anaphylactique).

Système nerveux

Troubles du comportement (traitement à forte dose et à long terme).

Angoisse

Insomnie

Episodes psychotiques

Etat dépressif

Equilibre hormonal

Axe hypophysocorticosurrénalien, syndrome de Cushing iatrogène,
insuffisance surrénalienne

Dysménorrhée

Diabète stéroïdien

Balance hydroélectrolytique

Rétention hydrosodée

Excrétion de calcium, phosphate, potassium

Système digestif

Ulcération gastrique

Pancréatite

Oeil

Glaucome

Muscle

Atrophie musculaire (plus fréquent avec les dérivés fluorés).

Croissance

Retard

Susceptibilité aux infections

Bactériennes, mycosiques, virales, parasitaires

Peau

Risque d'atrophie sous-cutanée après injections intra-musculaires ou articulaires.

3.4. Contre-indications

Seulement en cas de traitement prolongé.

Infections non contrôlées (herpes, zona oculaire).

Poussée d'ulcère.

Cirrhose éthylique.

Psoriasis.

Goutte.

Etat psychotique.

Vaccins viraux vivants.

Hypersensibilité à ce médicament.

3.5. Précautions d'emploi

Prévenir la fuite de potassium.

Régime riche en protéides, pauvre en sucres d'absorption rapide.

Régime riche en calcium.

Grossesse (risque tératogène).

Allaitement (retard de croissance).

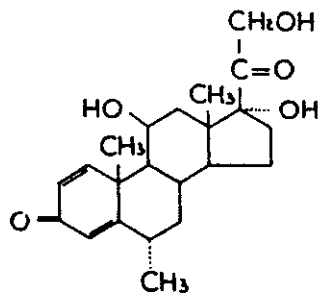
3.6. Interactions médicamenteuses

Vaccins à virus vivants (contre-indiqués).

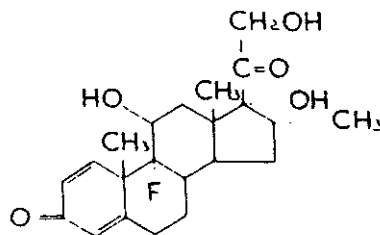
Les médicaments induisant des torsades de pointe (amiodarone, bépridil...) sont déconseillés.

Surveiller les associations avec les anti-coagulants, les antidiabétiques, les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la Ciclosporine, les digitaliques, les inducteurs enzymatiques, les salicylés, les médicaments hypokaliémisants (amphotéricine B IV, laxatifs, stimulants...).

3.7. Structure



Methylprednisolone (D.C.I.)



Dexamethasone (D.C.I.)

3.8. Formes galéniques

Voir tableau p 47

DCI	Spécialités	Formes galéniques	Liste	Posologie
	Dexamethasone	Comprimés 0,5 mg Injectable 4 mg/ml Comprimés 0,5 mg Injectable 5 mg/ml	I I I I	4-20 mg IV, VO toutes 4 à 6 h
Hémisuccinate Sodique	Solumedrol	Injectable 20 mg Injectable 40 mg Injectable 120 mg Injectable 500 mg	I I I I	IV 120 mg toutes 4 à 6 h Réservé adultes Réservé adultes
Hémisuccinate Sodique	Solpredrone	Injectable 20 mg Injectable 40 mg Injectable 120 mg Injectable 500 mg	I I I I	Réservé adultes Réservé adultes
	Medrol	Comprimés 4 mg Comprimés 16 mg	I I	
	Dépo-Médrol	Injectable 40 mg Injectable 80 mg	I I	

4. Tétracosactide retard

4.1. Mécanisme d'action

L'effet antiémétique est mal connu.

Deux théories existent.

Le tétracosactide en agissant sur les récepteurs membranaires des cellules surrénaliennes, stimule la sécrétion des hormones cortico-surrénaliennes naturelles (glucocorticoïdes). Il aurait donc une action indirecte de type corticoïde.

L'action directe au niveau central se ferait par un phénomène compétitif entre l'ACTH et la met-enképhaline (6).

4.2. Pharmacocinétique

L'absorption du tétracosactide sur du phosphate de zinc procure une libération prolongée de la substance active à partir du site de l'injection intra-musculaire. Il y a ensuite transformation par les endo-peptidases sériques en oligopeptides inactifs.

L'élimination se fait par voie rénale.

4.3. Effets secondaires

Rétention hydrosodée.

Hypokaliémie.

Syndrome de Cushing.

Ostéoporose.

Ulcère.

Choc anaphylactique.

4.4. Contre-indications

Hypersensibilité.

Ulcère gastrique.

Maladies infectieuses.

Viroses.

Psychose aiguë.

Syndrome de Cushing.

Insuffisance cardiaque.

Asthme bronchique.

Insuffisance cortico-surrénalienne.

Grossesse.

Nouveau-né.

4.5. Précautions d'emploi

L'administration doit se faire sous contrôle médical.

Il faut arrêter le traitement dès les premiers signes d'hypersensibilité (prurit, dyspnée...).

Le patient doit suivre un régime désodé, et il doit y avoir des apports de potassium dans les traitements d'attaque.

