

NAUSÉES-VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES : NOUVEAUTÉS

Sébastien Pierre, Brigitte Chaminade

Unité d'Anesthésie Réanimation, Institut Claudius Regaud, 20-24 rue du Pont Saint Pierre 31200 Toulouse, France

INTRODUCTION

Malgré la publication récente des recommandations internationales en 2007 et 2008 (www.sfar.org), les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) restent parmi les événements les plus redoutés par les patients et les plus fréquents avec une incidence estimée entre 30 à 50 % en chirurgie classique ou ambulatoire [1]. Durant ces trois dernières années, on note une diminution constante des publications dans les principales revues d'anesthésie. Désintérêt pour le sujet ou manque de nouvelles données ? Nous verrons qu'il s'agit plutôt d'un recentrage vers des études de meilleure qualité s'orientant notamment vers 5 grandes directions : les nouvelles molécules, la « redécouverte » des anciennes molécules, les moyens de prévention non pharmacologiques, le problème de la chirurgie ambulatoire et l'efficacité des recommandations.

1. LES NOUVELLES MOLÉCULES

1.1. LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS 5-HT₃

Cette classe d'antiémétique est la plus utilisée dans le monde. L'ondansetron administré par voie intraveineuse à la dose de 4 mg est efficace dans la prévention des nausées et de la même manière sur les vomissements postopératoires [2]. Cependant sa demi-vie d'élimination de 4 h et ses effets arythmogènes potentiels [3] ont conduit au développement de nouvelles molécules.

1.1.1. RAMOSETRON

Le ramosetron par une meilleure affinité aux récepteurs 5-HT₃, possède une demi-vie de 9 h. Néanmoins son efficacité est globalement comparable à l'ondansetron [4].

1.1.2. PALONOSETRON

Cette molécule possède deux caractéristiques particulières : une liaison spécifique avec les récepteurs 5-HT₃ lui conférant une demi-vie d'élimination de 40 h [5] et l'absence de prolongation de l'intervalle QT calculé [6]. Administré à

la dose de 0,075 mg, il permet une réduction des NVPO jusqu'à la 72^{ème} heure postopératoire. La dose optimale reste cependant à confirmer [6].

1.2. LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NK1

1.2.1. L'APRETITANT

L'inhibition de la substance P par les antagonistes des récepteurs NK1 permet de supprimer la neurotransmission vers le générateur central des vomissements. L'apretitant a des effets similaires sur les nausées à l'ondansetron mais est beaucoup plus actif que celui-ci sur les vomissements [7]. Une combinaison apretitant-dexaméthasone versus ondansetron-dexaméthasone s'avère plus efficace sur les vomissements postopératoires sans qu'il y ait de différence significative sur le recours au traitement de secours, les nausées ou le taux de réponse complète [8].

1.2.2. LE CASOPITANT

Le casopitant par voie orale associé à l'ondansetron est plus efficace que l'ondansetron sur les vomissements postopératoires, le taux de réponse complète et le recours à un traitement de secours chez des patientes à haut risque de NVPO. Ces effets semblent perdurer jusqu'à 120 h postopératoires. La dose minimale efficace reste à déterminer [9].

1.2.3. LE ROLAPITANT

Comparé à l'ondansetron dans une population féminine en chirurgie abdominale, le rolapitant confirme son intérêt dans la prévention des vomissements postopératoires par rapport au placebo et à l'ondansetron. Par contre, l'analyse des résultats ne permet pas de confirmer l'avantage que devrait lui conférer sa demi-vie d'élimination très longue sur les vomissements tardifs [10].

2. LES ANCIENNES MOLÉCULES

2.1. L'HALOPÉRIDOL

L'absence de disponibilité dans certains pays ou les mises en garde de la FDA sur les effets potentiellement arythmogènes du dropéridol pour des doses supérieures à 2,5 mg [11] ont donné l'opportunité à certaines équipes de publier des études sur son « cousin » l'halopéridol. Si son profil d'efficacité et de sécurité semblait être comparable au dropéridol, les données sont actuellement insuffisantes pour l'affirmer [12]. L'halopéridol, dans sa forme intraveineuse, vient depuis peu d'être retiré du marché américain pour ses effets pro arythmogènes léthaux.

