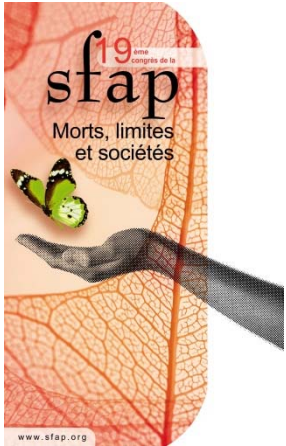


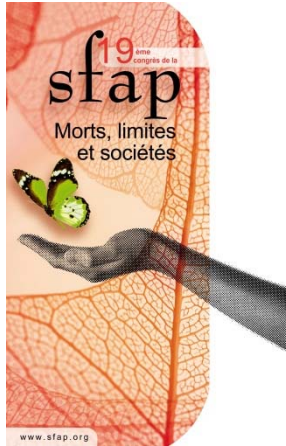
Physiopathologie des nausées/vomissements - traitements pharmacologiques

***Dr Vincent Gamblin
Unité de soins palliatifs
Centre Oscar Lambret
Lille***



Plan

- *Nausées/vomissements en médecine palliative : 3 angles*
 - *Neuroanatomique*
 - *Pharmacologique*
 - *Etiopathogénique*
- *I - Centre du vomissement et afférences*
- *II - Médicaments utilisés*
- *III - Etiologies courantes : physiopathologie et traitements*



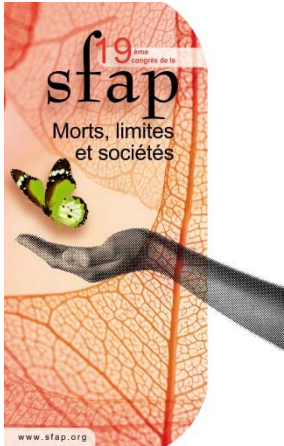
Centre du vomissement et afférences

- Centre du vomissement

- Localisé dans le bulbe le long de la partie ventrale du tractus solitaire
- Excitation vagale → vomissements = atonie gastrique, retropéristaltisme, contraction muscles thoraciques et abdominaux (diaphragme +++)
- Neurotransmetteurs : acétylcholine, histamine, sérotonine (R 5HT₂)

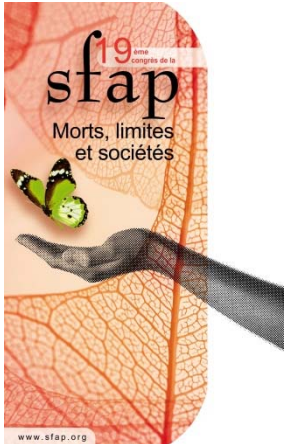
- 4 voies afférentes

- Zone gâchette chémoréceptrice CTZ
- Système nerveux central
- Système vestibulaire
- Voies périphériques : tractus digestif, oto-rhinopharynx, arbre bronchique, tractus génito-urinaire



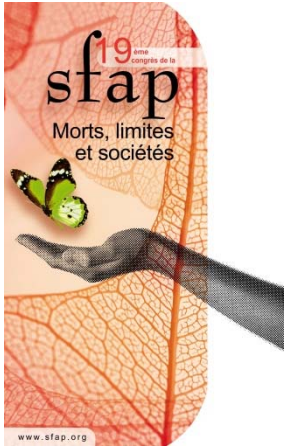
Quatre voies afférentes

- **1 - Zone gâchette chémoréceptrice** : CTZ (chemoreceptor trigger-zone)
- Située dans l'area postrema sous le plancher du V4, dans le tronc cérébral
- En dehors de la barrière hémato-encéphalique : exposée au sang et au LCR
- Afférences :
 - Projection des noyaux vestibulaires
 - Nerfs vagues et splanchniques
- **Stimuli** :
 - Médicaments (opioïdes, AINS, antibiotiques, chimiothérapie, antidépresseurs, digoxine...)
 - Troubles métaboliques (hypercalcémie, hyponatrémie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique...)
 - Toxines bactériennes
 - Radiothérapie
- **Neurotransmetteurs** : dopamine, sérotonine (R 5HT₃), substance P (R NK1)



