



**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET
VOMISSEMENTS CHIMIO INDUITS**

Mémoire présenté par :

Docteur CHOUEF Jihane

Née le 09 juillet 1993

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Oncologie Médicale

Sous la Direction de : Professeur BENBRAHIM Zineb

Professeur MELLAS Nawfel

Session Juin 2024

Professeur Zineb Benbrahim
Medicine C, U Hassan II Fes
NPE 141244392

Professeur Nawfel Mellas
Chef du Service d'Oncologie Médicale
CRU Hassan II Fes

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

PLAN

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

PLAN	2
I. Introduction.....	9
II. MATERIELS ET METHODES.....	11
1. MATERIEL DE L'ETUDE :	11
1.1. Cadre et type de l'étude	11
1.2. Critères d'inclusion :	12
1.3. Critères d'exclusion :.....	12
2. METHODES D'ETUDES :.....	13
2.1. FICHE D'exploitation.....	13
Données démographiques	13
Nausées et vomissements.....	14
2.2. Analyse des donnees	17
III. RESULTATS	18
1. ETUDE DESCRIPTIVE :.....	18
1.1. Données épidémiologiques :.....	18
A. Répartition selon le sexe :	18
B. Répartition selon l'Age	19
C. Répartition selon les Antécédents :.....	19
D. Répartition selon le type de cancer	20
E. Répartition selon le protocole de chimiothérapie.....	20
1.2. Description des nausées et vomissements	21
2. Etude analytique	22
IV. DISCUSSION	24
A. Généralités sur les nausées et vomissements chimio-induits.....	24
1. Protocoles de chimiothérapies et classement	26
1.1. Niveaux émétisants.....	26
1.2. Protocoles.....	27

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

2. Les différents types de nausées et vomissements chimio-induits .	28
2.1. Nausées et vomissements anticipés	28
2.2. Nausées et vomissements aigus	29
2.3. Nausées et vomissements retardés	30
2.4. Les moyens de prévention	31
2.5. Médicaments allopathiques.....	31
a. Sétrons.....	31
*Ondansétron	33
*Granisétron	33
*Palonosétron	34
b. Anti-NK1	35
c. Corticoïdes	37
d. Antagonistes dopaminergiques	38
*Dompéridone	38
e. Benzodiazépines	42
f. Autres	43
*Cannabinoïdes.....	43
*Neuroleptiques	44
g. Thérapeutiques complémentaires	45
*Acupuncture.....	47
*Phytothérapie	49
*Aromathérapie	50
*Homéopathie	52
3. Schémas de prémédication antiémétique	53
3.1. Chimiothérapie très faiblement émétisante.....	53
3.2. 4.2 Chimiothérapie faiblement émétisante.....	53
3.3. Chimiothérapie modérément émétisante.....	53
3.4. Chimiothérapie fortement émétisante	53
B. DISCUSSION DES RESULTATS.....	54

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

C. LIMITES DE L'ETUDE.....	58
V. Conclusion.....	59
BIBLIOGRAPHIE	62

Remerciements

À notre Professeur Monsieur Nawfel MELLAS

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude, cher Professeur, pour votre accueil chaleureux au sein de votre service et pour votre soutien inébranlable tout au long de mon parcours professionnel. Votre sagesse, votre expertise et votre dévouement envers l'avancement de la médecine ont été une source d'inspiration constante pour moi. Au-delà de votre rôle de superviseur académique, vous avez été un guide bienveillant, partageant généreusement votre expérience et vos connaissances. Vos conseils éclairés et vos encouragements ont été des catalyseurs essentiels dans mon développement académique et professionnel. Je vous suis reconnaissant(e) de votre attention et de votre écoute. Puissent les bénédictions divines vous accompagner dans toutes vos entreprises.

À notre Maître Madame Samia ARIFI

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre enseignement et votre accompagnement tout au long de mes études en oncologie. Votre soutien constant et vos encouragements dans les moments de doute ont rendu mon apprentissage stimulant et passionnant. Votre présence bienveillante a été une source de motivation essentielle durant mon parcours académique. Je vous remercie infiniment pour votre attention, votre écoute et votre soutien. Que cette humble expression de gratitude témoigne de ma sincérité à votre égard.

À notre Maître Madame Zineb BENBRAHIM

Je vous adresse mes remerciements pour vos efforts continus et votre dévouement. Votre amour pour la profession, votre bonté et votre foi ont enrichi le service et la vie de vos jeunes patients ainsi que notre formation. Vous êtes un exemple de modestie, de générosité et de persévérance. Sous votre tutelle, j'ai appris à exercer avec rigueur et empathie. Mes mots de reconnaissance sont insuffisants pour exprimer toute ma gratitude.