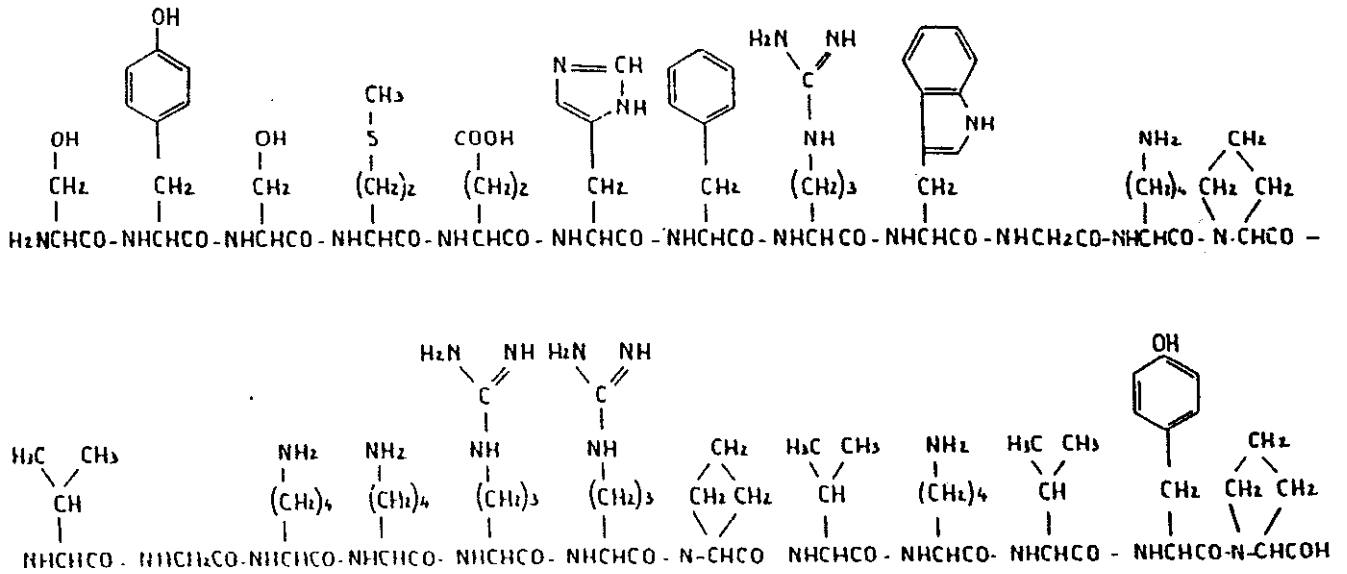
4.6. Interactions médicamenteuses

Ce médicament est déconseillé avec les médicaments induisant des torsades de pointe (Phénylamine...).

Il faut surveiller lorsque le patient prend des digitaliques, des hypokaliémians, des anti-diabétiques, des anti-hypertenseurs.

Prudence lors de l'utilisation conjointe de vaccins vivants atténués.

4.7. Structure



Tetracosactide Retard (D.C.T.)

4.8. Forme galénique

Voir tableau p51

	DCI	Spécialités	Formes galéniques	Liste	Posologie
Zn ²⁺	Tetracosactide	Synacthène retard	Injectable 1 mg/ml Injectable 0,5 mg/0,5 ml	I I	0,5 à 1mg/j

Remarque : A conserver au réfrigérateur et à l'abri de la lumière.

5. Les antagonistes de la sérotonine

5.1. Mécanisme d'action

La sérotonine est un neurotransmetteur trouvé dans les neurones du système nerveux central et périphérique ainsi que dans les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale.

La sérotonine, pour exercer son activité, a une affinité pour des récepteurs sérotoninergiques.

Différents sous types ont été décrits (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃).

Il a été mis en évidence que les vomissements induits par la chimiothérapie anti-cancéreuse étaient en corrélation avec la fixation de la sérotonine aux récepteurs 5HT₃.

Ces récepteurs sont retrouvés au niveau du centre du vomissement de la CTZ, des afférences vagales et splanchniques (26, 34).

Les antagonistes de la sérotonine occupent ces récepteurs et ne lui permettent donc pas d'exercer son action.

5.2. Pharmacocinétique

Fixation aux protéines : 75 % pour l'ondansetron et 65 % pour le granisetron.

La demi-vie est de trois heures pour l'ondansetron et de neuf heures pour le granisetron. Après métabolisation, l'élimination se fait par voie rénale et fécale.

5.3. Les effets secondaires (35)

Céphalées.

Bouffées de chaleur.

Constipation.

Hypotension artérielle.

Augmentation légère des transaminases.

L'Ondansetron serait responsable de douleurs angineuses qui ne réapparaissent pas lors de l'utilisation d'un autre anti-émétique (1).

5.4. Contre-indications

Allergie à l'un des constituants (Ondansetron).

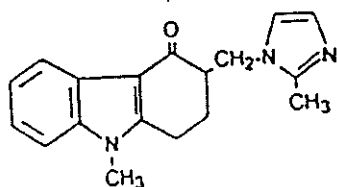
5.5. Précautions d'emploi

Surveillance particulière (granisetron) en cas d'occlusion intestinale.

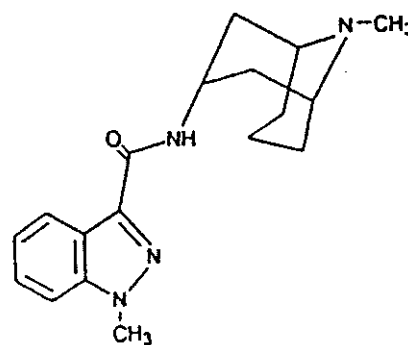
5.6. Interactions médicamenteuses

Absence d'interaction avec cimétidine, halopéridol, lorazepam (granisetron).

5.7. Structure



Ondansetron (D.C.I.)



Granisetron (D.C.I.)

5.8. Formes galéniques

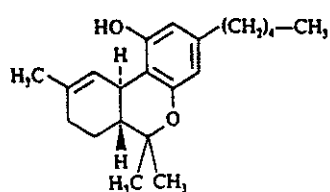
Voir tableau p 55

6. Les cannabinoïdes

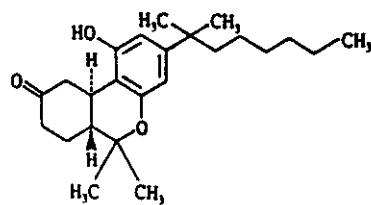
Leur activité anti-émétique est voisine de celle des phénothiazines.

Deux molécules Nabilone et Dronabinol sont utilisées par voie orale aux doses respectives 2 mg toutes les 6 à 12 heures et 5 à 10 mg/m² toutes les 3 à 4 heures.

Elles ne sont plus commercialisées en France du fait de la fréquence des effets secondaires (sédation, dysphorie, hallucinations, cyanose). De plus, elles sont faiblement efficaces sur les agents cytotoxiques à haut pouvoir émétogène (5, 7).



Dronabinol (D.C.I.)



Nabilone (D.C.I.)

	DCI	Spécialités	Formes galéniques	Liste	Posologie
Chlorhydrate	Ondansetron	Zophren	Injectable 4mg/ampoule Injectable 8mg/ampoule Comprimés 4 mg Comprimés 8 mg	I I I I	IV 8 mg puis 8 h ap. vo toutes les 8 h.
Chlorhydrate	Granisetron	Kytril	Injectable 3mg/ampoule	I	9 mg en 3 fois/j maxi

Remarque : Les solutés injectables doivent être conservés à l'abri de la lumière.

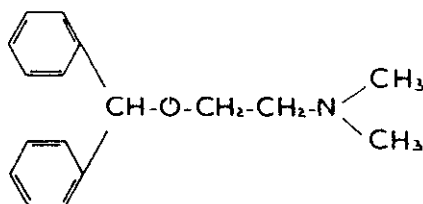
7. Les adjuvants des protocoles antiémétiques

7.1. Les anti-histaminiques

Bien que possédant des propriétés antiémétiques, ils sont utilisés par voie parentérale pour les effets anticholinergiques pour prévenir ou traiter le syndrome extra-pyramidal induit par les neuroleptiques.