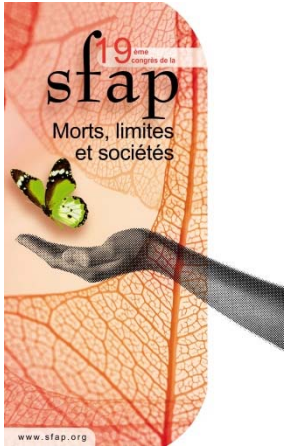
Quatre voies afférentes

- 2 – SNC : Cortex cérébral, système limbique, diencephale, méninges
 - Stimuli :
 - Réponse conditionnée (chimiothérapie), émotions (peur/anxiété), douleur
 - Afférences sensorielles (vue, odorat, goût)
 - Hypertension intra-crânienne
 - Tumeurs/métastases cérébrales
 - Atteinte méningée
 - Neurotransmetteurs : Absence de récepteur spécifique
- 3 - Système vestibulaire
 - Stimuli :
 - Mal des transports, mouvements, stimulation visuelle
 - Pathologies du système vestibulaire (maladie de Ménière)
 - Infections, tumeurs, opioïdes
 - Neurotransmetteurs : acétylcholine, histamine



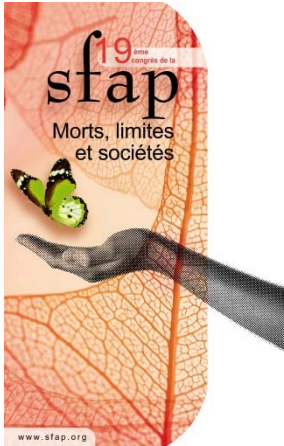
Quatre voies afférentes

- **4 - Voies périphériques**
- Tractus gastro-intestinal : mécanorécepteurs et chimiorécepteurs, récepteurs 5HT₃
- Séreuses et viscères (tête et cou, thorax, abdomen, pelvis) : mécanorécepteurs
- Afférences transmises par nerfs vagues, splanchniques, glosso-pharyngiens, système sympathique
- **Stimuli**:
 - Etirement mécanique : stase gastrique, gastroparésie, constipation, occlusion intestinale, distension génito-urinaire ou biliaire...
 - Lésions de la muqueuse GI (métastases, candidose, RGO...)
 - Chimiothérapie, radiothérapie abdomino-pelvienne (libération sérotonine)
 - Inflammation péritonéale, toxines bactériennes
 - Toux, encombrement trachéo-bronchique
 - Pathologies médiastinales, ORL
- **Neurotransmetteurs** : sérotonine, dopamine



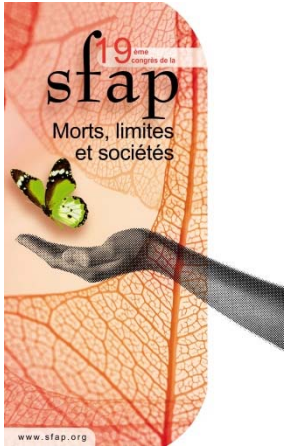
Médicaments utilisés

- **Agissant sur le tractus gastro-intestinal et la zone gâchette chémoréceptrice : antagonistes dopaminergiques, agents prokinétiques**
- Indications : stase gastrique, gastroparésie, dysautonomie neuro-végétative, iléus paralytique ou obstructif partiel...
- Péristaltisme TGI inhibé par la dopamine
- **Metoclopramide (Priméran*)** : famille des benzamides substitués
 - Antagoniste D₂ : TGI +++ (et CTZ)
 - Agoniste 5HT₄ TGI : sécrétion acétylcholine → inversion de la gastroparésie et retour à la normale du péristaltisme dans la partie supérieure du TGI
 - Antagoniste 5HT₃ TGI et CTZ à forte dose mais effets extrapyramidaux limitent leur utilisation → intérêt antagonistes spécifiques
 - CI si occlusion complète
- **Dompéridone (Motilium*)** : famille des butyrophénones
 - Antagoniste D₂ TGI et CTZ - Moins d'effets extrapyramidaux et de somnolence
- **Alizapride (Plitican*)** : famille des benzamides substitués - moins d'effets extrapyramidaux



