

ACTUALITÉS DANS LES TRAITEMENTS ANTIÉMÉTIQUES

Pierre Diemunsch, Olivier Collange, Eric Noll

Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale, CHU de Haute-pierre, 67000 Strasbourg. EA 3072 Institut de Physiologie, Faculté de Médecine, Strasbourg.

INTRODUCTION

En dépit de progrès importants, les nausées et vomissements restent un problème majeur tant dans le contexte de la chimiothérapie anticancéreuse que dans celui de la période péri-opératoire. Des données récentes sur le mécanisme de l'émésis, le générateur central du processus émétique (Central Pattern Generator, CPG) venu remplacer le concept de centre du vomissement, ainsi que la compréhension du rôle pivot de la substance P, ont abouti au développement d'une nouvelle classe de médicaments antiémétiques : les antagonistes du récepteur de la neurokinine 1 ou AR-NK1 [1]. L'aprépitant est le premier représentant de cette classe ayant obtenu l'AMM pour la prophylaxie des nausées et vomissements postopératoires (NVPO), mais plusieurs autres représentants des AR-NK1 sont en cours de développement dans cette indication.

Les NVPO représentent l'événement le plus désagréable de la période péri-opératoire et bien que généralement limités dans le temps et non létaux, ils peuvent entraîner des complications sérieuses [2]. Ces complications comprennent notamment l'exacerbation de la douleur postopératoire, un déséquilibre hydro-électrolytique avec déshydratation, la déhiscence de sutures chirurgicales, des hémorragies, des ruptures œsophagiennes et des inhalations pulmonaires.

Les surcoûts liés aux NVPO procèdent d'un séjour prolongé en salle de réveil, de retards à la sortie des patients ambulatoires, ainsi que d'une augmentation des admissions inopinées de patients prévus pour une chirurgie de jour [3, 4].

De larges disparités méthodologiques sont à l'origine des taux extrêmement variables de NVPO rapportés dans la littérature. Ainsi, lorsque la période étudiée comporte les 72 premières heures postopératoires, l'incidence des nausées varie de 10 à 72 % et celle des vomissements de 10 à 17 %.

Il n'est plus admis que les vomissements représentent simplement le degré ultime des symptômes émétiques tandis que les nausées en seraient le niveau de base. Il semble actuellement au contraire, que ces deux phénomènes soient de natures différentes et il a été montré que leurs facteurs de risque sont différents [5, 6].

1. ÉLÉMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme principal des NVPO, implique la libération de sérotonine par les cellules entéro-chromaffines du tube digestif. La sérotonine se lie au récepteur de type 3 de la 5-HydroxyTryptamine (5HT₃) produisant une stimulation des afférences vagues dirigées vers les structures du tronc. Située à l'extrémité caudale du IV^{ème} ventricule, l'area postrema joue un rôle central dans la genèse de l'émesis. Elle reçoit des afférences vagues et est le siège de la zone gâchette chémoréceptive (chemoreceptive trigger zone, CTZ) [7]. L'area postrema envoie des projections neuronales sur la partie médiale du noyau du tractus solitaire. Le noyau du tractus solitaire reçoit également des afférences des nerfs vagues et des systèmes entéro-chromaffine, vestibulaire et limbique. Des neurones efférents depuis le noyau du tractus solitaire atteignent le noyau rostral, le noyau ambigu et le groupe respiratoire ventral, ainsi que le noyau dorsal moteur du vague. Ainsi, les structures centrales impliquées dans la physiopathologie de l'émesis sont disséminées dans l'ensemble du tronc rendant inapproprié le terme de « centre du vomissement » qui suggérerait une entité aux limites anatomiques précises [8]. A l'inverse, ces structures sont disséminées dans le complexe de Bötzing, zone du tronc également impliquée dans la rythmogénèse respiratoire et elles sont appelées générateur central du processus du vomissement ou Central Pattern Generator for vomiting (CPG) [9]. Les systèmes dopaminergique (D2), cholinergique muscarinique, histaminique (H1) sérotoninergique (5HT₃) et celui des neurokinines (NK1) sont tous impliqués dans les mécanismes centraux des nausées et vomissements. Les récepteurs de ces systèmes représentent des cibles potentielles pour des médicaments antiémétiques.