Dans les protocoles une molécule : la diphenhydramine est souvent utilisée. La forme injectable n'est pas commercialisée en France. La posologie utilisée varie de 10 à 50 mg.

(12, 22, 20)



Diphenhydramine (D.C.I.)

7.2. Les benzodiazépines

7.2.1. Mécanisme d'action

Les benzodiazépines sont toujours associées aux antiémétiques.

Elles permettraient de réduire la mémorisation des troubles digestifs.

Elles interviendraient dans la prévention des vomissements anticipés (18, 47, 6, 20).

Relatives : Insuffisance hépatique
 Insuffisance rénale
 Insuffisance respiratoire modérée
 Grossesse
 Alcoolisme
 Toxicomanie.

7.2.5. Précautions d'emploi

Eviter au cours du premier et du troisième trimestre de la grossesse, et en cas de lactation.

Adapter la posologie chez les insuffisants rénaux et hépatiques.

Informers les conducteurs de véhicules du risque de somnolence.

Prévenir du risque d'amnésie.

Réduire la posologie de moitié chez les personnes âgées.

7.2.6. Les interactions médicamenteuses

Augmentation de la sédation avec :

Hypnotiques, neuroleptiques, anti-dépresseurs, anti-histaminiques H1, morphiniques, anti-hypertenseurs, alcool, autres benzodiazépines.

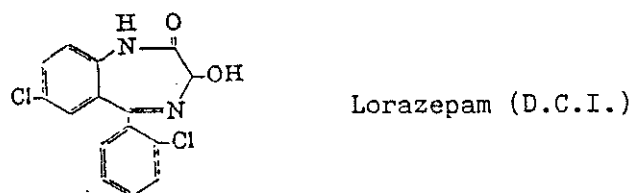
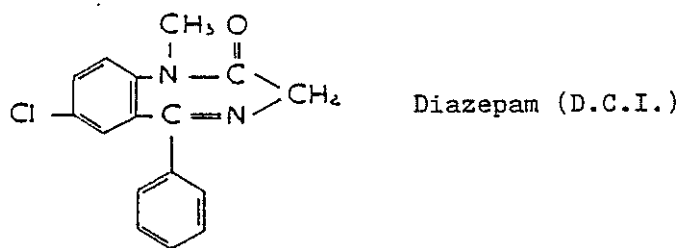
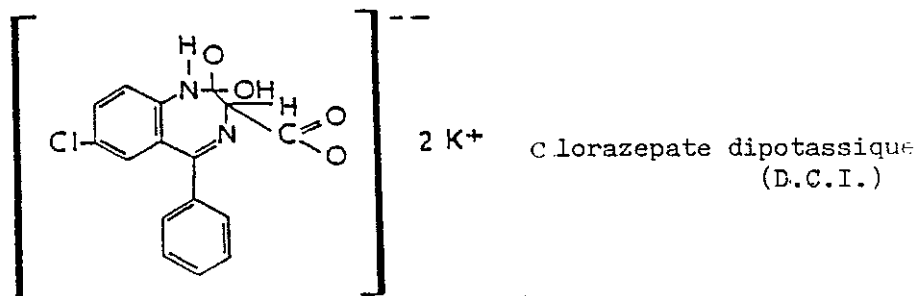
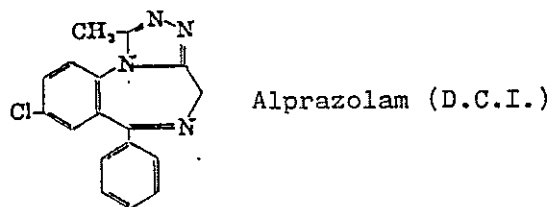
Augmentation de l'activité myorelaxante avec les dépresseurs neuromusculaires.

Baisse du taux des benzodiazépines avec les inducteurs enzymatiques (phénytoïne, barbituriques, rifampicine, carbamazépine, méprobamate).

Augmentation du taux des benzodiazépines avec les inhibiteurs enzymatiques (Cimetidine) sauf pour le Lorazepam.

Baisse de la résorption des benzodiazépines avec les pansements anti-acides.

7.2.7. Structure



7.2.8. Les formes galéniques

Voir tableau p 61

DCI	Spécialités	Formes Galéniques	Liste	Posologie
Alprazolam	XANAX	Comprimés 0,25 mg Comprimés 0,50 mg	I I	0,5 à 1,5 mg/jour
Clorazébate dipotassique	TRANXENE	Gélules 5 mg Gélules 10 mg Comprimés 50 mg Injectable 20 mg/2 ml Injectable 50 mg/2,5 ml Injectable* 100 mg/5 ml	I I I I I I	20 à 60 mg/jour
Diazépam	VALIUM	Comprimés 2 mg Comprimés 5 mg Comprimés 10 mg Gouttes 1 % Injectable 10 mg/2 ml	I I I I I	30 mg/jour
Diazepam	NOVAZAM	Comprimés 10 mg	I	
Lorazepam	TEMESTA	Comprimés 1 mg Comprimés 2,5 mg	I I	1 à 2 mg/m ² toutes les 4 h

* Réservé à l'usage hospitalier

D. Les protocoles

1. Analyse bibliographique

Les patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse présentent des épisodes émétiques dont l'intensité varie selon :

Le patient : l'âge, le sexe, le psychisme (anxiété).

Les jeunes et plus particulièrement les femmes sont sensibles aux vomissements (19).

La chimiothérapie : le pouvoir plus ou moins émétisant des cytostatiques, l'existence d'associations ou non, les doses, le mode d'administration (oral ou parentéral).

La relation patient/équipe soignante

Le patient doit connaître le déroulement de la chimiothérapie, les effets secondaires qui peuvent en découler et les moyens de la contrecarrer (41).

L'analyse de la bibliographie montre l'hétérogénéité des protocoles antiémétiques.

L'effet antiémétique d'une molécule est quantifiée et classé en quatre catégories :

1. Contrôle complet : ni vomissement, ni nausée, ou seulement une nausée légère pendant 24 h
2. Contrôle majeur : 2 épisodes émétiques ou aucun vomissement mais nausées modérées à sévères.
3. Contrôle mineur : 2 à 4 épisodes émétiques.
4. Echec : plus de 4 épisodes émétiques.

Le contrôle complet et majeur des vomissements correspond à l'efficacité réelle des antiémétiques.

Lorsqu'il y a plus de deux vomissements, on peut parler d'échec thérapeutique.

