

Nausées et vomissements : quel est le traitement antiémétique idéal ?

F. Scotté*

Prescrire le traitement antiémétique idéal à un patient relève d'une méthodologie simple mais complète, qui s'appuie sur une connaissance :

- du risque du patient d'avoir des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) ;
- des mécanismes d'action, des molécules disponibles et des recommandations ;
- de l'évolution de la recherche, afin de faire évoluer les pratiques. L'objectif de cette fiche est de résumer ces différentes approches.

Évaluer le risque émétique

Les recommandations internationales [1-4] proposent une classification du risque émétique des molécules de chimiothérapie. L'essor régulier de molécules anticancéreuses impose une mise à jour régulière de cette classification [2]. Il existe 4 classes :

- les chimiothérapies hautement émétisantes (chef de file : cisplatine), pour lesquelles plus de 90 % des patients risquent de vomir ;
- les chimiothérapies modérément émétisantes (chefs de file : carboplatine, anthracycline, inhibiteurs de la topo-isomérase), pour lesquelles 30 à 90 % des patients risquent de vomir ;
- les chimiothérapies faiblement émétisantes (chefs de file : taxanes), pour lesquelles 10 à 30 % des patients risquent de vomir ;
- les chimiothérapies très faiblement émétisantes (chef de file : vinorelbine injectable), pour lesquelles moins de 10 % des patients risquent de vomir.

En cas d'association d'anticancéreux, le risque lié au protocole dépend du niveau émétisant de la molécule appartenant à la classe la plus élevée (par exemple en cas d'association cisplatine-pémétréxed, l'association est classée hautement émétisante du fait du cisplatine). À ce risque lié au protocole anticancéreux s'ajoute le risque propre au patient, dont les facteurs prédictifs ont été largement étudiés et mis à jour par l'équipe de G. Dranitsaris [5].

La prise en compte de ces 2 classifications permet d'adapter le niveau de protection par une association prophylactique éventuellement majorée [4, 6].

Une application en cours de mise à jour peut permettre de calculer le risque global (www.riskcinv.org).

Une classification du risque lié à la radiothérapie est également disponible selon le champ d'irradiation.

Connaître le niveau de risque permet de se référer aux recommandations et de proposer un choix le plus personnalisé possible.

Mécanismes d'action

On distingue différents types de NVCI :

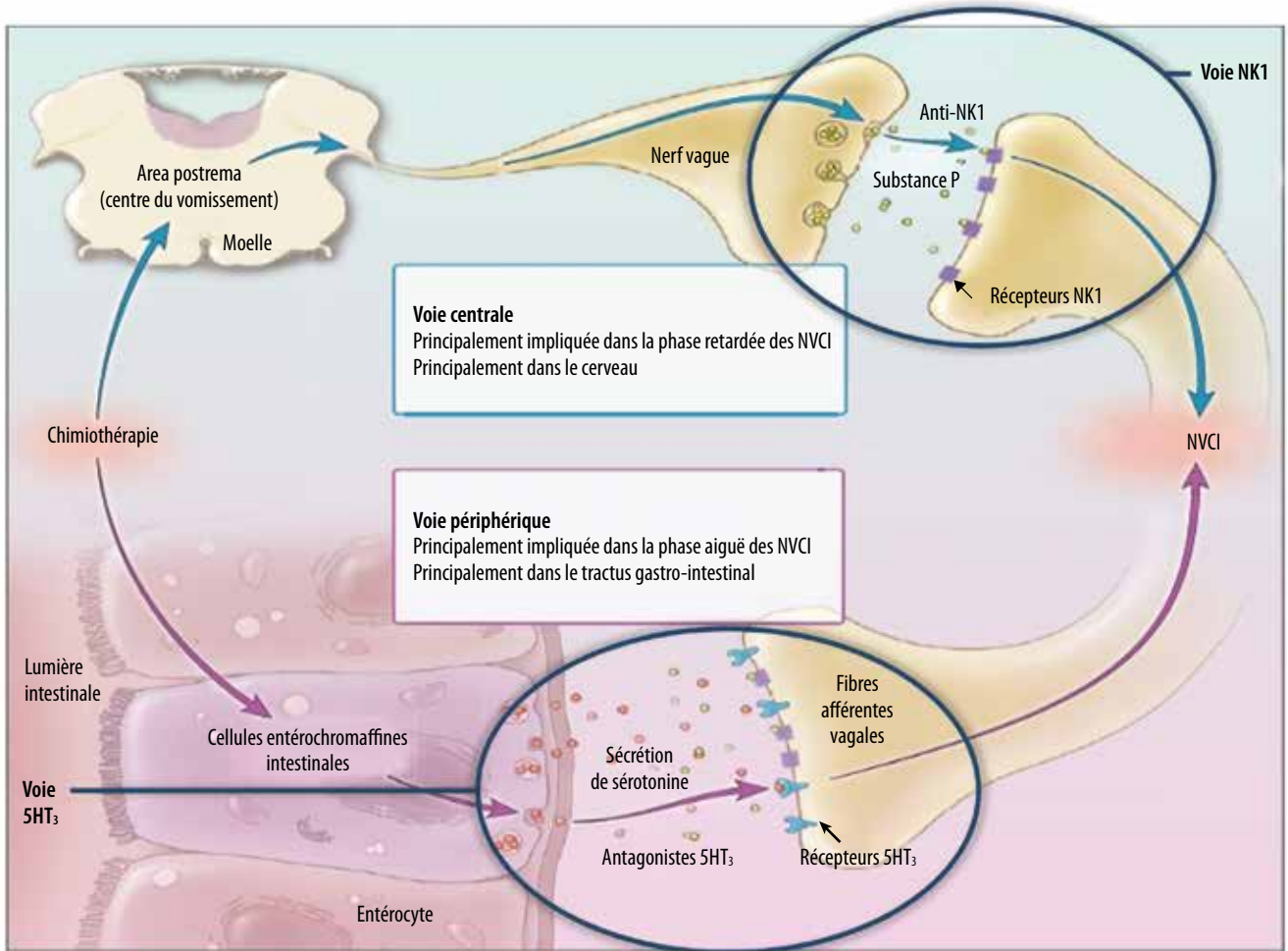
- anticipés, qui surviennent avant l'administration du traitement anticancéreux, dont le mécanisme est avant tout lié à l'anxiété ;
- aigus, qui surviennent dans les 24 premières heures suivant l'administration de l'anticancéreux ;
- retardés, qui surviennent entre le 1^{er} et le 5^e jour post-traitement ;
- très retardés, jusqu'à 7 jours et plus ;
- réfractaires, qui échappent à une prophylaxie initiale bien menée.