À notre Maître Madame Karima OUALLA

Je souhaite exprimer ma gratitude pour votre influence positive sur mon parcours professionnel et personnel. Votre passion pour l'oncologie, votre expertise et votre dévouement ont été une source constante d'inspiration pour moi. Votre approche accessible et votre sens de l'écoute sont des qualités qui m'ont profondément marqué(e). Je vous adresse ici l'expression de mon plus grand respect.

À notre Maître Madame Lamiae AMAADOUR

Je tiens à vous remercier pour votre gentillesse et votre sourire toujours présents. Votre attitude bienveillante a illuminé nos journées et contribué à créer un environnement de travail positif. Je vous exprime ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude à travers ces mots.

*À ma famille (Mes chers parents , mon Mari , mes Sœurs et ma petite fille) mes
amis...*

*Je souhaite exprimer ma reconnaissance envers mes parents, mon mari, ma fille,
mes sœurs et toute ma famille pour leur soutien inconditionnel tout au long de
mon parcours professionnel. Leur amour, leur compréhension et leur
encouragement ont été des sources de force et de motivation alors que je
naviguais à travers les défis et les succès de ma carrière. Je souhaite également
exprimer ma profonde gratitude envers tous ceux qui ont contribué à mon
parcours professionnel jusqu'à ce jour. Chaque rencontre et chaque échange ont
enrichi mon expérience dans le domaine médical, et je suis reconnaissant(e) pour
chaque personne qui a croisé mon chemin et m'a aidé(e) à grandir en tant que
professionnel(le) de la santé.*

I. Introduction

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) sont parmi les principaux effets secondaires redoutés par les patients. Il y a 30 ans, les moyens à disposition pour lutter contre ce problème étaient peu nombreux, mais aujourd'hui, il est possible de les prévenir chez 70 à 80% des patients sous chimiothérapie hautement émétisante. (1) (2)

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans la susceptibilité aux NVCI. Il y a tout d'abord les facteurs liés au patient lui-même : un jeune âge (<50 ans), le sexe féminin, des antécédents de mal des transports, de nausées gravidiques ou de chimiothérapie antérieure. Il s'agit de facteurs qui augmentent le risque de survenue de NVCI, tandis qu'un éthyisme chronique, un âge supérieur à 50 ans et le sexe masculin sont des facteurs protecteurs. (4)(5) Le protocole de chimiothérapie est également à prendre en compte : ils sont classés en 4 niveaux qui seront détaillés par la suite.

La *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) et l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO) ont établi des recommandations officielles internationales pour la prescription des antiémétiques et l'Agence Française des Soins Oncologiques de Support (AFSOS) a mis en place un référentiel interrégional. (6)(7) Ceux-ci se basent sur le niveau émétisant des molécules antinéoplasiques mais ne prennent pas en compte les facteurs liés au patient, ce qui pourrait permettre un traitement plus adapté.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Le traitement anti-émétique adjuvant, recommandé actuellement pour la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), comprend : les aprépitants, les ondansétrons et la dexaméthasone. L'indisponibilité des aprépitants au Maroc incite la recherche clinique dans ce domaine. Le gingembre est une drogue anciennement utilisée, avec une propriété anti-émétique prouvée. Notre travail a pour but d'évaluer l'efficacité et l'intérêt du gingembre officinal Dans la réduction des nausées et vomissements chimio-induites.

Dans un premier temps seront abordés partie, les méthodes et les résultats de l'étude que nous avons mené

Dans une seconde seront détaillés la classification des protocoles de chimiothérapie et celle des nausées et vomissements. Nous évoquerons ensuite les moyens à disposition pour les éviter, que ce soit les médicaments « conventionnels » ou les thérapies complémentaires. Ensuite nous analysons les résultats de notre étude et nous les discutons avec les résultats d'études similaires.

II. MATERIELS ET METHODES

1. MATERIEL DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude prospective intéressant les patients atteints de cancer solide mis sous chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association du traitement antiémétique standard (ondanstétrons, prednisolone) au gingembre officinal

1.1. Cadre et type de l'étude

Tous les patients inclus ont reçu lors de la deuxième cure 2 gélules de gingembre deux fois par jour (soit : 1 g/j) pendant les 7 jours entourant le jour de la perfusion de la chimiothérapie

- Les 7 jours qui entourent chaque perfusion de chimiothérapie sont identifiés comme suit:

Jours de -3 à -1 avant la chimiothérapie, Jour 1 le jour de perfusion de chimiothérapie, et Jours 2-4 en post chimiothérapie

- Tous les patients vont recevoir l'odansétron plus prednisolone le jour 1 de tous les cycles de chimiothérapie.