Avant la mise sur le marché des antisérotoninergiques, le métoclopramide était considéré comme l'antiémétique de référence malgré la manifestation de syndrome extrapyramidal.

a. Le métoclopramide seul

De nombreuses études (17, 39, 31, 2) ont évalué son efficacité dans la prévention des vomissements chimioinduits. Il en résulte que sa posologie dépend d'une part du potentiel émétogène des anticancéreux et d'autre part de son mode d'administration : bolus ou perfusion (36).

Les bolus IV répétés

* Chimiothérapie fortement émétisante

La dose totale de métoclopramide (5 à 10 mg/kg) est répartie en dose de 1 à 2 mg/kg administrée en bolus IV de 15 à 30 minutes avant la chimiothérapie puis toutes les 2 heures.

* Chimiothérapie moyennement émétisante

La dose totale de métoclopramide (2 à 4 mg/kg) est répartie en dose de 1 à 2 mg/kg administrée en bolus IV de 15 à 30 minutes avant la chimiothérapie.

La perfusion continue après dose de charge

* Chimiothérapie fortement émétisante

La dose totale de métoclopramide (3 mg/kg) est administrée en 15 minutes avant la chimiothérapie. Elle est suivie d'une perfusion continue à débit constant de métoclopramide (0,5 mg/kg) sur une période de 8 heures.

* Chimiothérapie moyennement émétisante

Même principe avec une dose totale diminuée.

Remarque :

La perfusion continue est préférée au bolus car elle permet de maintenir une concentration plasmatique élevée constante et de diminuer la dose totale (notamment pour les chimiothérapies fortement émétisantes).

b. Les corticoïdes seuls

D'autres études (7, 16, 5, 39, 9, 19) ont démontré l'activité antiémétique des corticoïdes mais à posologie importante ils ne sont pas dénués d'effets secondaires (oedème général). La posologie est variable :

- Solumédrol 240 mg IV 2 fois
- Solumédrol 120 mg IV 3 fois

c. Le métoclopramide et associations

Des essais ont donc étudié l'association métoclopramide-corticoïdes (9, 38, 48, 49). Il en ressort que le contrôle complet des vomissements précoces passe de 40 % pour le métoclopramide seul à 60 % avec l'association pour des chimiothérapies contenant du cisplatine à dose élevée. Le corticoïde est administré en IV 30 minutes avant la chimiothérapie.

La posologie est de 20 mg pour la dexaméthasone ou de 250 à 500 mg pour la méthylprédrisolone.

Aux associations précédentes ont été adjoint essentiellement la diphenhydramine ou des benzodiazépines (22, 23, 42).

L'anti-histaminique permet de réduire la fréquence des réactions distoniques induites par le métoclopramide, la posologie usuelle est de 50 mg IV.

Les benzodiazépines seront utiles chez des patients anxieux. La voie orale ou parentérale peut être utilisée.

Outre une baisse de l'anxiété, elles provoquent une amnésie des épisodes émétiques d'où leur intérêt dans le contrôle des vomissements anticipés.

En dépit d'un meilleur contrôle des vomissements aigus, la plupart des patients ont l'expérience de vomissements retardés suite à l'administration de certains cytostatiques (cisplatine, adriamycine, daurorubicine). Dans ce cas, un traitement relais par voie orale peut donc être instauré. Sa durée variant de deux à quatre jours.

D'autres neuromédiateurs que la sérotonine ou la dopamine interviendraient. Il y aurait une augmentation de la synthèse des prostaglandines. L'association des corticoïdes serait donc intéressante (11).

Schéma d'administration de l'association métoclopramide corticoïde dans la prévention des vomissements retardés

J2-3 Métopclopramide per os (1-2 mg/kg/J en 4 prises)

+

Dexaméthasone per os (1 mg/j en 2 prises)

J4-5 Métopclopramide (1-2 mg/kg/j en 4 prises)

+

Dexaméthasone (8 mg/j en 2 prises)

d. Les antisérotoninergiques

Les études (10, 27, 35, 43, 31) dont les antagonistes des récepteurs à la sérotonine ont fait l'objet, ont prouvé leur efficacité dans le contrôle des vomissements aigus chimioinduits (notamment à base de cisplatine). Une posologie de 32 mg d'ondansetron ou de 3 mg de granisetron permet un complet dans 70 % des cas de chimiothérapie fortement émétisante.

Le granisetron est toujours administré avant la chimiothérapie (IV sur 5 minutes).

Le schéma d'administration de l'ondansetron (dose de charge de 8 mg en IV avant la chimiothérapie suivi d'une perfusion continue de 1 mg/24 h) a été remis en question par MARTY (30).

Selon lui, un bolus IV de 32 mg d'ondansetron a la même efficacité que la perfusion. Il en résulte donc :

- une augmentation de la disponibilité de l'équipe soignante,
- une simplification du mode d'administration,
- un confort accru pour le malade.

Une étude récente (29) a démontré d'une part l'équivalence du granisetron et de l'ondansetron et d'autre part, que les posologies d'ondansetron jusqu'alors préconisées pouvaient être diminuées. Le contrôle des vomissements aigus est équivalent (bolus IV 8 mg avant la chimiothérapie suivi d'un relais par voie orale les quatre jours suivants 2 x 8 mg).

L'impact économique que cela entraîne n'est donc pas à négliger.

e. Les antisérotoninergiques et associations

D'autres essais (40, 44, 46, 48) ont montré l'intérêt de l'association ondansetron corticoïde. Le contrôle complet passe alors de 70 % à 90 % des cas des chimiothérapies fortement émétisantes.

Comme pour le métoclopramide, les vomissements tardifs persistent avec les antagonistes de la sérotonine (15, 43). Seule l'association ondansetron dexaméthasone semble donner des résultats satisfaisants.

Une étude originale (21) a étudié l'association ondansetron métopimazine lors d'une chimiothérapie modérée. Le contrôle complet des vomissements passe de 50 à 70 %.

Toutes les hypothèses quant aux futurs protocoles sont donc permises.

En pratique :

- . L'objectif du médecin est de prévenir les vomissements.
- . Il doit évaluer le rapport bénéfice-risque d'une monothérapie.
- . Le protocole antiémétique n'est pas statique.

Il peut être reconsidéré en fonction des résultats obtenus.

I. Vomissement contrôlé et absence des effets secondaires propres aux antiémétiques : le traitement antiémétique pourra être repris ultérieurement.

II. Vomissement contrôlé et présence des effets secondaires propres aux antiémétiques : le traitement antiémétique sera changé lors de la prochaine cure.