2.2. LES ANTIHISTAMINIQUES H1

2.2.1. LA PROMÉTHAZINE

La prométhazine en association avec le granisetron permet une diminution significative des NVPO à la 24^{ème} heure postopératoire comparée à l'administration seule de granisetron ou de prométhazine chez des patients bénéficiant d'une chirurgie gynécologique laparoscopique ambulatoire. La puissance de l'étude ne permet pas de mettre en évidence une différence entre le granisetron et la prométhazine [13]. Cette molécule s'avère efficace également en traitement de secours après une prophylaxie par de l'ondansetron [14].

2.2.2 LA PERPHÉNAZINE

Bien que les données soient beaucoup moins nombreuses que pour le dimenhydrinate, la perphénazine en prévention chez l'adulte permettrait de réduire l'incidence des NVPO de façon similaire aux trois molécules de référence que sont la dexaméthasone, le dropéridol et l'ondansétron, au prix d'une sédation plus importante [15].

2.3. LA SCOPOLAMINE

Cette molécule anticholinergique utilisée initialement dans le mal des transports a vu son efficacité dans la prévention des NVPO et ses effets indésirables, analysés dans une revue systématique récente. Administrée par voie transdermique la nuit ou dans les heures précédant l'acte chirurgical, elle permet une diminution d'environ 27 % des NVPO pendant 24 heures au prix d'une augmentation des troubles visuels par rapport au placebo, avec une incidence multipliée par trois [16].

3. LES MOYENS NON PHARMACOLOGIQUES

3.1. L'ACUPRESSION

Dans une revue récente du groupe Cochrane incluant 40 études et 4858 participants, la stimulation du point P6 quelle que soit la technique employée (pression, ponction ou stimulation électrique) semblerait diminuer l'incidence des nausées, des vomissements et des NVPO d'environ 30 % [17]. Cependant, l'hétérogénéité des résultats, l'absence de randomisation et de double aveugle ainsi que le faible nombre de patients inclus dans chaque étude viennent mettre en doute les conclusions de ce travail. Une étude récente randomisée, en double aveugle sur l'acupression (versus sham) ne permet pas de détecter une différence en terme de nausée, vomissement ou NVPO, après une chirurgie mammaire, par rapport à l'intervention placebo [18].

3.2. L'ÉLECTROSTIMULATION

Les données sur l'électrostimulation semblent, par contre plus probantes. Dans une étude randomisée, contrôlée versus placebo chez des patientes bénéficiant d'une hystérectomie par voie laparoscopique, le monitoring de la curarisation par accélérométrie du nerf médian (Point P6) par tétanos de 50 Hz pendant 5 s toutes les 10 minutes permet de réduire significativement les nausées, vomissements et NVPO précoces (0-6 h) [19]. Il reste cependant à démontrer l'innocuité d'un tel monitoring sur la curarisation résiduelle.

4. LES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES EN CHIRURGIE AMBULATOIRE

La proportion des patients chirurgicaux prise en charge en ambulatoire est en plein essor en France et atteint 70 % dans les pays anglo-saxons. La réhabilitation rapide est une des conditions du succès de ce type de prise en charge. Les nausées et vomissements observés après décharge de la structure hospitalière (Post-Discharge Nausea and Vomiting : PDNV) restent un problème fréquent [1] et sous étudié.

4.1. LES FACTEURS DE RISQUES

Les facteurs de risques classiques de NVPO consensuellement admis que sont le sexe féminin, les antécédents de mal des transports ou de NVPO, le fait d'être non fumeur et de recevoir des morphiniques en postopératoire chez un patient ayant bénéficié d'une anesthésie générale devraient être prochainement confirmés dans le cadre de la chirurgie ambulatoire [20].

4.2. LA PRÉVENTION

L'anesthésie générale reste le principal facteur de risque de NVPO. L'anesthésie locorégionale permet de réduire de 30 à 6,8 % l'incidence des NVPO [21]. L'anesthésie totale intraveineuse fait également parti des outils à notre disposition pour son efficacité pendant la phase postopératoire précoce (0-6 h). Les trois classes thérapeutiques de premier choix que sont les antagonistes des récepteurs 5-HT₃, les corticoïdes (dexaméthasone) et les butyrophénones (dropéridol) doivent être utilisées. On pourra privilégier les composés à longue durée d'action comme le palonosetron [6] et les formes orales de recours. La dexaméthasone possède de plus des propriétés anti fatigue et antalgique intéressantes dans le contexte [22].

