

FORMATION CONTINUE

Revue de littérature

Nausées en soins palliatifs

Souvent méconnus, les nausées et vomissements sont fréquemment présents en soins palliatifs avec une prévalence jusqu'à 70%. Elles peuvent être en lien avec un traitement oncologique (chimio- ou radiothérapie), causées par des médicaments, mais sont le plus souvent multifactorielles. Leur impact est multiple et engendre le plus souvent une perte d'appétit, une détresse psychologique, voire même une diminution de la qualité de vie. Malgré leur fréquence, la prise en charge de la nausée en soins palliatifs est peu explorée. Cet article résume les preuves médicales et propose une approche thérapeutique.

Les nausées et vomissements (n/v) en soins palliatifs sont des symptômes fréquemment rencontrés, mais peu recherchés. Chez des patients avec une maladie oncologique, on rapporte une prévalence jusqu'à 70% (1). Chez les insuffisants cardiaques, rénaux ou pulmonaires on retrouve des n/v chez 50% des patients (2).

Certaines causes spécifiques, telles que les traitements oncologiques (chimio- ou radiothérapie, chirurgie) ou le traitement par opiacés (opioid induced nausea and vomiting – OINV), une atteinte gastro-intestinale, des troubles métaboliques (p.ex hyponatrémie, hypercalcémie etc.) ou une atteinte intracérébrale (métastases, hypertension intra-crânienne) peuvent être retrouvées et traitées, mais la plupart du temps aucune cause ou au contraire une origine multifactorielle est rencontrée chez ces patients (3).

On préconise deux approches thérapeutiques: mécanistique ou empirique. Dans l'approche mécanistique on vise le (ou les) récepteur(s) que l'on estime responsable dans la physiopathologie des nausées (fig. 1). L'approche empirique laisse le médecin choisir un anti-émétique selon sa préférence.

Les études basées sur les preuves qui concernent les anti-émétiques utilisés en soins palliatifs sont pour la plupart issues d'études randomisées contrôlées effectuées chez des patients avec n/v induits par chimiothérapie. Or, le mécanisme et les causes ne sont pas forcément les mêmes chez les patients en situation palliative.

Ci-dessous sont énumérés les anti-émétiques les plus fréquemment appliqués en soins palliatifs en détaillant les preuves qui encouragent leur utilisation.

Métoclopramide

Le métoclopramide est un antagoniste dopaminergique. A haute dose, il inhibe aussi les récepteurs sérotoninergiques

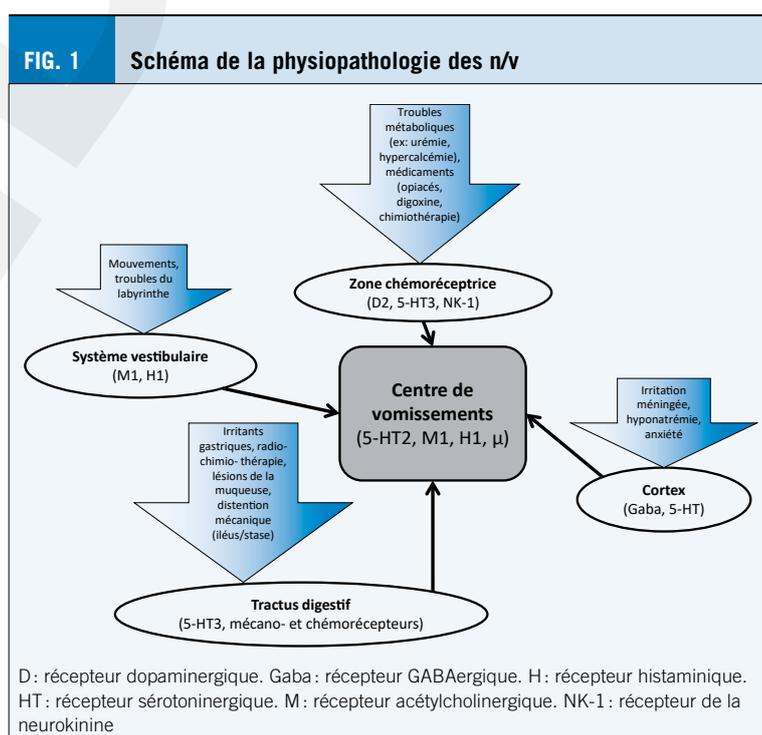


Dr Petra Vayne-Bossert
Genève



Pr Sophie Pautex
Genève

5-HT₃ (4). La motilité intestinale est également favorisée par le métoclopramide via des récepteurs acétylcholinergiques. Cette molécule a été étudiée dans diverses populations, mais que très peu dans des situations palliatives.