III. Vomissement non contrôlé et absence des effets secondaires propres aux antiémétiques : la posologie des antiémétiques peut être augmentée lors de la prochaine cure ou on peut baisser les doses des anticancéreux utilisés.

IV. Vomissement non contrôlé et présence des effets secondaires propres aux antiémétiques : il faut modifier tout le traitement antiémétique.

2. Cas cliniques et discussion

Cas n° 1

Suite à une hospitalisation, un cancer bronchique à petites cellules est découvert chez Monsieur J-P. CAL. âgé de 44 ans. Sa surface corporelle est de $1,60 \text{ m}^2$. La chimiothérapie décidée comporte en dose totale de l'endoxan (1000 mg soit 625 mg/m^2), du vepeside (150 mg soit 94 mg/m^2), du cisplatyl (150 mg soit 94 mg/m^2), de l'adriblastine (60 mg soit $37,5 \text{ mg/m}^2$). Les six cures seront effectuées à trois semaines d'intervalle avec une augmentation de 20 % des doses dès la deuxième. A partir de la troisième, s'adjoint la radiothérapie. Le traitement antiémétique préconisé dans la première cure est :

- Métopropramide : 60 mg IV avant la chimiothérapie et relais par suppositoires pendant 4 jours,
- Atarax : un comprimé.

Le protocole est modifié par la suite :

- Zophren : 32 mg en parentérale à J1, suivi d'un relais par voie orale pendant 5 jours.

Les effets secondaires dus aux anticancéreux sont :

- inappétence,
- asthénie,
- baisse des globules blancs,
- nausées pour le premier protocole antiémétique,
- nausées post-cure (48-72 h) pour le deuxième protocole.

Discussion

La chute des globules blancs montre bien l'efficacité des doses d'anticancéreux utilisées, confirmée par une régression des images radiologiques. La persistance des nausées avec le métopropramide a nécessité l'emploi du Zophren pour des doses supérieures d'anticancéreux. Il en résulte une absence d'épisode émétique mais la manifestation de nausées tardives peut-être par absence de déconditionnement psychologique.

Cas n° 2

Un carcinome bronchique à petites cellules, découvert chez Madame M-L. BIC. âgée de 60 ans, est traité par l'association chimiothérapie-radiothérapie. Sa surface corporelle est de $1,40 \text{ m}^2$. La chimiothérapie comporte en dose totale de l'Adriamycine 40 mg soit $28,60 \text{ mg/m}^2$ à J1, du Cisplatine 100 mg soit $62,5 \text{ mg/m}^2$ à J2 et du Vepeside 2 comprimés à J1, J2 et J3.

Le premier traitement antiémétique préconisé est le suivant:

- Plitican : 1 ampoule IV 4 fois
- Solumedrol : 40 mg IV suivi d'un relais per os avec le Solupred à posologie dégressive.

L'existence de vomissements importants conduit à instaurer un deuxième traitement antiémétique après la deuxième cure :

- Solumedrol : 120 mg IV à J1 et J2
- Zophren : 8 mg IV à J2
- Zophren : 8 mg per os 2 fois à J3, J4 et J5.

Les effets secondaires dus aux anticancéreux sont :

- asthénie,
- alopecie,
- dysphagie,
- déshydratation,
- nausées et vomissements à J1, J2.....J15.

L'effet secondaire dû aux antiémétiques (Zophren) et peut-être une constipation.

Discussion

Il y a absence de contrôle des nausées et vomissements. Les vomissements retardés persistent quinze jours après la chimiothérapie et ce même après l'utilisation du Zophren. L'antagoniste de la sérotonine n'est donc pas efficace. Ceci peut s'expliquer chez une personne anxieuse qui a mémorisé les vomissements lors de la première cure. La nécessité de prévenir les vomissements dès la première cure de chimiothérapie est indéniable.

Cas n° 3

Madame S. MAD. âgée de 70 ans ayant une personnalité anxieuse souffrant de métastases bronchiques secondaires à un cancer du sein est traitée par chimiothérapie (six cures). L'association anticancéreuse en dose totale pour une surface corporelle de $1,50 \text{ m}^2$ est la suivante :

- Farmorubicine : 75 mg, soit 50 mg/m^2
- Endoxan : 750 mg, soit 500 mg/m^2
- 5-Fluorouracile : 750 mg, soit 500 mg/m^2 .

Le traitement antiémétique préconisé est le suivant :

J1

- Digoxine : 1 comprimé avant la chimiothérapie
- Xanax 0,5 : 1 comprimé avant la chimiothérapie
- Zophren : 8 mg en IV
- Solumedrol : 80 mg en IV.

J2, J3, J4 - Zophren : 8 mg per os 2 fois

Les effets secondaires dus aux anticancéreux sont :

- une baisse des globules blancs,
- une asthénie,
- une anorexie.

Discussion

La chute des globules blancs montre bien l'efficacité des doses d'anticancéreux utilisées. Le protocole antiémétique est maintenu à chaque cure du fait de l'absence de nausées et vomissements. La prise en charge de l'anxiété de cette personne dès la première cure a permis un bon contrôle des nausées et vomissements à long terme.

SUGGESTION DE PROTOCOLES ANTIEMETIQUES INTERESSANTS EN FONCTION DU FACTEUR ECONOMIQUE

Au vu de l'ensemble des données précédentes, différents protocoles paraissent intéressants dans les cas suivants :

Chimiothérapie faiblement émétisante

1. Contrôle des vomissements aigus
Jour 1 Métoprocloramide 20 mg x 3 voie orale
30 minutes avant
+/-
Benzodiazépine (selon contexte psychologique) Lorazepam 1,5 mg/m² voie orale
ou
Alprazolam 20 mg voie orale
45 minutes avant
2. Contrôle des vomissements retardés
Jour 2 Métoprocloramide 20 mg x 2 voie orale
Jour 3 Métoprocloramide 20 mg voie orale

Coût journalier < 5 francs (Vidal 1994)

Chimiothérapie modérée

1. Contrôle des vomissements aigus
Jour 1 Métoprocloramide 1 à 2 mg/kg x 2 IV
15 minutes avant
+/-
Dexaméthasone 20 mg IV
30 minutes avant
+/-
Benzodiazépine (selon le contexte psychologique)

2. Contrôle des vomissements retardés

Jour 2-3	Métoclopramide	1 mg/kg voie orale
	+	
	Dexaméthasone	16 mg voie orale
Jour 4-5	Métoclopramide	1 mg/kg voie orale
	+	
	Dexaméthasone	8 mg voie orale

Coût journalier 5 à 12 fois plus cher

Chimiothérapie fortement émétisante

1. Contrôle des vomissements aigus

Jour 1	Ondansetron	8 mg IV 30 minutes avant
	+/-	
	Dexamethasone	20 mg IV 45 minutes avant

2. Contrôle des vomissements retardés

Jour 2-4	Ondansetron	8 mg x 2 voie orale
	+/-	
	Dexamethasone	20 mg voie orale

Coût journalier 31 à 38 fois plus cher

CONCLUSION

Les antisérotoninergiques, nouvelle classe thérapeutique mise sur le marché en 1990, permettent lors des chimiothérapies anticancéreuses, un meilleur contrôle des vomissements précoces (70 % pour l'ondansetron contre 40 % pour le métoclopramide antiémétique de référence jusqu'à présent).