Recueil des événements:

- Les patients vont signaler la gravité des nausées quatre fois par jour (matin, midi, soir et nuit) pendant quatre jours (jours 1-4) lors du cycle de l'essai (2ème cure de chimiothérapie)
- Lors de J1 : ne sera pas considérée l'évaluation du matin (= avant la perfusion de Chimiothérapie)

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

- Le nombre d'épisodes de vomissements par jour sera également noté. Les épisodes de vomissements seront considérés comme différents s'ils sont séparés par un intervalle d'au moins une minute.

1.2. Critères d'inclusion :

- Age \geq 18 ans.
- Cancer solide sous chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante administrée en une seule journée.
- Au moins une cure de chimiothérapie reçue et au moins 2 cures de chimiothérapie planifiées.
- Tous les patients doivent avoir reçu un traitement anti-émétique par ondansétron et prednisolone et accusé des nausées et/ou vomissements lors de la cure reçue préalablement à l'inclusion.

1.3. Critères d'exclusion :

- Radiothérapie moyennement ou hautement émétisante associée à la chimiothérapie.
- Obstruction intestinale ou métastases cérébrales symptomatiques récentes.
- Traitement anti coagulant
- Corticothérapie au long cours ne pouvant pas être interrompue lors de l'essai Clinique.
- Traitement antalgique par morphinique
- Cytopénie

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

Phase retardée :

- Anxiolytiques :
- Stéroïdes :
- Sétrons :
- Neuroleptiques :
- Anti NK1 :
- HE menthe poivrée
- Traitements d'automédication (acupuncture, hypnose):

Nausées et vomissements

- Lors de votre première cure de chimiothérapie, vous rappelez-vous avoir eu des nausées ? oui non
- Lors de cette même cure, avez-vous eu des vomissements ? oui non
- Lors de votre dernière cure de chimiothérapie, avez-vous eu des nausées les 2 jours précédents ? oui non
- o Etait-ce une perte d'appétit sans modification de vos habitudes alimentaires ?
 oui non
- Avez-vous vomi sur cette même période ? oui non
 - o Combien de fois en 24h ?
 - grade :
- Dans les 24h qui ont suivi l'administration de la chimiothérapie, avez-vous eu des nausées ? oui non
- o Etait-ce une perte d'appétit sans modification de vos habitudes alimentaires ?
 oui non
- o Avez-vous diminué vos apports alimentaires sans perdre de poids ?

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

-Lors de votre cette cure de
chimiothérapie, avez-vous vomis ?

oui

non

-si oui nombre d'épisodes de
vomissements par jour :

-Jour 1 :

-Jour 2 :

-Jour 3 :

-Jour 4

2.2. Analyse des donnees

L'étude statistique aussi bien descriptive qu'analytique a été établie à l'aide du logiciel Microsoft office Excel. Les données ont ensuite été transférées puis analysées sur le logiciel SPSS. Les fréquences et les pourcentages ont été utilisés pour rapporter les variables catégorielles, les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes avec valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages.

L'analyse des modications d'intensité des nausées et vomissements a été faite par les Tests du khi-carré , Test McNemar-Bowker. nous avons utilisé un niveau de signification de $p < 0.05$ pour tous les tests.

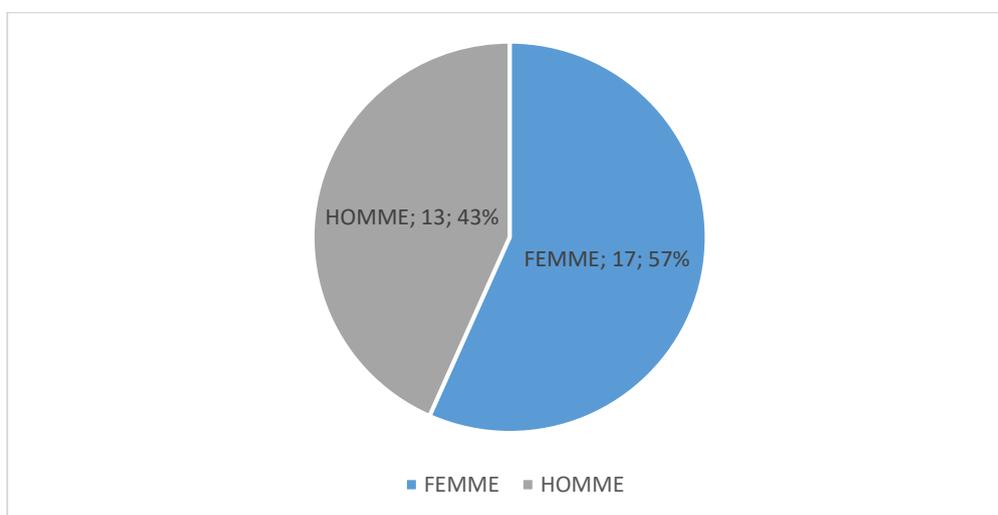
III. RESULTATS

1. ETUDE DESCRIPTIVE :

1.1. Données épidémiologiques :

A. Répartition selon le sexe :

Pendant notre étude, On a pu Inclure 30 patient dont 13 étaient des hommes et 17 des femmes