TAB. 1 Propositions thérapeutiques des n/v en soins palliatifs	
	Substances
En première intention	<ul style="list-style-type: none"> • Métoclopramide 3 x 10–20 mg/24 h PO OU • Halopéridol 3 x 0.25–1.5 mg/24 h PO Si pas suffisant : rajouter ondansétron 4–32 mg/24 h PO
En seconde intention	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapine 1.25–5 mg/24 h PO OU • Lévomépromazine 6.25–25 mg/24 h PO Evaluer l'utilité d'approches complémentaires

Une étude randomisée de métoclopramide retard 2 x 40 mg/24 h contre placebo a trouvé une diminution statistiquement significative de tous les symptômes gastro-intestinaux chez des patients avec un cancer avancé en faveur de l'intervention (5).

Une comparaison entre une dose unique d'ondansétron 24 mg, de métoclopramide 3 x 10 mg/24 h et de placebo n'a pas démontré une supériorité d'un médicament par rapport à l'autre chez des patients oncologiques avec OINV (6). Une revue systématique a comparé l'efficacité du métoclopramide en tant que traitement prophylactique par rapport au placebo lors de l'injection de morphine aux urgences ; les résultats étaient négatifs (7). Toutefois, il est important à mentionner que globalement, l'incidence des vomissements (même chez le groupe placebo) après une injection de morphine IV est très faible (8).

Ces résultats contradictoires en termes d'efficacité du métoclopramide peuvent éventuellement s'expliquer à travers des doses variables dans les études, avec des doses uniques faibles (10 mg) plutôt inefficaces et des doses plus importantes (au moins 20 mg) donnant des résultats positifs. Cette réponse dose-dépendante a d'ailleurs déjà été démontrée dans d'autres situations (9, 10).

Halopéridol

L'halopéridol est la molécule la plus étudiée pour des n/v en soins palliatifs. Il s'agit d'un antagoniste dopaminergique avec une forte affinité pour les récepteurs D2. Les résultats d'une revue systématique Cochrane sont par contre décevants car une seule étude randomisée contrôlée était incluse comparant du gel d'un mélange de halopéridol, de diphenhydramine et de lorazépam (appliqué sur le poignet) contre un placebo, ne démontrant pas de différence par rapport aux nausées (11). En revanche, les auteurs soulignent que deux autres études randomisées contrôlées en cours pourraient modifier ces données.

Une étude prospective non-contrôlée incluant des patients en soins palliatifs avec des nausées consécutives (>= 4/10 sur échelle numérique) montre que 74% ont eu une réponse complète à J5 (nausées=0/10) (12). Une étude prospective récente évaluant l'efficacité et le profil des effets secondaires de l'halopéridol a inclus 150 patients. Après 48h, 76% des patients n'avaient plus de nausées et à 7 jours de traitement des effets secondaires mineurs (sécheresse buccale, somnolence, constipation) sont survenus chez 26% (3, 13).

Dropéridol

Il s'agit aussi d'un antagoniste dopaminergique (seulement disponible par voie IV) mais avec une action plus rapide et une demi-vie plus courte que l'halopéridol, d'où son utilisation fréquente et démontrée efficace contre les n/v en post-opératoire (14). Le dro-

péridol est également utilisé en prévention des n/v en lien avec une administration intrathécale d'opioïdes (15). Toutefois, selon une revue Cochrane récente, il n'y a pas d'études avec cette molécule en situation palliative (16).

Ondansétron

Il fait partie des antagonistes 5-hydroxytryptamine (5-HT3). Ce médicament a révolutionné la prise en charge des n/v induites par chimiothérapie (17). Entre temps, les 5-HT3 sont utilisés pour des n/v post-opératoires et en cas de radiothérapie.

Une étude randomisée contrôlée comparant des combinaisons variées entre tropisetron (5-HT3 antagoniste), métoclopramide (dopamine antagoniste) et chlorpromazine (dopamine antagoniste) a démontré une légère supériorité du tropisetron (18, 19).