Médicaments utilisés

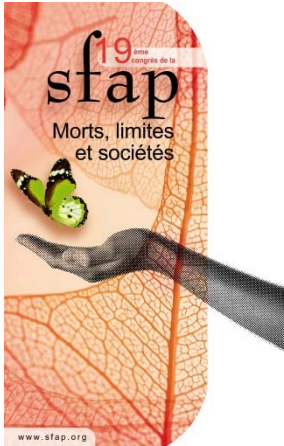
- **Agissant sur la zone gâchette chémoréceptrice : antagonistes dopaminergiques**
- Indications « chimiques » : médicaments (chimiothérapie, opioïdes), troubles métaboliques, toxines (septicémie, iléus)
- **Halopéridol (Haldol*)** : famille des **butyrophénones**
 - Antagoniste D₂ CTZ : le plus puissant (> metoclopramide) et spécifique
 - AMM vomissements post RT
 - Moins d'effets secondaires que les phénotiazines, peu sédatif
- Famille des **phénotiazines** : Antagonistes D₂ les moins puissants, CTZ et TGI, activités antagonistes variées sur d'autres récepteurs (anticholinergiques, antihistaminiques)
 - **Chlorpromazine (Largactil*)** : hypotension, sédation (antagoniste R α₁ adrénergique)
 - **Diphenhydramine (Nautamine*)** : sécheresse bouche, sédation (anticholinergique)
 - **Lévomépromazine (Nozinan*)** : bloque large spectre de récepteurs à fortes doses, plus puissant que l'Haldol mais sédation +++ et hypotension. Activité anti 5HT₂ (CV)
 - **Metopimazine (Vogalène*)** : activité antidopaminergique et anti H₁



Médicaments utilisés

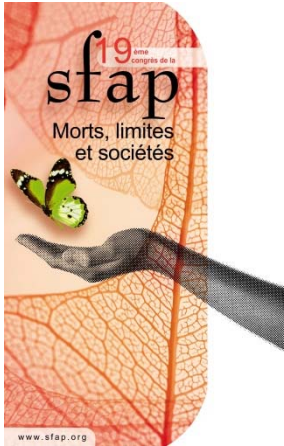
- Agissant sur la zone gâchette chémoréceptrice : antagonistes dopaminergiques

	Antagoniste D ₂	Antagoniste H ₁	Antagoniste muscarinique	Antagoniste 5HT ₂
Chlorpromazine	++	++	+	0
Levomepromazine	++	+++	++	+++
Olanzapine	++	++	+	++



Médicaments utilisés

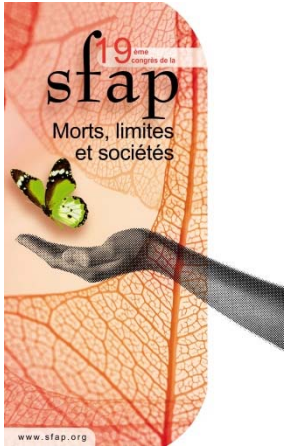
- **Agissant sur la zone gâchette chémoréceptrice et le tractus gastro-intestinal : antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT₃**
- Indications : chimio/radiothérapie (AMM), 2nde intention dans nausées « chimiques » ou syndrome occlusif réfractaires aux antidopaminergiques
- Bloquent l'activité vagale afférente – potentialisation par les corticoïdes
- Peu testés chez les patients en phase cancéreuse avancée
- Aucun effet sur
 - Récepteurs dopaminergiques (pas de réaction extra-pyramidale)
 - Récepteurs muscariniques (pas d'effet anticholinergique)
 - Récepteurs histaminiques (pas de sédation)
- Effet secondaire : constipation +++
- **Granisétron (Kytril*)** : le plus spécifique et puissant
- **Ondansétron (Zophren*)**
- **Tropisétron (Navoban*)**



Médicaments utilisés

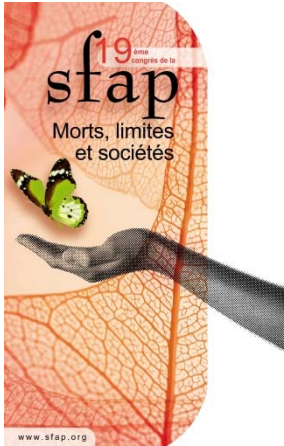
- **Agissant sur l'appareil vestibulaire et le centre du vomissement : antihistaminiques**
- Indications (origine centrale ou labyrinthique) : HTIC, RT cérébrale, mouvements, nausées réfractaires par blocage du CV
- Antihistaminiques +++ mais aussi anticholinergiques
- Utilisation restreinte : sédation et effets anticholinergiques