Graphique 1 : Répartition selon le sexe

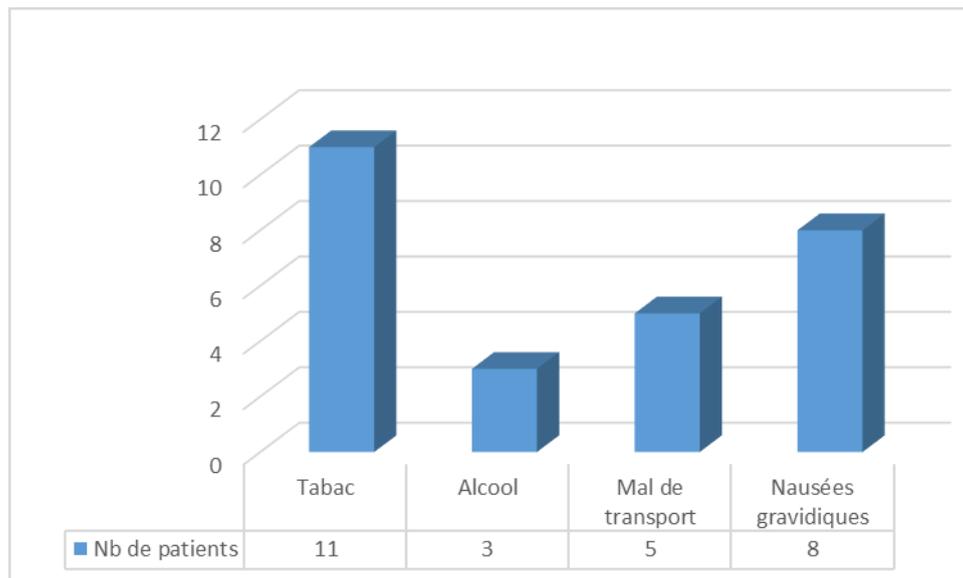
**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

B. Répartition selon l'Age

- L'âge a été défini comme l'âge du patient lors du moment de l'inclusion
- L'âge moyen de nos patients était de 49,3+/- 11,89 avec des extrêmes allant de 25 à 68 ans

C. Répartition selon les Antécédents :

36.7 % des patients étaient fumeurs et 10% des consommateurs d'alcool occasionnellement, 16,7 % des patients avaient des antécédents de mal de transport et 26.7% des patientes avaient des antécédents de nausées gravidiques.



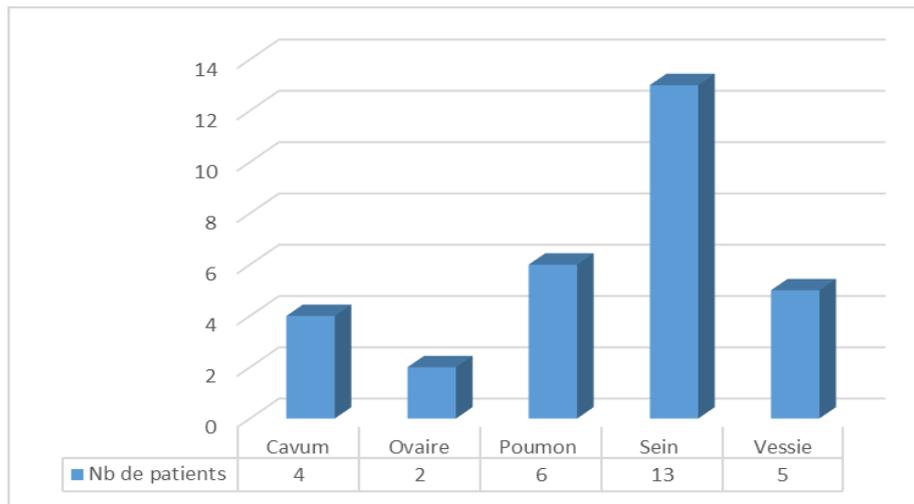
Graphique 2 : répartition selon les antécédents des patients

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

D. Répartition selon le type de cancer

Les patients interrogés avaient principalement un cancer du sein (43.3%).