Un vécu clinique a plus grande échelle a permis d'en simplifier la posologie sans affecter la qualité de vie des malades.

Il apparait que les chimiothérapies modérément ou faiblement émétogènes peuvent être contrôlées par un traitement moins coûteux et tout aussi efficace.

Malgré ces progrès majeurs en cancérologie, les vomissements retardés restent encore un obstacle au contrôle complet des vomissements.

Références bibliographiques

- 1 - BALLARD HS., BOTTINO G., BOTTINO J.
Ondansetron et douleurs angineuses.
The Lancet (édition française), janvier 1993;41:39.

- 2 - BASURTO C., ROILA F., BRACARDA S., TONATO M., BALLATORI E., and
DEL FAVERO A.
A double-blind trial comparing antiemetic efficacy and toxicity
of metoclopramide versus methylprednisolone versus domperidone in
patients receiving doxorubicin chemotherapy alone or in
combination with other antineoplastic agents.
Am. J. Clin. Oncol. (CCT),1988;11(5):594-596.

- 3 - BÉLPOUME D.
Diversité des mécanismes de résistance aux chimiothérapies anti-
cancéreuses.
Médecine/Sciences,1991;7(5):465-472.

- 4 - CALVO F.
Les médicaments anticancéreux.
Idées clefs en cancérologie, laboratoires Sandoz;1991:127-146.

- 5 - CASSILETH P.A., LUSK E.J., TORRI S., DI NUBILE N., GERSON S.L.
Antiemetic efficacy of dexamethasone therapy in patients
receiving cancer chemotherapy.
Arch. Intern. Med.,1983;143:1347-1349.

- 6 - CHEVALIER B.
La pratique du traitement antiémétique en cancérologie.
Cahiers cancer.,1991;3(2):14-16.

- 7 - CHIARA S., CAMPORA E., LIONETTO R., BRUZZI P., and ROSSO R.
Methylprednisolone for the control of CMF-induced emesis.
Am. J. Clin. Oncol. (CCT),1987;10(3),264-267.

- 8 - CLAVEL M.
Les effets émétogènes des chimiothérapies anti-cancéreuses.
Cahiers cancer,1991;3(2):7-11.

- 9 - COGNETTI F., CARLINI P., PINNARO P., RUGGERI E. M., CAPORALI C.
Maintenance of antiemetic effect of a metoclopramide-
dexamethasone combination during subsequent cisplatin courses.
Oncology,1986;43:292-294.

- 10 - CUBEDDU L.X., HOFFMANN I.S., FUENMAYOR N.T., and FINN A.L.
Efficacy of ondansetron (GR38032F) and the role of serotonin in
cisplatin-induced nausea and vomiting.
N. Engl. J. Med.,1990; 322:810-816.

- 11 - DEPIERRE A., LEBEAU B., ALLENS H. et le groupe pneumologique français d'étude de l'ondansetron.
Comparaison de l'ondansetron et de l'association Alizapride-Méthylprednisolone dans le contrôle des troubles émétiques induits par le CISPLATINE dans la chimiothérapie des cancers bronchopulmonaires. In : Marty M, Pappo M (Eds).
Ondansétron et vomissements induits par la chimiothérapie.
Springer-Verlag France, Paris 1991:23-35.
- 12 - DUFAY E., BEROD T., NAVEAU C., COMBE M., SAUVAGEON A.
Antiémétiques et anticancéreux : 2ème partie. Rationalisation de la prescription antiémétique.
Lyon Pharmaceutique, 1990; 41(1):25-36.
- 13 - DUFOUR P., DAMONTE J-C., OBERLING F.
Traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anti-cancéreuses.
J. Méd. Strasbourg, 1990; 21(9):525-528.
- 14 - FRYDMAN Guy
Les cancéreux au stade terminal. Le contrôle des troubles digestifs.
La revue prescrire, juin juillet 1982; 2(16):19-20.

15 - GANDARA D.R.

Progress in the control of acute and delayed emesis induced by cisplatin.

Zophran_{TM} (Ondansetron) Satellite Symposium Hamburg Congress Centre, 1990; August 17:1-4 (Abstract).

16 - GOLDSTEIN D., LEVI J.A., WOODS R.L., RUSSELL J., MORGAN J., KERESTES Z.

Double-blind randomized cross-over trial of dexamethasone and prochlorperazine as anti-emetics for cancer chemotherapy.

Oncology, 1989; 46:105-108.

17 - GRALLA R.J., ITRI L.M., PISKO S.E., SQUILLANTE A.E., KELSEN D.P., BRAUN D.W., J, BORDIN L.A., BRAUN T.J., and YOUNG C.W.

Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide : randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting.

N. Engl. J. Med., 1981; 305(16):905-909.

18 - GRALLA R.J.

An Outline of anti-emetic treatment.

Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1989; 25(Suppl. 1):S7-S11.

- 19 - GRAMONT A. (de), CHAVOUTIER F., HUBERT D., BRISSAUD Ph.,
DRAY Cl., SIRINELLI A., PICARD O., VARETTE Ch., SMADJA N.,
KRULIK M., DEBRAY J.
Prévention des vomissements induits par le cisplatine par
l'association métoclopramide-méthylprednisolone.
Sem. Hôp. Paris, 1986; 62(48-49):3875-3878.
- 20 - HARRIS J.G.
Nausea, vomiting and cancer treatment.
Ca. A. Cancer Journal for clinicians, 1978; 28(4):194-201.
- 21 - HERRSTEDT J., SIGSGAARD T., BOESGAARD M., JENSEN T.P., and
DOMBERNOWSKY P.
Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in
patients receiving moderately emetogenic chemotherapy.
N. Engl. J. Med., 1993; 328:1076-1080.
- 22 - KRIS M.G., GRALLA R.J., CLARK R.A., TYSON L.B., O'CONNELL J.P.,
WERTHEIM M.S., KELSEN D.P.
Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting
following the administration of high-dose cisplatin.
J. Clin. Oncol., 1985; 3(10):1379-1384.