- **Cyclizine** : non disponible en France
- **Hydroxyzine (Atarax*)** : AMM urticaire, anxiété, insomnie, prémédication avant AG
- **Prométhazine (Phénergan*)** : AMM allergies (urticaire, rhinite, conjonctivite), insomnies
- **Diphenhydramine (Nautamine*)** : AMM mal des transports



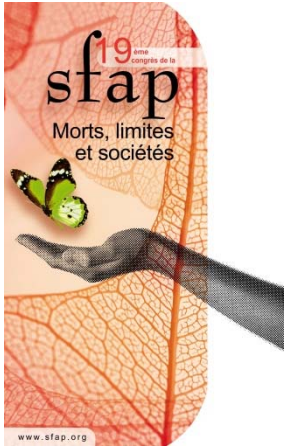
Médicaments utilisés

- **Agissant sur le centre du vomissement et l'appareil vestibulaire : anticholinergiques**
- Indications (origine centrale ou labyrinthique) : HTIC, RT cérébrale, mouvements, nausées réfractaires par blocage du CV
- CI : celles des atropiniques
- Ne pas associer anticholinergiques (↓ vidange gastrique) et prokinétiques
- ***Butylbromure de scopolamine (Scoburen*)***
 - Traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique, effet digestif plus spécifique que la Scopolamine
 - Antiémétique (système vestibulaire), antispasmodique, antisécrétoire
 - AMM : syndrome occlusif en soins palliatifs
- ***Bromhydrate d'hyoscine (Scopolamine*)***
 - Antiémétique, antispasmodique, antisécrétoire
 - Effets indésirables centraux : non recommandée dans le syndrome occlusif



Médicaments utilisés

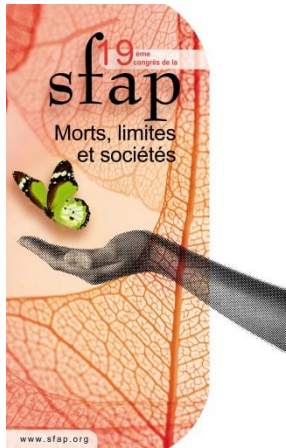
- **Corticoides**
 - Mécanismes d'action anti-émétique imprécis : ↓ perméabilité hémato-encéphalique, ↓ GABA inhibiteur des neurones antiémétiques, ↓ leu-enképhaline dans le tronc cérébral, action anti-inflammatoire au niveau des masses tumorales
 - Indications : HTIC , en association avec antidopaminergique ou anti-5HT dans les CT émétisantes ou lors de nausées/vomissements réfractaires d'origine digestive, inconnue ou multiple
- **Benzodiazépines**
 - Associés aux autres antiémétiques
 - Utiles en présence d'anxiété ou de phénomènes anticipatoires
- **Analogues de synthèse de la somatostatine**
 - Indication : occlusion intestinale maligne non résécable
 - Action inhibitrice sur la mobilité gastro-intestinale et les sécrétions endocrines et exocrines, ↑ réabsorption d'eau et d'électrolytes
 - ***Octréotide (Sandostatine*), lanréotide (Somatuline*)***



Etiologies courantes : physiopathologie et traitements

Opioides

- *Mécanismes*
 - Stimulation CTZ
 - Constipation
 - Gastroparésie
 - Stimulation labyrinthique
- *Médicaments et récepteurs visés*
 - Modulateurs de la motilité gastro-intestinale (D_2 , $5HT_3$, $5HT_4$)
 - Antagonistes D_2
 - Antihistaminiques
 - Anticholinergiques
- *Spécialités* : métoclopramide, halopéridol, chlorpromazine



Etiologies courantes : physiopathologie et traitements

Chimiothérapie

- *Mécanismes*

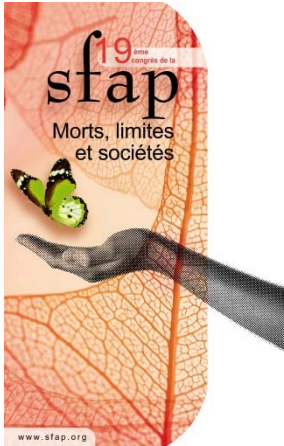
- Stimulation CTZ
- Altération des muqueuses gastro-intestinales (libération sérotonine)
- Anxiété