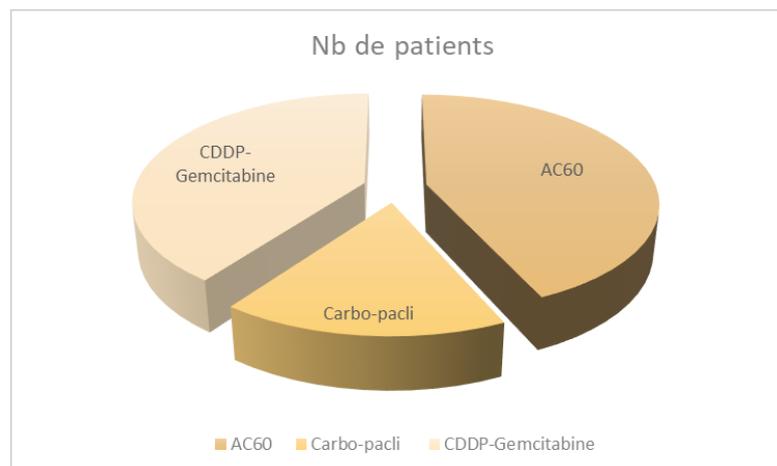
Les autres pathologies retrouvées, par ordre de fréquence, sont le cancer du poumon (20%) le cancer du cavum (16.7%), le cancer de vessie (13.3%) et le cancer de l'ovaire (6.7%).



Graphique 3 : Répartition selon le diagnostic

E. Répartition selon le protocole de chimiothérapie

La majorité des protocoles utilisés étaient classés hautement émétisant (56,6%), 43,4% étaient moyennement émétisant.



Graphique 4: Répartition selon le protocole de chimiothérapie

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

1.2. Description des nausées et vomissements

Incidence des nausées et vomissements

Dans un premier temps, nous avons voulu voir quelle était l'incidence des nausées et vomissements de façon générale

Tableau 1 : Nombre de patients ayant eu des nausées lors de leur première cure de chimiothérapie

	Nausées anticipées	Nausées aiguës	Nausées retardées
Présence	0	30	21
Grade 1	-	6	20
Grade 2	-	24	1
Grade 3	-	0	0

Tableau 2 : Nombre de patients ayant eu des vomissements lors de leur première cure de chimiothérapie

	Vomissements anticipés	Vomissements aiguës	Vomissements retardés
Présence	0	30	23
Grade 1	-	13	18
Grade 2	-	17	5
Grade 3	-	0	0

2. Etude analytique

L'ensemble des participants de l'étude avaient déjà eu une première série de chimiothérapie, au cours de laquelle tous ont manifesté des symptômes de nausées et de vomissements, malgré un traitement antiémétique standard.

Les nausées aiguës étaient observées chez tous les participants, atteignant un grade 2 chez 80% d'entre eux. À une phase tardive, seuls 21 patients (soit 70%) présentaient encore des nausées. Les vomissements, tant aigus que tardifs, étaient présents chez tous les patients, avec une prédominance de ceux de grade 2 (56,7% en phase aiguë et 76,7% en phase tardive).

Au cours de la cure d'essai, les nausées aiguës ont régressé chez seulement deux patients. Concernant leur intensité dans les 48 heures suivant la chimiothérapie, une diminution a été observée chez 60% des participants, passant de grade 2 à grade 1 (P-value : 0.018 <0.05), Les nausées tardives ont complètement disparu chez 3 patients.

En ce qui concerne les vomissements, ils étaient présents chez tous les participants lors de la phase aiguë des deux cures, avec une prévalence de grade 2 chez 56% des cas lors de la première cure et chez 53% des cas lors de la cure d'essai. Les vomissements tardifs étaient présents chez 23 patients lors de la première cure et chez 22 patients lors de la cure d'essai, principalement de grade 1 dans les deux cas.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

**Tableau 3 : Prévalence des vomissements entre la cure d'essai et a cure de
contrôle**

	PERIODE	1 ^{ère} Cure	2 ^{ème} Cure	P value
Nausées	Aigus	30	28	.157
	Tardifs	21	18	.003
Vomissements	Aigus	30	30	1
	Tardifs	23	22	.317

Les résultats de l'analyse montrent que pour les nausées aiguës, bien que la différence de fréquence entre la première et la deuxième cure ne soit pas statistiquement significative (p -value = 0,157), il y a une tendance vers une réduction du nombre de cas de nausées entre les deux périodes de traitement. En revanche, pour les nausées tardives, la diminution de leur fréquence est statistiquement significative (p -value = 0,003), ce qui suggère que le traitement anti-émétique, incluant la prise de gingembre, a un impact positif sur la réduction des nausées survenant après la chimiothérapie. Concernant les vomissements, qu'ils soient aigus ou tardifs, les différences de fréquence entre les deux cures ne sont pas statistiquement significatives (p -values > 0,05), indiquant qu'il n'y a pas eu d'effet significatif sur la réduction du nombre de cas de vomissements dans cette étude.