L'introduction des antagonistes du récepteur sérotoninergique de type 3 (AR-5HT₃) a représenté une avancée majeure dans la prise en charge des nausées et vomissements tant en chimiothérapie anti-cancéreuse qu'en période postopératoire. Cependant, ces médicaments même en association avec d'autres antagonistes des systèmes évoqués plus haut, ne sont pas parvenus à régler complètement le problème des NVPO. Plutôt que d'essayer de bloquer les différents systèmes activateurs périphériques, isolément ou en association, il a donc été tenté de trouver un agent pharmacologique capable de réduire l'activité des neurones du CPG lui-même. Des agonistes 5-HT_{1A}, comme la buspirone, possèdent une activité antiémétique à large spectre chez de nombreuses espèces animales [10]. Cependant les divers agonistes 5-HT_{1A} (comme la buspirone) testée dans le contexte de l'émesis induit par le cisplatine se sont montrés décevants. Une récente étude multicentrique internationale à large échelle a, de la même manière, infirmé l'intérêt potentiel de la buspirone dans la prise en charge des NVPO.

Le rôle des tachykinines dans les nausées et vomissements a été évoqué après qu'elles furent identifiées de façon immunohistologique dans le complexe dorsal du vague chez le furet. Par ailleurs, l'effet émétogène d'une tachykinine particulière, la substance P, agoniste principal du récepteur de la Neurokinine 1 (NK1), avait été décrit dès 1984. Dix années plus tard, Andrews et Bhandari ont corrélé de puissants effets antiémétiques de la résinfératoxine à son effet dépléteur du système nerveux central en substance P. Cette observation a été le fondement de nombreuses recherches visant à obtenir un antagoniste non

peptidique des récepteurs NK1 qui soit à la fois puissant, sélectif et capable de traverser la membrane hémoméningée.

Les tachykinines sont des neuropeptides qui tirent leur nom de leur capacité à promouvoir une contraction rapide des muscles lisses. Ce groupe comprend la substance P (pour Pain) ainsi que les neurokinines A et B (NKA et NK_B). Leurs récepteurs sont respectivement le récepteur NK1 pour la substance P, le récepteur NK2 pour la neurokinine A et le récepteur NK3 pour la neurokinine B [11]. La substance P tire son nom de son rôle de neuromédiateur des voies de la douleur notamment au niveau de la corne postérieure de la moelle. Elle est également le neurotransmetteur du réflexe d'axone. Au niveau du noyau du tractus solitaire, situé au voisinage de l'Area Postrema, la substance P joue un rôle fondamental dans le processus émétique et une hypothèse de travail fut qu'un antagoniste sélectif du récepteur NK1, pourrait s'avérer être un puissant médicament antiémétique. Expérimentalement, il a été montré que les potentiels d'action induits par de la substance P dans le tronc cérébral du furet étaient inhibés par un antagoniste du récepteur NK1. Des études de tomographie à émission de positron (Pet-Scan) chez le singe macacus rhésus [12] ont montré que l'effet antiémétique des récepteurs NK1 est lié à une dépression de l'activité neuronale dans le noyau du tractus solitaire qui appartient au CPG. Il est encore possible que les antagonistes du récepteur NK1 puissent exercer leur action, au moins partiellement, au niveau périphérique. Cette action pourrait s'exercer en bloquant les récepteurs NK1 des terminaisons parasympathiques du tube digestif, réduisant ainsi l'intensité du message parasympathique afférent au tronc cérébral. Cet effet périphérique des antagonistes du récepteur NK1 serait ainsi similaire à celui des antagonistes du récepteur 5HT₃. Il est actuellement proposé que ce soit l'effet central des AR - NK1 sur une voie finale commune à l'ensemble des stimuli pro émétogènes périphériques, qui explique leur potentiel antiémétique à large spectre. De nombreuses études cliniques ont confirmé l'intérêt des antagonistes du récepteur NK1 tant en chimiothérapie anti-cancéreuse que pour la prise en charge des NVPO. En revanche ces médicaments demeurent inefficaces dans la prévention et le traitement des cinétoses [13].