- *Médicaments et récepteurs visés*

- Antagonistes 5HT₃
- Modulateurs de la motilité gastro-intestinale (D₂, 5HT₃, 5HT₄)
- Antagonistes D₂
- Corticostéroïdes
- Antagonistes R NK₁

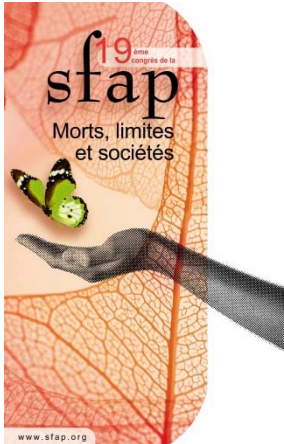
- *Spécialités*

- Ondansétron, granisétron
- Aprepitant (Emend*)
- Corticoïdes



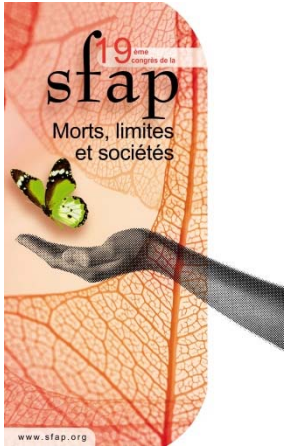
Etiologies courantes : physiopathologie et traitements

- **Radiothérapie**
 - **Mécanismes** :
 - Stimulation des voies périphériques via la libération de 5HT₃ par les cellules entérochromaffines du TGI
 - **Médicaments et récepteurs visés** : Antagonistes 5HT₃
 - **Spécialités** : Ondansétron, granisétron
- **Causes médicamenteuses et métaboliques**
 - **Mécanismes** : Stimulation CTZ
 - **Médicaments et récepteurs visés** : Antagonistes D₂
 - **Spécialités** : Halopéridol, chlorpromazine



Etiologies courantes : physiopathologie et traitements

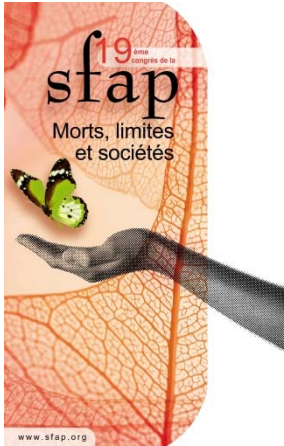
- **Néoplasie gastrique ou abdominale, stase gastrique, irritation gastrique, distension hépatique, métastases hépatiques, constipation, carcinose péritonéale, distension des voies biliaires, douleur viscérale, RT abdomino-pelvienne**
 - **Mécanismes** :
 - Stimulation des voies périphériques → chémorécepteurs et mécanorécepteurs du TGI
 - **Médicaments et récepteurs visés**
 - Modulateurs de la motilité gastro-intestinale (D_2 , $5HT_3$, $5HT_4$)
 - **Spécialités** : Métoclopramide, halopéridol, chlorpromazine
 - **Occlusion intestinale maligne**
 - Stimulation des voies périphériques
 - Stimulation CTZ
 - Médiateurs inflammatoires
 - Toxines bactériennes



Etiologies courantes : physiopathologie et traitements

- *HTIC, tumeur ou métastase cérébrale, méningite carcinomateuse*
 - *Mécanismes* : Activation des mécanorécepteurs méningés
 - *Médicaments et récepteurs visés* : corticoïdes

- *Nausées et vomissements associés au mouvement*
 - *Mécanismes* : Stimulation par le nerf vestibulocochléaire
 - *Médicaments et récepteurs visés* : antihistaminiques, anticholinergiques
 - *Spécialités* : cyclizine, butylbromure de scopolamine



Conclusion

- Privilégier un modèle thérapeutique basé sur les mécanismes :
 - Causes
 - Sites impliqués
 - Récepteurs et neurotransmetteurs présents
- Traiter simultanément les causes sous-jacentes
- Antagonistes dopaminergiques (halopéridol) : souvent traitement de 1^{er} choix
- S'assurer de l'administration correcte du traitement avant tout changement : voie, posologie, administration systématique
- Situation réfractaire : ajout d'un second agent préférable à la substitution (nausées/vomissements multifactoriels)
- Si nécessaire : antiémétiques à large spectre (lévomépromazine, olanzapine)
- Tenir compte des effets indésirables et interactions
- Recours exceptionnel à la SNG, de façon transitoire le plus souvent
- Mesures non pharmacologiques