- 23 - KRIS M.G., GRALLA R.J., CLARK R.A., TYSON L.B., and GROSHEN S.
Antiemetic control and prevention of side effects of anticancer
therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in
combination with metoclopramide plus dexamethasone.
A double-blind, Randomized trial.
Cancer, 1987; 60:2816-2822.
- 24 - LANZOTTI V.J., THOMAS D.R., BOYLE L.E., SMITH T.L., GEHAN E.A.,
and SAMUELS M.L.
Survival with inoperable lung cancer.
An integration of pronostic variables based on simple clinical
criteria.
Cancer, 1977; 39:303-313.
- 25 - LARRA F.
Eléments du pronostic.
Idées clefs en cancérologie, Laboratoires Sandoz, 1991:63-83.
- 26 - LECHAT P.
Intérêt des antagonistes des récepteurs de type 5-HT₃, notamment
comme anti-émétiques.
Ann. pharm. fr., 1991; 49(6):307-316.

- 27 - LEVITT M., WARR D., YELLE L., RAYNER N.L., and al.
Ondansetron compared with dexamethasone and metoclopramide as
antiemetics in the chemotherapy of breast cancer with
cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil.
N. Engl. J. Med. 1993;328:1081-1084
- 28 - MARIE J.P.
Le phénomène de résistance multiple aux anti-cancéreux : les
gènes MDR et la P-gp.
Médecine Sciences,1990;6(5):443-448.
- 29 - MARTIN D.
Etude et comparaison de l'action antiémétisante de deux
inhibiteurs des récepteurs 5HT₃ à la sérotonine. A propos de 64
cas suivis dans un centre de chimiothérapie ambulatoire.
Thèse : Pharm. Limoges : 1993:69P.
- 30 - Marty M. et le groupe multicentrique français.
Etude randomisée en double-insu comparant l'efficacité de
l'ondansetron selon deux modes d'administration : injection
unique et perfusion continue.
Cahiers Cancer.,1990;2(10):541-546.

- 31 - MARTY M., POUILLART P., SCHOLL SUSY, DROZ
J.P., AZAB M., BRION N., PUJADE-LAURINE E., PAULE B., PAES D.,
et BONS J.
Comparaison de l'efficacité de l'ondansetron (GR38032F), un
inhibiteur de la 5-hydroxytryptamine₃ (serotonine) et du
métoclopramide à hautes doses dans le contrôle des vomissements
induits par le cisplatine.
N. Engl. J. Med., 1990; March 22: 816-821.
- 32 - MEUNIER P., MINAIRE Y., LAMBERT R.
La digestion.
2ème édition Paris: Simep, 1988: 209P.
- 33 - PASTAN I., and GOTTESMAN M.
Multiple-drug resistance in human cancer.
N. Engl. J. Med., 1987; 316(22): 1388-1393.
- 34 - PEREZ E.A., HESKETH P.J., and GANDARA D.R.
Serotonin antagonists in the management of cisplatin-induced
emesis.
Seminars in oncology, 1991; 18(suppl.3): 73-80.
- 35 - PLOSKER G.L., GOA K.L.
Le granisetron, revue de ses propriétés pharmacologiques et de
son utilisation thérapeutique comme antiémétique. 34P.

36 - Primperan 100 mg.

Laboratoire Delagrangé, 1991:67P.

37 - RICHARD D., COURTOIS Ph., MALINEAU R.

Les neuroleptiques.

Moniteur internat n°3, 3ème trimestre 1987.

38 - ROILA F., TONATO M., BASURTO C., BELLA M., PASSALACQUA R.,
MORSIA D., DICOSTANZO F., DONATI D., BALLATORI E., TOGNONI G.,
FRANZOSI M.G., and DEL FAVERO A.

Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with
methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-
treated cancer patients : a randomized double-blind trial of the
italian oncology group for clinical research.

J. Clin. Oncol., 1987; 5(1):141-149.

39 - ROILA F., BASURTO C., MINOTTI V., BALLATORI E., TONATO M., DEL
FAVERO A.

Methylprednisolone versus metoclopramide for prevention of nausea
and vomiting in breast cancer patients treated with intravenous
cyclophosphamide methotrexate 5-Fluorouracil : a double-blind
randomized study.

Oncology, 1988; 45:346-349.

- 40 - ROILA F., TONATO M., COGNETTI F., CORTESI E., FAVALLI G.,
MARANGOLO M., AMADORI D., BELLA M.A., GRAMAZIO V. DONATI D.,
BALLATORI E., and DEL FAVERO A.
Prevention of cisplatin-induced emesis : a double-blind
multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and
ondasetron plus dexamethasone.
J. Clin. Oncol., 1991; 9(4):675-678.
- 41 - SALES N., GONZALVEZ M.F., VANELLE P., MALDONADO J., LAMBERT M.,
GAYTE-SORBIER A.
Incidence clinique et économique de l'ondansetron en milieu
hospitalier.
J. Pharm. Clin. 1993; 12:124-129.
- 42 - SALLES G., ARCHIMBAUD E., THOMAS X., ANGLARET B., REGAIEG R.,
FIERE D.
La prévention des vomissements de la chimiothérapie. Association
de métoclopramide, alprazolam et méthylprednisolone.
Essais comparatifs.
Sem. Hôp. Paris, 1990; 66(48-49):2747-2751.

43 - SMITH I.E.

On behalf of the granisetron study group.

A comparison of two doses levels of granisetron in patients receiving moderately cytostatic chemotherapy.

European journal of cancer,1990;26 (suppl.1):19-23.

44 - SMYTH J.F., COLEMAN R.E., NICOLSON M., GALLMEIER W.M.,

LEONARD R.C.F., CORNBLEET M.A., ALLAN S.G., UPADHYAYA B.K.,
BRUNTSCH V.

Does dexamethasone enhance control of acute cisplatin induced emesis by ondansetron ?

B.M.J.,1991;303:1423-1426.

45 - SULLIVAN J.R., LEYDEN M.J.

Decreased cisplatin-induced nausea and vomiting with chronic alcohol ingestion.

N. Engl. J. Med.,1983;309(sept.29):796.

46 - TONATO M., ROILA P., COGNETTI R., CORTESI R., FAVILLI B.,

MARANGOLO R., AMODORI F., BELLA P., CELLERINO A., DONATI F.,
BALLATORI P., DEL FAVERO P.

Intérêt de l'association ondansetron /corticoïde dans le traitement des vomissements induits par le cisplatine.