2. AR-NK1 ET NVPO

La première étude clinique des AR-NK1 dans le contexte des NVPO a été publiée en 1999. Cet essai contrôlé randomisé contre placebo permit d'établir qu'au cours du traitement de nausées et vomissements établis après hystérectomie, le vofopitant ou GR205171 (25 mg) était supérieur au placebo pour le contrôle complet des symptômes. Ce bénéfice se maintenait durant les 24 premières heures postopératoires, sans différence observée entre les 2 groupes concernant l'intensité de la douleur ni pour la consommation postopératoire d'analgésiques. Aucun effet secondaire majeur n'a été relevé dans cette première étude [14].

Une comparaison entre l'antagoniste du récepteur NK1 CP122 721 à la dose de 100 ou 200 mg au médicament de référence qui est l'ondansétron 4 mg, a montré que pour la prévention des NVPO après laparotomie pour hystérectomie, la dose de 200 mg était plus efficace que celle de 100 mg et que la combinaison de l'antagoniste du récepteur NK1 avec 4 mg d'ondansétron permettait une prévention de tout épisode émétique dans 98 % des cas. Cependant, la satisfaction des patientes n'était pas différente que lorsqu'elles recevaient l'ondansétron

4 mg seulement. Dans cette étude clinique portant sur 277 patientes, aucun effet sur la douleur postopératoire n'a été mis en évidence chez les sujets recevant l'antagoniste de la substance P. Cependant, les patientes recevant du CP 122.721 ont plus fréquemment souffert de céphalées postopératoires (22 %) que celles qui n'en recevaient pas (2 %). Une autre étude portant sur 570 sujets compare 50 mg de casopitant administrés per os 60 minutes avant l'intervention à un placebo. Dans les deux bras les patientes recevaient également 4 mg d'ondansétron par voie intraveineuse avant l'induction de l'anesthésie. Le taux de réponse complète dans le groupe casopitant était significativement plus élevé (57 %) que dans le groupe placebo (43 % $p < 0,05$). En revanche aucune différence concernant l'incidence des nausées postopératoires n'a été mise en évidence dans cette étude [15].

L'aprépitant est un antagoniste du récepteur NK₁ ayant obtenu l'AMM en France pour l'indication « prévention des nausées et vomissements postopératoires ». La première étude multicentrique consacrée à cet agent compare trois traitements prophylactiques des NVPO administrés avant l'intervention chirurgicale : 40 mg d'aprépitant per os, 125 mg d'aprépitant per os, ou 4 mg d'ondansétron par voie intraveineuse. Une réponse complète (pas de vomissement, pas de traitement de secours) été obtenue chez 64 % des patients dans le groupe aprépitant 40 mg, chez 63 % des patients dans le groupe aprépitant 125 mg et chez 55 % des patients dans le groupe ondansétron. L'aprépitant à la dose de 40 ou 125 mg était non inférieur à 4 mg d'ondansétron pour le critère « réponse complète ». Par ailleurs, l'aprépitant s'est montré significativement plus efficace que l'ondansétron pour la prévention des vomissements tant à la 24^{ème} heure qu'à la 48^{ème} heure postopératoire. Contrairement à ce qui avait été montré précédemment pour le casopitant, l'aprépitant administré tant à 40 mg qu'à 125 mg permettait une réduction significative de la sévérité des nausées durant les 48 premières heures postopératoires [16]. Aucun effet adverse significatif attribuable à l'aprépitant n'a été relevé dans cette étude.

Une autre étude utilisant une méthodologie identique a confirmé la supériorité de l'aprépitant sur l'ondansétron pour ce qui concerne la prévention des vomissements jusqu'à 48 heures postopératoires mais ne permettait pas de retrouver de différence significative entre l'aprépitant et l'ondansétron pour le contrôle des nausées, le recours à un médicament antiémétique de secours, ni pour le taux de réponse complète [17]. Il semble que cette seconde étude n'ait pas été suffisamment puissante pour mettre ces effets en évidence.