La scopolamine peut également trouver sa place dans une prévention multimodale des patients à haut risque [16]. Enfin les antagonistes des récepteurs NK1 peuvent être proposés notamment pour les patients à haut risque ou ayant eu des vomissements en salle de soins post-interventionnelle [7].

4.3. LE TRAITEMENT

Il n'existe pas d'études récentes dans ce contexte particulier. Néanmoins nous pouvons sans risque reprendre les recommandations internationales qui préconisent de changer de classe thérapeutique lors d'un échec de la prévention en privilégiant bien entendu les galéniques ad hoc.

En résumé, la prise en charge ambulatoire des patients mérite plus que tout une détection préopératoire des facteurs de risque, une stratégie préventive agressive et un traitement de secours anticipé et approprié.

5. L'EFFICACITÉ DES RECOMMANDATIONS

Malgré la publication et la diffusion des recommandations internationales, la mise en pratique spontanée ne dépasse pas les 40 % [23]. La mise en pratique clinique des recommandations est un problème complexe englobant entre autre la diffusion, l'adhésion, la connaissance, la confiance et l'inertie [24]. Plusieurs solutions ont été suggérées pour tenter de remédier à ce problème.

5.1. LES SUPPORTS INFORMATISÉS

La mise en place d'aide à la décision ou de rappel informatisé pendant la période péri-opératoire sur les algorithmes de prévention permet d'augmenter la compliance des praticiens de 39 à 79 %. Malheureusement cet effet ne perdure pas après l'arrêt du support informatisé [23].

5.2. LA FORMATION CONTINUE

Un programme de formation continue seule, n'améliore pas l'adhésion et la mise en pratique des recommandations chez les patients à haut risque de NVPO même si un tableau des performances de chaque praticien est incitatif [25]. Par

contre associée à une simple sensibilisation aux principaux facteurs de risque et leur notification dans le dossier d'anesthésie, une politique éducative peut permettre de diminuer de 40 % les NVPO en salle de soins interventionnelle [26].

5.3. LE CHANGEMENT DE PARADIGME : LE « ONE FIT ALL »

Devant ce constat décevant, certains auteurs préconisent dorénavant une administration ultralibérale systématique de trois antiémétiques à chaque patient. Leurs arguments se basent sur la « faible » performance des scores de prédiction, la complexité des algorithmes de prévention et la sécurité des molécules administrées [27]. A l'inverse, on peut démontrer aisément que les scores simplifiés ont une performance suffisante pour classer les patients dans les différentes catégories de risque, que ces scores sont validés, qu'un algorithme décisionnel allouant judicieusement les différentes classes thérapeutiques est efficace, qu'il n'existe pas d'études démontrant qu'une approche ultralibérale permet d'obtenir une meilleure adhésion des praticiens et une diminution des NVPO et qu'enfin qu'une telle stratégie fait courir le risque d'effets indésirables non négligeables et d'erreurs médicamenteuses [28].

CONCLUSION

Les nausées et vomissements postopératoires restent un problème quotidien pour les patients quel que soit leur mode de prise en charge. Nos efforts doivent plus que jamais porter sur la mise en pratique des recommandations grâce à l'adhésion et à l'implication de tous les acteurs participant à la prise en charge anesthésique. Les antihistaminiques H1, la scopolamine, les antagonistes des récepteurs 5-HT3 de longue durée et l'électrostimulation nous offrent des opportunités supplémentaires pour diminuer l'incidence des NVPO sans tomber dans le piège du « one fit all ». L'avenir proche devrait nous permettre de préciser la place des antagonistes des récepteurs NK1 dans notre arsenal thérapeutique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chinnappa V, Chung F. Post-discharge nausea and vomiting an overlooked aspect of ambulatory anesthesia? *Can J Anesth* 2008;55:565-71
- [2] Jokela RM, Cakmakaya OS, Danzeisen O, Korttila KT, Kranke P, Malhotra A, et al. Ondansetron has similar clinical efficacy against both nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2009;64:147-51
- [3] McKechnie K, Froese A. Ventricular tachycardia after ondansetron administration in a child with undiagnosed long QT syndrome. *Can J Anesth* 2010;57:453-7
- [4] Kim SI, Kim SC, Baek YH, Ok SY, Kim SH. Comparison of ramosetron with ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2009;103:549-53
- [5] Rojas C, Stathis M, Thomas AG, Massuda EB, Massuda EB, Alt J, et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT3 receptor. *Anesth Analg* 2008;107:469-78
- [6] Kovac AL, Eberhart L, Kotarski J, Clerici G, Apfel C, Group P-S. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesth Analg* 2008;107:439-44
- [7] Apfel CC, Malhotra A, Leslie JB. The role of neurokinin-1 receptor antagonists for the management of postoperative nausea and vomiting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:427-32
- [8] Habib AS, Keifer JC, Borel CO, White WD, Gan TJ. A Comparison of the combination of Aprepitant and dexamethasone versus the combination of ondansetron and dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 2010;112:813-8