La physiopathologie des NVCI s'appuie schématiquement sur l'activation de récepteurs à différents neuromodulateurs centraux et périphériques. La voie centrale correspond à l'*area postrema*, située dans le plancher du 4^e ventricule, appelé également "zone gâchette" (*chemoreceptive trigger zone*). On y trouve des récepteurs à la neurokinine de type 1, appelée également "substance P". La voie périphérique présente différents récepteurs, en particulier : les récepteurs de type 3 à la sérotonine (ou 5-hydroxytryptophane, 5-HTP) et ceux de type 1 aux neurokinines (NK1) et à la cholécystokinine, situés essentiellement au niveau des voies digestives. Un blocage de ces différents récepteurs permet d'enrayer le processus émétique [7]. Une représentation des voies principales des nausées et vomissements (*figure 1, p. 346*) a été proposée par R.M. Navari et al. [8]. Il conviendra de s'assurer avant tout de l'étiologie des NVCI en éliminant les diagnostics différentiels (hypertension intracrânienne, hypercalcémie, œsophagite, subocclusion, etc.).

Produits disponibles

- Les corticoïdes sont historiquement reconnus pour leur action antiémétique, parmi de nombreuses autres actions. La famille des psychotropes, notamment les neuroleptiques développés dans les années 1970, a permis un gain dans la protection des patients, au prix d'effets indésirables, tels que la somnolence ou le syndrome extrapyramidal. L'olanzapine, un antipsychotique, fait l'objet de nombreuses études depuis quelques années et a intégré les recommandations internationales.
- La famille des sétrons bloquent les récepteurs à la sérotonine de type 3. Il en existe de 1^{re} génération (ondansétron) et de 2^e génération, à plus longue demi-vie (palonosétron).
- Les inhibiteurs de neurokinine de type 1, de 1^{re} génération (aprépitant) et de 2^e génération à plus longue demi-vie (nétipitant, rolapitant) agissent au niveau central en inhibant les récepteurs de la substance P.

* Gustave Roussy cancer campus, Villejuif.