Une analyse post-hoc des données poolées des deux études précédemment citées a permis de comparer les résultats obtenus chez 541 patients recevant 40 mg d'aprépitant, 532 patients recevant 125 mg d'aprépitant et 526 patients recevant 4 mg d'ondansétron. Cette analyse post-hoc a permis d'établir que dans les 24 heures suivant l'intervention chirurgicale, l'aprépitant à la dose de 40 mg est supérieur à 4 mg d'ondansétron pour l'ensemble des cinq critères évalués : absence de nausées significatives, absence totale de nausées, absence de vomissements, absence de nausées et de vomissements, et absence de nausées, de vomissements et de recours à un médicament de secours.

La dose de 125 mg d'aprépitant n'améliore pas la prophylaxie par rapport à ce qui est réalisé par la dose de 40 mg. Cette observation suggère un effet plateau pour ce médicament et la dose recommandée pour la prophylaxie orale des nausées et vomissements postopératoires est de 40 mg [18].

Il existe une forme injectable d'aprépitant représentée par la prodrogue de ce médicament appelée fosaprépitant. Cette molécule pourrait s'avérer utile pour le traitement des nausées et vomissements établis. Le fosaprépitant n'est pas encore validé pour la pratique clinique.

Les avantages spécifiques de l'aprépitant dans la prise en charge des nausées et vomissements postopératoires sont en particulier :

- Sa forme orale, facile à administrer avec la prémédication.
- La possibilité de réserver les autres agents antiémétiques validés comme médicaments de secours puisqu'il a été établi qu'en cas d'échec de la prophylaxie dans ce contexte, il était préférable de changer de classe médicamenteuse.

Une autre particularité avantageuse de l'aprépitant est sa longue durée d'action qui a récemment été mise en évidence au décours de chirurgies orthopédiques [19], mais pourrait en fait s'avérer plus intéressante encore dans le contexte de la chirurgie ambulatoire au décours de laquelle des nausées et vomissements survenant après la sortie du patient de l'établissement hospitalier représentent un problème mal résolu actuellement.

Dans l'ensemble des études cliniques menées jusqu'à ce jour, la tolérance des antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 a toujours été excellente. Aucune toxicité de ces médicaments n'a pu être mise en évidence et aucun effet adverse n'a été de nature à limiter la poursuite des recherches sur cette classe thérapeutique. En particulier, ni l'aprépitant ni le fosaprépitant ne semblent modifier l'intervalle QTc chez le sujet sain [20]. Il faut cependant rapporter un épisode de vertiges survenu après administration de 400 mg de L 754 030 et plusieurs épisodes de céphalées légères à modérées après administration orale de CP 122 721 (200 mg). Dans aucune des études consacrées aux nausées et vomissements postopératoires, n'ont été mises en évidence de modifications du seuil de la douleur ou du besoin en médicaments antalgiques. En revanche dans une étude menée en odontologie [21], un antagoniste du récepteur à la neurokinine 1 (CP 99 994) semble avoir permis une réduction de la douleur ressentie après extraction de dents de sagesse.

Les antagonistes du récepteur de la neurokinine 1 sont étudiés dans une large gamme d'autres indications incluant l'asthme, les maladies inflammatoires comme l'arthrite, le glaucome, la migraine, la schizophrénie, l'anxiété, la dépression, les neuropathies traumatiques et les accidents vasculaires cérébraux. Une observation particulièrement intéressante concerne la prévention des adhérences post-coelochirurgicales grâce à l'administration intra-péritonéale d'aprépitant [22].

CONCLUSION

Les antagonistes de la neurokinine 1 représentent une nouvelle classe d'antiémétiques ayant confirmé son intérêt dans la prise en charge des nausées et vomissements postopératoires. D'autres médicaments récemment étudiés comme la buspirone, se sont avérés décevants dans cette indication. Plusieurs questions demeurent et concernent en particulier la dose idéale des AR- NK1, les associations avec les antiémétiques d'autres classes et la place de ces médicaments dans les algorithmes stratégiques de prévention et de traitement des nausées et vomissements postopératoires. De même, des données supplémentaires sont nécessaires dans les populations spécifiques comme les enfants, les sujets âgés, les insuffisants rénaux ou hépatiques. Il a été