Olanzapine

Ce neuroleptique atypique a gagné du terrain ces dernières années en tant qu'anti-émétique en cas de n/v induits par chimiothérapie (17, 20). En effet, cette molécule agit au niveau central sur de nombreux récepteurs impliqués dans la nausée (dopaminergique D1, D2, D3, D4, sérotoninergique 5-HT2c, 5-HT3, histaminique H1 et muscarinique M1, M2, M3, M4) et pourrait donc aussi être une molécule intéressante en soins palliatifs en présence de n/v d'origine multifactorielle. Toutefois, les données sont peu concluantes avec quelques séries de cas qui commencent à émerger avec des résultats prometteurs sous réserve que l'olanzapine n'a été utilisée qu'en cas de n/v réfractaires à tous les traitements standards (métoclopramide, halopéridol, ondansétron) (21–24).

Lévomépromazine

Une revue systématique Cochrane a été effectuée sur la lévomépromazine pour des nausées en soins palliatifs, mais n'a pas trouvé d'études randomisées contrôlées (25). Une autre revue systématique incluant également des séries de cas et des études prospectives a conclu que la lévomépromazine peut être efficace comme traitement de première ligne en cas de nausées sans véritable cause sous-jacente trouvée et comme traitement de seconde ligne en cas de n/v réfractaires (26).

NK-1 Antagoniste

Il s'agit d'un antagoniste du récepteur de la neurokinine 1 (NK-1) qui a comme ligand naturel la substance P. La substance P est hautement émétisante et le mécanisme d'action des antagonistes NK-1 s'explique donc par le blocage de leur récepteur. Les plus connues sont l'aprepitant et le rolapitant. Ces molécules sont principalement utilisées contre les n/v induites par chimiothérapies et en post-opératoire (27). Les études en soins palliatifs se résument en quelques rares séries de cas présentant cette molécule comme possible ressource de dernier recours après échec des autres traitements (28, 29).

Corticostéroïdes

Les corticoïdes ont démontré leur efficacité comme adjuvants à d'autres anti-émétiques lors des n/v induits par chimiothérapie ou en postopératoire (30). Pour des patients en soins palliatifs, une récente revue systématique Cochrane a inclus trois études randomisées contrôlées qui montrent une tendance à la diminution des n/v sans pour autant être statistiquement significative (31).

Le cannabis

La plante du cannabis contient plus que 100 composants. Les récepteurs endo-cannabinoïdes sont répartis partout dans le système nerveux central et périphérique entre autre aussi au niveau du centre de vomissements (32). Une revue systématique Cochrane a en effet trouvé 23 études randomisées contrôlées utilisant le cannabis comme anti-émétique chez des patients souffrant de n/v induits par chimiothérapie. La méta-analyse montre une amélioration des n/v par rapport au placebo, mais au prix d'importants effets secondaires (sédation, dysphorie, vertiges, « feeling high »). Toutes les études étaient de mauvaise qualité avec peu de participants. En plus, elles avaient été publiées entre 1975 et 1991, donc avant l'apparition d'anti-émétiques puissants (33). Une seule étude prospective incluant 112 patients en soins palliatifs a analysé l'efficacité du nabilone comme adjuvant aux traitements standards en comparant l'intensité des symptômes (Edmonton Symptom Assessment Method) avec des patients sans cannabis. Le nabilone a permis de diminuer les douleurs, les nausées, l'anxiété et le mal-être général (34).

En conclusion

Malgré la prescription au quotidien des traitements anti-émétiques en soins palliatifs, les preuves justifiant le choix de la molécule dans ce cadre restent très limitées et sont surtout basées sur les résultats de grandes études randomisées contrôlées incluant des patients avec des nausées, vomissements induits par des chimio- et/ou radiothérapies ou en post-opératoire. Une proposition d'approche thérapeutique est résumée dans le tableau 1. Comme traitement

Message à retenir

- ◆ L'évidence du choix des différentes molécules anti-émétiques reste toujours très limitée.
- ◆ Le métoclopramide et l'halopéridol sont les traitements de première intention les plus étudiés
- ◆ Les approches complémentaires peuvent s'avérer utile en cas de n/v difficiles à gérer

de première intention le métoclopramide et l'halopéridol s'avèrent les plus étudiés avec l'ajout d'un antagoniste sérotoninergique au besoin. Des approches complémentaires ne sont pas à négliger et peuvent, même sans preuve scientifique, être utile dans des situations difficilement contrôlables.