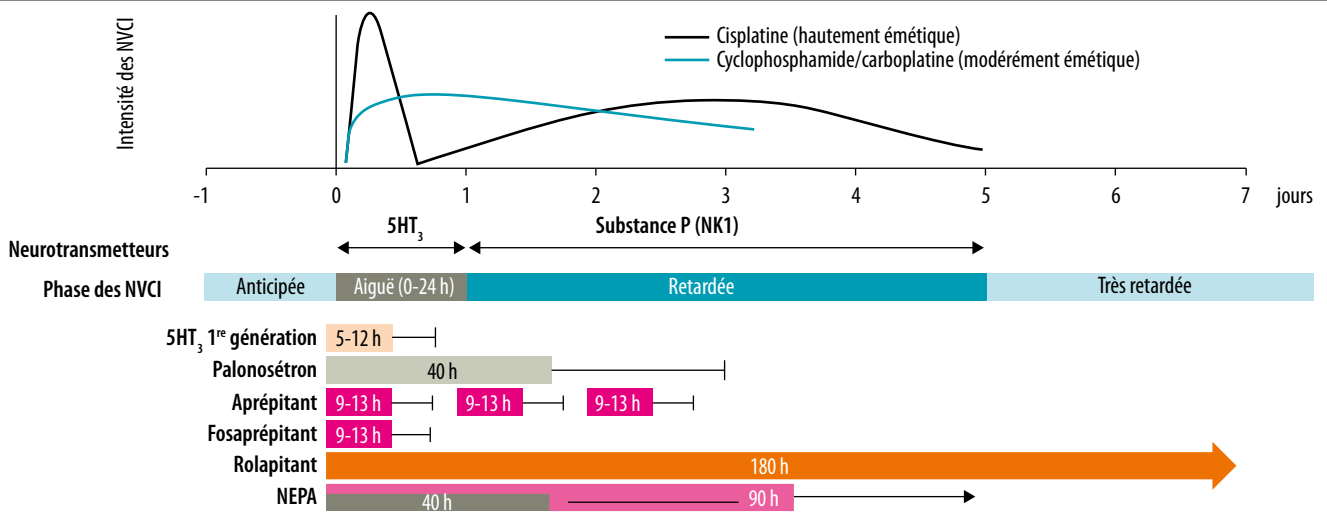


SHT₃ : 5-hydroxytryptamine-3 (sérotonine) ; NK1 : neurokinine de type 1 ; NVCI : nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

Figure 1. Voies de signalisation du processus émétique.

➤ Les anxiolytiques ont pour seule indication reconnue les NVCI anticipés. D'autres molécules ont été ou sont en cours d'évaluation, mais, à ce jour, il n'existe pas de niveau de preuve qui permette leur recommandation en prophylaxie initiale (ginseng, cannabis médical, etc.).

La figure 2 représente le lien entre demi-vies des antiémétiques et les récepteurs des neurotransmetteurs bloqués en fonction des molécules [9]. Il faut également penser aux interactions pour une meilleure sécurité et adaptation du traitement.



SHT₃ : 5-hydroxytryptamine-3 ; NK1 : neurokinine de type 1 ; NVCI : nausées et vomissements chimio-induits.

Figure 2. Différentes phases émétiques : lien entre neurotransmetteurs et demi-vies des antiémétiques.

Recommandations

Le **tableau** résume les différentes associations prophylactiques antiémétiques en fonction du niveau de risque émétisant. Nous avons fait le choix des référentiels de l'Association francophone des soins oncologiques de support (www.afsos.org).

Groupe à risque	Antiémétiques à J1	Antiémétiques de J2 à J4
HEC	Sétron + corticoïde + inhibiteur de NK1	Corticoïdes seuls ou (si aprépitant 125 mg en aigu) corticoïdes + aprépitant 80 mg à J2 et J3
MEC	Sétron + corticoïde + inhibiteur de NK1	
Faiblement	Sétron OU corticoïde OU antagoniste des récepteurs à la dopamine	
Minimal	Pas de prophylaxie en routine	

HEC : chimiothérapie hautement émétisante ; MEC : chimiothérapie modérément émétisante ; NK1 : neurokinine de type 1.

Tableau. Prophylaxies antiémétiques (d'après les référentiels AFSOS, 2018).

Suivre l'évolution de la recherche

La question des nausées, symptôme subjectif difficile à évaluer et mal appréhendé par les patients, représente aujourd'hui l'enjeu des recherches dans le domaine des antiémétiques. L'épargne en corticoïdes fait l'objet de nombreuses communications ou publications, notamment au travers d'études de non-infériorité, dans l'objectif de limiter leurs effets indésirables à court ou à long terme (tel que le syndrome métabolique) [10, 11]. Les NVCI réfractaires nécessitent de s'assurer de la bonne observance et d'une prophylaxie initiale et sont l'objet de recherches, notamment avec les pratiques complémentaires non médicamenteuses. ■

F. Scotté déclare avoir des liens d'intérêts avec Tesaro, Helsinn, Vifor, MSD, Roche, Amgen, Pierre Fabre Oncologie, Pfizer, LEO Pharma, Mylan, Tilray et Mundipharma.

Références

- Hesketh PJ et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2782-97.
- Roila F 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;27(suppl 5):v119-v133.
- National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- AFSOS. Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits. 2017. <https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2018/02/NVCI-MAJ-J2R-DECEMBRE-2017-VF.pdf>
- Dranitsaris G, Clemons M. Risk prediction models for chemotherapy-induced nausea and vomiting: almost ready for prime time? *Support Care Cancer* 2014;22(4):863-4.
- Scotté F. Identifying predictive factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a novel approach. *Ann Oncol* 2017;28(6):1165-67.
- Durand JP et al. [Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting]. *Bull Cancer* 2009;96(10):951-60.
- Navari RM. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374(14):1356-67.
- Lorusso V. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting by risk profile: role of nétupitant/palonosetron. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:917-25.
- Janowitz T et al. Reconsidering dexamethasone for antiemesis when combining chemotherapy and immunotherapy. *Oncologist* 2021;26(4):269-73.
- Celio L et al. Dexamethasone-sparing regimens with oral nétupitant and palonosetron for the prevention of emesis caused by high-dose cisplatin: a randomized noninferiority study. *Oncologist* 2021;26(10):e1854-e1861.