suggéré que l'aprépitant pourrait être supérieur dans la prévention des nausées et des symptômes émétiques différés, comparativement aux autres classes d'antiémétiques. Ces avantages potentiels méritent d'être explorés. Enfin les variabilités de réponses individuelles des AR-NK1 pourraient, à l'instar de ce qui a été montré pour les AR-5HT₃ [23], avoir une explication pharmacogénomique qui se doit d'être explorée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] P. Diemunsch, G.P. Joshi, J.F. Brichant. Neurokinin 1 receptor antagonists in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth.* 2009;103:7-13.
- [2] Diemunsch P. and Grelot L. Potential of Substance P Antagonists as Anti – Emetics. *Drugs* 2000;60:533-46.
- [3] Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, et al . Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2003;97:62-71.
- [4] Gold BS, Kitz DS, Lecky JH et al. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA* 1989;262:3008-10.
- [5] Stadler M, Bardiau F, Seidel L et al. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003;98:46-52.
- [6] Eberhart LH, Morin AM, Guber D et al. Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br.J.Anaesth.* 2004;93:386-92.
- [7] Hesketh PJ. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358:2482-94.
- [8] Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med.* 2001, 111 Suppl 8A:106S-112S.
- [9] Fukuda H, Koga T. The Bötzing complex as the pattern generator for retching and vomiting in the dog. *Neurosci Res.* 1991;12:471-85.
- [10] Lucot, J.B., 5-HT_{1A} receptor agonists as anti-emetic. In: Serotonin and the scientific basis of anti-emetic therapy. Reynolds, D.J.M; Andrew, P.L.R. and Davis, C.J. (eds). Oxford, UK: Oxford Clinical Communications, 1995 pp 222-227.
- [11] Maggi, C.A. The mammalian tachykinin receptors. *Gen. Pharmacol* 1995;26:911-44.
- [12] Fasth, K.J., Bergstrom, M., Kilpatrick, G., et al. Brain uptake and receptor binding of two ¹¹C-labelled selective high affinity NK1-antagonists, GR203040 and GR205171. *J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 1997;40,665-7.
- [13] Reid K, Palmer JL, Wright RJ, et al. Comparison of the neurokinin-1 antagonist GR205171, alone and in combination with the 5-HT₃ antagonist ondansetron, hyoscine and placebo in the prevention of motion-induced nausea in man. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:61-4.
- [14] Diemunsch P, Schoeffler P, Bryssine B, et al. Anti-emetic activity of the NK1 receptor antagonist GR205171 in the treatment of established PONV following major gynaecological surgery *Br J Anaesth* 1999;82:274-6.
- [15] Gesztesi ZS, Song D, White PF. Comparison of a new NK1 antagonist (CP122,721) to ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1998;86:suppl 2, S32.
- [16] Diemunsch P, Gan T. J., Philip B. K., et al. Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind Phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2007;99:202-11. Epub 2007 May 30.
- [17] Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of the NK1 Antagonist, Aprepitant, Versus Ondansetron for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2007;104:1082-9
- [18] Diemunsch P, Apfel C, Gan TJ, and al. Preventing postoperative nausea and vomiting: post hoc analysis of pooled data from two randomized active-controlled trials of aprepitant. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2559-65.
- [19] Yeong-Shiuh Tang. Aprepitant Versus Multimodal Antiemetic Prophylaxis Following Extended-Release Epidural Morphine. *ASA annual meeting* 2008;A1587.
- [20] Marbury TC, Jin B, Panebianco D et al. Lack of effect of aprepitant or its prodrug fosaprepitant on QTc intervals in healthy subjects. *Anesth Analg.* 2009;109:418-25.

- [21] Dionne RA, Max MB, Gordon SM, et al. The substance P receptor antagonist CP-99,994 reduces acute postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:562-8.
- [22] Lim R, Morrill JM, Prushik SG et al. An FDA approved neurokinin-1 receptor antagonist is effective in reducing intraabdominal adhesions when administered intraperitoneally, but not orally. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1754-61.
- [23] Nielsen M, Olsen NV. Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 system and efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2008;101:441-5.