Dr Petra Vayne-Bossert¹

Pr Sophie Pautex²

Hôpitaux Universitaires de Genève

¹ Dépt de Réadaptation et de Médecine Palliative

Hôpital de Bellerive, 11, chemin de la Savonnière, 1245 Collonge-Bellerive
Petra.vayne-bossert@hcuge.ch

² Dépt de Médecine Communautaire, de Premier Recours et des Urgences
Avenue Cardinal-Mermillod 36, 1227 Carouge
Sophie.Pautex@hcuge.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêt en relation avec cet article.

Références:

1. Teunissen SC et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Management* 2007;34(1):94-104
2. Solano JP et al. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Management* 2006;31(1):58-69
3. Fainsinger R et al. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J Palliative care* 1991;7(1):5-11
4. Mehendale SR, Yuan CS. Opioid-induced gastrointestinal dysfunction. *Dig Dis* 2006;24(1-2):105-12
5. Bruera E et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 2000;19(6):427-35
6. Hardy J et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2002;10(3):231-6
7. Simpson PM et al. Review article: Prophylactic metoclopramide for patients receiving intravenous morphine in the emergency setting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Emergency medicine Australasia* : EMA 2011;23(4):452-7
8. Paoloni R, Talbot-Stern J. Low incidence of nausea and vomiting with intravenous opiate analgesia in the ED. *Am J Emerg Med* 2002;20(7):604-8
9. Wallenborn J et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2006;333(7563):324
10. Quaynor H, Raeder JC. Incidence and severity of postoperative nausea and vomiting are similar after metoclopramide 20 mg and ondansetron 8 mg given by the end of laparoscopic cholecystectomies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(1):109-13
11. Murray-Brown F, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(11):CD006271
12. Hardy JR et al. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Management* 2010;40(1):111-6
13. Cray JW et al. An investigation of telephone use among cochlear implant recipients. *Am J Audiol* 2004;13(2):200-12
14. Kreisler NS et al. Small-dose droperidol effectively reduces nausea in a general surgical adult patient population. *Anesthesia Analgesia* 2000;91(5):1256-61
15. Tramer MR, Walder B. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesthesia Analgesia* 1999;88(6):1354-61
16. Storrar J et al. Droperidol for treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014(11):CD006938
17. Billio A et al. WITHDRAWN: Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013(12):CD006272
18. Mystakidou K et al. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer* 1998;83(6):1214-23
19. Mystakidou K et al. Tropisetron versus Metoclopramide in the Control of Emesis in Far-Advanced Cancer. *Oncologist* 1997;2(5):319-23
20. Chelkeba L et al. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. *Pharm Pract (Granada)* 2017;15(1):877
21. Passik SD et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Management* 2002;23(6):526-32
22. Jackson WC, Tavernier L. Olanzapine for intractable nausea in palliative care patients. *J Palliative Medicine* 2003;6(2):251-5
23. Srivastava M et al. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 2003;25(6):578-82
24. MacKintosh D. Olanzapine in the Management of Difficult to Control Nausea and Vomiting in a Palliative Care Population: A Case Series. *J Palliative Medicine* 2016;19(1):87-90
25. Cox L et al. Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(11):CD009420
26. Dietz I et al. Evidence for the use of Levomepromazine for symptom control in the palliative care setting: a systematic review. *BMC Palliat Care* 2013;12:2
27. Curran MP, Robinson DM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 2009;69(13):1853-78
28. Lowery L et al. The use of aprepitant in a case of refractory nausea and vomiting. *Palliat Med* 2014;28(7):990-1
29. Gralla RJ. Palliative care: Aprepitant and control of emesis induced by 5-day chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(11):614-6
30. Roila F et al. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in C. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: re-

sults of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol / ESMO 2006;17(1):20-8

31. Vayne-Bossert P et al. Corticosteroids for adult patients with advanced cancer who have nausea and vomiting (not related to chemotherapy, radiotherapy, or surgery). The Cochrane database of systematic reviews 2017;7:CD012002
32. Pertwee RG. Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists. Curr Med Chem 2010;17(14):1360-81
33. Smith LA et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. The Cochrane database of systematic reviews 2015(11):CD009464
34. Maida V et al. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. J Supportive Oncol 2008;6(3):119-24