IV. DISCUSSION

A. Généralités sur les nausées et vomissements chimio-induits

Les nausées et les vomissements sont un système de défense de l'organisme face à une agression telle que les agents de chimiothérapie. Les nausées correspondent à un système d'alarme et elles peuvent être suivies de vomissements ou non. Elles sont accompagnées de sueurs, pâleur, palpitations, salivation, et d'une modification de la motilité gastrique (9). L'action de vomir correspond à l'expulsion du contenu gastrique par la bouche, permise par une contraction simultanée de nombreux muscles avec une augmentation de la pression intra-abdominale (10). Les nausées sont beaucoup plus difficiles à qualifier, quantifier et traiter que les vomissements.

Les nausées et vomissements sont classés selon 5 grades dans le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)(11):

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Tableau 4 : Classification des nausées et vomissements selon le CTCAE

Grade	1	2	3	4	5
Nausées	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique ou hydrique insuffisant, nutrition parentérale ou hydratation IV \geq 24h	-	-
Vomissements	1 - 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	3 - 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h	\geq 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24h; Alimentation parentérale ou hydratation IV \geq 24h	Risque vital	Décès

Le risque principal est la déshydratation et la perte trop importante de poids, ainsi que la diminution de la qualité de vie pouvant entraîner un désir d'arrêt du traitement. De plus, des vomissements répétés peuvent entraîner une ulcération et/ou une hémorragie digestive, ainsi que des troubles métaboliques tels qu'une hypokaliémie ou une alcalose pour lesquels un remplissage peut être nécessaire. (12,13)

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Les molécules utilisées en chimiothérapie entraînent des nausées et des vomissements par stimulation de différents chimiorécepteurs. Elles n'entraînent pas toutes la même sévérité de nausées et vomissements, elles sont donc classées selon leur niveau émétisant.

Le mécanisme des nausées et vomissements commence par la stimulation de mécanorécepteurs ou de chimiorécepteurs. Ceci active des afférences, telles que le nerf vague, qui vont stimuler l'area postrema et le noyau du tractus solitaire. Des molécules circulant dans le sang peuvent aussi activer directement la CTZ, située sous le plancher du IV^e ventricule et qui est n'est pas protégée par la barrière hémato encéphalique. (14)

1. Protocoles de chimiothérapies et classement

1.1. Niveaux émétisants

Les molécules utilisées en chimiothérapie sont classées selon 4 niveaux émétisants :

Tableau 5: Niveaux émétisants et pourcentage de NVCI

Niveau émétisant	% de patients ayant des NVCI sans prophylaxie antiémétique
Très faiblement	Moins de 10%
Faiblement	Entre 10 et 30%
Moyennement	Entre 30 et 90%
Fortement	Plus de 90%

Les molécules sont regroupées selon leur niveau émétisant dans le [tableau 3] (15) :

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Tableau 6 : Classement des molécules selon leur niveau émétisant

Très faiblement	Faiblement	Moyennement	Hautement
Risque de NVCI < 10 %	Risque de NVCI entre 10 et 30 %	Risque de NVCI entre 31 et 90 %	Risque de NVCI > 90 %
Alemtuzumab	Bexarotène	Aldesleukine > 12-15 MU ^b /m ^{2a}	Altrétamine
Interféron alpha	Capécitabine	Azacitidine	Carmustine > 250 mg/m ^{2a}
L-asparaginase	Cytarabine 100-200 mg/m ^{2a}	Bendamustine	Cisplatine > 50 mg/m ^{2a}
Bévacizumab	Docétaxel	Busulfan > 4 mg/j	Cyclophosphamide > 1,5 g/m ^{2a}
Bléomycine	Doxorubicine liposomale	Carboplatine	Dacarbazine
Bortézomib	Étoposide i.v.	Carmustine < 250 mg/m ^{2a}	Méchloréthamine
Busulfan	Fludarabine <i>per os</i>	Cisplatine < 50 mg/m ^{2a}	Pro carbazine
Cétuximab	5-fluorouracile	Cyclophosphamide < 1,5 g/m ^{2a}	Streptozocine
Chlorambucil	Gemcitabine	Cyclophosphamide <i>per os</i>	
Cladribine	Ixabépilone	Cytarabine > 1 g/m ^{2a}	
Dasatinib	Méthotrexate 50-250 mg/m ^{2a}	Dactinomycine	
Décitabine	Mitomycine C	Daunorubicine	
Denileukin diftitox	Mitoxantrone	Doxorubicine	
Erlotinib	Nilotinib	Épirubicine	
Fludarabine i.v.	Paclitaxel	Étoposide <i>per os</i>	
Gefitinib	Pemétréxed	Idarubicine i.v. et <i>per os</i>	
Gemtuzumab ozogamycine	Topotécan i.v. et <i>per os</i>	Ifosfamide	
Hydroxyurée	Vorinostat	Irinotécan	
Lapatinib		Imatinib	
Lénalidomide		Lomustine	
Melphalan <i>per os</i>		Melphalan i.v. > 50 mg/m ^{2a}	
Méthotrexate < 50 mg/m ^{2a}		Méthotrexate 250-1 000 mg/m ^{2a}	
Nélarabine		Oxaliplatine > 75 mg/m ^{2a}	
Panitumumab		Témozolomide	
Pentostatine		Trioxysde d'arsenic	
Rituximab		Vinorelbine <i>per os</i>	
Sorafénib			
Sunitinib			
Temsirolimus			
Thalidomide			
Thioguanine			
Trastuzumab			
Vinblastine			
Vincristine			
Vinorelbine i.v.			