In : Marty,Pappo M. (Eds)

Ondansetron et vomissements induits par la chimiothérapie.

Springer-Verlag,France,Paris,1991:45-53.

47 - TRIOZZI P.L., LASZLO J.

Optimum management of nausea and vomiting in cancer chemotherapy.

Drugs, 1987; 34:136-149.

48 - Dictionnaire VIDAL

Paris : OVP 1994.

49 - WENDLING J.L., CVITKOVIC E., CALS L., RECONDO G., BOUSSEN H.

Utilisation de la méthylprednisolone à haute dose associée au
métoclopramide en tant qu'anti-émétique au cours des
chimiothérapies avec cisplatine.

Sem. Hôp. Paris, 1988; 64(19):1315-1317

ANNEXE : Liste des abréviations

A.D.N.	Acide Désoxyroribonucléique
Ap	Après
Av	Avant
CTZ	Chemoreceptive trigger zone
CV	Centre du vomissement
DCI	Dénomination commune internationale
FS	Faisceau solitaire
H	Heure
5HT	Sérotonine
IM	Intra-musculaire
IV	Intra-veineux
J	Jour
KD	Kilodalton
Kg	Kilogramme
M ²	Mètre carré
MDR	Multidrug resistant
mg	Milligramme
Min	Minute
ml	Millilitre
mm ²	Millimètre carré
MTX	Méthotrexate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Pgp	Glycoprotéine P
VO	Voie orale

Table des Matières

	Pages
<u>PLAN</u>	6
Introduction	11
A. Les facteurs limitants de la chimiothérapie	12
1. Les facteurs liés au malade	12
1.1. Etat général du patient	12
1.2. Conditions de vie	12
2. Facteurs de résistance à la chimiothérapie	13
2.1. La résistance extrinsèque	13
2.1.1. La résistance cinétique	13
2.1.2. La résistance pharmacologique	13
2.1.3. La résistance anatomique ou sectorielle	14
2.2. La résistance intrinsèque	14
2.2.1. Altération du transport membranaire	14
2.2.2. Altération quantitative et/ou qualitative des protéines cibles	16
2.2.3. Altération quantitative et/ou qualitative enzymatique impliquée dans le métabolisme des agents cytotoxiques.	16
2.2.4. Altération quantitative des protéines de détoxification cellulaire.	16
2.2.5. Activation des systèmes de réparases.	17

3. La toxicité de la chimiothérapie	17
3.1. La toxicité aiguë	17
3.2. La toxicité chronique	20
B. La physiologie du vomissement	22
1. Mécanisme d'apparition	22
2. Les structures impliquées	22
2.1. Au niveau central	22
2.2. Au niveau périphérique	23
2.3. Les voies nerveuses.	23
3. Les neuromédiateurs	24
3.1. Au niveau central	24
3.2. Au niveau périphérique	24
4. Schéma général	25
5. Etiologie des vomissements chez les cancéreux.	26
C. Les antiémétiques	27
1. Les neuroleptiques	27
1.1. Mécanisme d'action	27
1.2. Pharmacocinétique	28
1.3. Les effets secondaires	28
1.4. Les contre-indications	30

1.5. Les précautions d'emploi	31
1.6. Les interactions médicamenteuses	32
1.7. Les neuroleptiques utilisés dans la prévention et le traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse.	33
1.7.1. Les phénothiazines	33
a. Structure	33
b. Les formes galéniques	34
1.7.2. Les butyrophénones	34
a. Structure	34
b. Les formes galéniques	34
1.7.3. Les benzamides	37
a. Structure	37
b. Les formes galéniques	37
2. Dompéridone	39
2.1. Mécanisme d'action	39
2.2. Pharmacocinétique	39
2.3. Les effets secondaires	39
2.4. Les contre-indications	39
2.5. Les précautions d'emploi	40
2.6. Les interactions médicamenteuses	40
2.7. Structure	40
2.8. Les formes galéniques	41

3. Les corticoïdes	41
3.1. Mécanisme d'action	41
3.2. Pharmacocinétique	42
3.3. Les effets secondaires	42
3.4. Les contre-indications	44
3.5. Les précautions d'emploi	45
3.6. Les interactions médicamenteuses	45
3.7. Structure	46
3.8. Les formes galéniques	46
4. Tetracosactide retard	48
4.1. Mécanisme d'action	48
4.2. Pharmacocinétique	48
4.3. Les effets secondaires	48
4.4. Contre-indications	49
4.5. Les précautions d'emploi	49
4.6. Les interactions médicamenteuses	49
4.7. Structure	50
4.8. Les formes galéniques	50
5. Les antagonistes de la sérotonine	52
5.1. Mécanisme d'action	52
5.2. Pharmacocinétique	52
5.3. Les effets secondaires	52
5.4. Les contre-indications	53
5.5. Les précautions d'emploi	53

5.6. Les interactions médicamenteuses	53
5.7. Structure	53
5.8. Les formes galéniques	54
6. Les cannabinoïdes	54
7. Les adjuvants des protocoles antiémétiques	56
7.1. Les anti-histaminiques	56
7.2. Les benzodiazépines	56
7.2.1. Mécanisme d'action	56
7.2.2. Pharmacocinétique	57
7.2.3. Les effets secondaires	57
7.2.4. Les contre-indications	57
7.2.5. Les précautions d'emploi	58
7.2.6. Les interactions médicamenteuses	58
7.2.7. Structure	59
7.2.8. Les formes galéniques	60
D. Les protocoles	62
1. Analyse bibliographique	62
a. Métopropramide seul	63
b. Les corticoïdes seuls	64
c. Le métopropramide et associations	64
d. Les antisérotoninergiques	66
e. Les antisérotoninergiques et associations	67

2. Cas cliniques et discussion	69
Suggestion de protocoles antiémétiques intéressants en fonction du facteur économique	73
Conclusion	75
Références bibliographiques	76
Annexe : liste des abbréviations	89



RESUME

Les vomissements représentent l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré au cours des chimiothérapies anticancéreuses. Ils sont redoutés par le patient et peuvent parfois être à l'origine d'une interruption thérapeutique. Heureusement, il existe de nombreuses substances antiémétiques que l'on peut ou non associer.

Les antisérotoninergiques, dernière classe thérapeutique apparue sur le marché, se révèlent les plus efficaces sur les chimiothérapies fortement émétogènes. Cependant, toutes les molécules existantes ont la même efficacité pour le contrôle des vomissements retardés.



Mots clés :

Vomissement
Cancer, chimiothérapie
Antiémétiques
Antisérotoninergiques