- [9] Singla NK, Singla SK, Chung F, Kutsogiannis DJ, Blackburn L, Lane SR, et al. Phase II study to evaluate the safety and efficacy of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant (GW679769) administered with ondansetron for the prevention of postoperative and postdischarge nausea and vomiting in high-risk patients. *Anesthesiology* 2010;113:74-82
- [10] Gan TJ, Gu J, Singla N, Chung F, Pearman MH, Bergese SD, et al. Rolapitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anesth Analg* 2011;112:804-12
- [11] Rappaport BA. FDA response to droperidol black box warning editorials. *Anesth Analg* 2008;106:1585
- [12] Habib AS, Gan TJ. Haloperidol for postoperative nausea and vomiting: are we reinventing the wheel? *Anesth Analg* 2008;106:1343-5
- [13] Gan TJ, Candiotti KA, Klein SM, Rodriguez Y, Nielsen KC, White WD, et al. Double-blind comparison of granisetron, promethazine, or a combination of both for the prevention of postoperative nausea and vomiting in females undergoing outpatient laparoscopies. *Can J Anesth* 2009;56:829-36
- [14] Habib AS, Reuveni J, Taguchi A, White WD, Gan TJ. A comparison of ondansetron with promethazine for treating postoperative nausea and vomiting in patients who received prophylaxis with ondansetron: a retrospective database analysis. *Anesth Analg* 2007;104:548-51
- [15] Schnabel A, Eberhart LH, Muellenbach R, Morin AM, Roewer N, Kranke P. Efficacy of perphenazine to prevent postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Eur J Anaesth* 2010;27:1044-51
- [16] Apfel CC, Zhang K, George E, Shi S, Jalota L, Hornuss C, et al. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2010;32:1987-2002
- [17] Lee A, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2009:CD003281
- [18] Majlhom B, Moller AM. Acupressure at acupoint P6 for prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomised clinical trial. *Eur J Anaesth* 2011; Epub ahead of print
- [19] Kim YH, Kim KS, Lee HJ, Shim JC, Yoon SW. The efficacy of several neuromuscular monitoring modes at the P6 acupuncture point in preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2011;112:819-23
- [20] Kolodzie K, Apfel CC. Nausea and vomiting after office-based anesthesia. *Curr Opin Anaesth* 2009;22:532-8
- [21] Liu SS, Strodtbeck WM, Richman JM, Wu CL. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2005;101:1634-42
- [22] Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, et al. Preoperative dexamethasone enhances quality of recovery after laparoscopic cholecystectomy: effect on in-hospital and postdischarge recovery outcomes. *Anesthesiology* 2011;114: Epub ahead of print
- [23] Kooij FO, Klok T, Hollmann MW, Kal JE. Automated reminders increase adherence to guidelines for administration of prophylaxis for postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesth* 2010;27:187-91
- [24] Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458-65
- [25] Frenzel JC, Kee SS, Ensor JE, Riedel BJ, Ruiz JR. Ongoing provision of individual clinician performance data improves practice behavior. *Anesth Analg* 2010;111:515-9
- [26] Sigaut S, Merckx P, Peuch C, Necib S, Pingeon F, Mantz J. Does an educational strategy based on systematic preoperative assessment of simplified Apfel's score decrease postoperative nausea and vomiting? *Ann Fr Anesth Reanim*;29:765-9
- [27] Eberhart LH, Morin AM. Risk scores for prediction of post-operative nausea and vomiting are not useful in clinical practice: 'life is really simple, but we insist on making it complicated'. *Eur J Anaesth* 2011;28:155-59
- [28] Pierre S. Risk scores for predicting post-operative nausea and vomiting are clinically useful tools and should be used in every patient: 'Don't throw the baby out with the bathwater'. *Eur J Anaesth* 2011;28:160-63