1.2. Protocoles

Dans les cas de pluri-thérapie, c'est la molécule la plus émétisante du protocole qui définit son niveau émétisant.

Si la chimiothérapie se déroule sur plusieurs jours, chaque jour doit être considéré comme un premier jour de chimiothérapie et la prémédication antiémétique doit être adaptée au niveau émétisant du jour.

2. Les différents types de nausées et vomissements chimio-induits

On répertorie plusieurs types de nausées et vomissements selon leur délai d'apparition par rapport à l'administration de la chimiothérapie.

2.1. Nausées et vomissements anticipés

Les nausées et vomissements anticipés (ANV) apparaissent pendant les 48 heures précédant la chimiothérapie. On les retrouve chez 18 à 57% des patients (16). 25% des patients seraient touchés lors de leur 4e cycle de traitement. Le mécanisme d'apparition serait le conditionnement de type Pavlovien(10,17) : un stimulus conditionné, tel qu'une hospitalisation, associé à un stimulus non conditionné, comme l'administration d'une chimiothérapie, entraînent une réponse non conditionnée telle que le vomissement lors de la première cure. Si ce schéma se répète, le vomissement risque d'apparaître à chaque hospitalisation.

Parmi les facteurs influençant la survenue de ces nausées et vomissements anticipés, on trouve, comme pour tous les types de NVCI, le sexe féminin, un âge inférieur à 50 ans, un antécédent de nausées gravidiques, le niveau émétisant de la chimiothérapie, la présence d'effets indésirables suite à la cure précédente tels que les vertiges, les étourdissements, les nausées et vomissements.(18) L'anxiété et le fait de s'attendre à avoir des ANV sont aussi des facteurs favorisants.

Le moyen le plus efficace pour les prévenir est d'empêcher la survenue de nausées et vomissements aigus et retardés. Cependant, cela n'étant pas toujours possible, il existe des moyens pharmacologiques pour les prévenir : les anxiolytiques. Deux études, résumées par C. Kamen et al., ont montré

l'intérêt d'utiliser ces molécules dans les 48 heures précédant l'administration de la chimiothérapie (18) : la première étude en double aveugle contre placebo était réalisée chez 57 femmes ayant un cancer du sein, l'étude a mis en évidence une diminution des nausées anticipées et de l'utilisation d'hypnotiques. Dans la seconde étude, menée chez 180 patients, l'alprazolam était ajouté à une trithérapie antiémétique et a montré une diminution significative de l'apparition de nausées et vomissements anticipés.

La molécule de choix pour ce type de NVCI sera le lorazépam, administré à une dose de 0,5 à 2mg per os avant la chimiothérapie. Il est également possible d'utiliser l'alprazolam, mais son rôle dans la prévention des NVCI anticipés n'est pas complètement connu (16).

2.2. Nausées et vomissements aigus

Les nausées et vomissements aigus surviennent dans les 24h après l'administration de la chimiothérapie. Les principaux neurotransmetteurs impliqués sont la sérotonine et la substance P. Les molécules antinéoplasiques attaquent les cellules du tube digestif, ce qui entraîne une libération importante de sérotonine. Cette dernière va se fixer sur ses récepteurs 5-HT₃, situés sur les nerfs vagues qui sont à proximité. Cela entraîne une stimulation du centre du vomissement (ensemble de neurones dans le tronc cérébral qui peuvent être activés par des afférences nerveuses provenant du tube digestif, de la cavité oropharyngée, du système vestibulaire, de l'area postrema ou des centres nerveux supérieurs) et l'acte de vomir. Les molécules circulant dans le sang peuvent également stimuler la zone chémoréceptrice (CTZ) située au niveau du ventricule IV, non protégé par la BHE, ce qui va activer le centre du

vomissement. (19)

Les antagonistes des récepteurs NK1, sur lesquels se fixe la substance P, permettent un contrôle de plusieurs types de vomissements et ils agissent sur la phase aiguë mais aussi la phase retardée. Ces récepteurs se situent au niveau central (CTZ notamment) et au niveau périphérique.

Les sétrons, ou antagonistes des récepteurs 5-HT3, seront les molécules de choix afin d'éviter la survenue de nausées et vomissements aigus. Le palonosétron est la molécule recommandée, à la dose de 0,25mg en intraveineux ou 0,50mg per os.(6) Les molécules de cette famille seront décrites par la suite.

2.3. Nausées et vomissements retardés

Ils apparaissent entre la 24ème et la 120ème heure après l'administration de la chimiothérapie. Leur mécanisme est mal connu, ils sont donc plus difficiles à traiter. Cependant, il y a moins de risque qu'ils apparaissent si les vomissements de la phase aiguë ont été évités.

Ils ont été mis en évidence lors de l'administration de cisplatine à forte dose : celui-ci entraîne des vomissements entre la première et la deuxième heure après son administration, suivi d'une période où le patient se sent mieux et d'un rebond entre 48 et 72 heures. (19)

Il est important de les prévenir et de les traiter afin de diminuer le risque de survenue de NVCI anticipés. Cependant, ils apparaissent parfois après que le patient soit rentré à son domicile : il faut donc que le médecin anticipe leur survenue et établisse une prescription adaptée.

Les moyens pharmacologiques à disposition sont les corticoïdes, les anti-NK1 et les anti-dopaminergiques en solution de secours. (15) Ils seront exposés plus en détails par la suite.

2.4. Les moyens de prévention

Afin de prévenir et de traiter les NVCI, il est possible de recourir à l'allopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie, ou encore l'acupuncture.

2.5. Médicaments allopathiques

a. Sétrons

Ils ont été commercialisés dans les années 90.

Ce sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃, principalement situés sur les nerfs vague et au niveau de la CTZ. Les récepteurs à la sérotonine ont un rôle dans la régulation de l'appétit, du cycle veille/sommeil, de l'humeur et des vomissements.(20) Le récepteur 5-HT₃ est un récepteur-canal cationique: il est composé de 5 protéines formant un canal transmembranaire et son activation entraîne la création d'un signal électrique.(21,22)

Ces molécules sont utiles pour prévenir les nausées et vomissements aigus, il n'y a pas de bénéfice à les prescrire en phase retardée (15). Cependant, d'après certains auteurs, ils peuvent être utilisés au-delà de la phase aiguë si le patient ne tolère pas les corticoïdes ou le métoclopramide. (23)

Actuellement en France, 3 molécules sont disponibles : l'ondansétron, le granisétron et le palonosétron.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

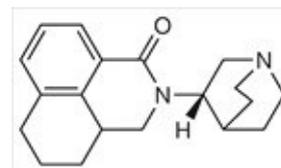
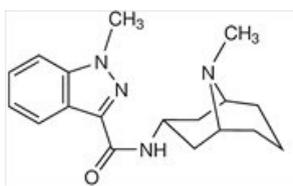


Figure 1 : Ondansétron Figure 2 : Granisétron Figure 3 : Palonosétron

De nombreuses études ont montré une équivalence thérapeutique entre les anciennes molécules (ondansétron et granisétron), leur administration par voie orale est aussi efficace que par voie veineuse et une administration biquotidienne n'apporte pas d'avantages par rapport à une administration unique (19). Les posologies de ces molécules sont retrouvées dans le [Tableau 4]. Des doses plus élevées ne sont pas nécessaires car les récepteurs sont saturés. (23)

Leurs principaux effets secondaires ressentis par les patients sont les céphalées et la constipation. Sur le plan biologique, ils peuvent entraîner une élévation transitoire des transaminases. (19,23)

Ce sont des médicaments d'exception, leur prescription doit donc se faire sur une ordonnance spécifique. (20)

Tableau 6 : Posologies des sétrons

Molécule	Phase aiguë J1	Phase retardée J2&3
Granisétron	Orale : 2mg	Orale : 1 mg 2x/jour
	IV : 1 mg ou 0,1mg/kg	
Ondansétron	Orale : 24mg pour HEC, 8mg pour MEC 2x/jour	Orale : 8mg 2x/jour
	IV : 8mg ou 0,15mg/kg	
Palonosétron	IV : 0,25mg	

***Ondansétron**

L'ondansétron ne nécessite pas d'ajustement de posologie chez les patients de plus de 65 ans. La dose maximale chez les patients en insuffisance hépatique (insuffisance modérée à sévère) est de 8mg/jour.

Les effets indésirables rapportés sont les céphalées, la sensation de rougeur ou chaleur, le hoquet, la constipation et l'élévation transitoire des enzymes hépatiques.

L'ondansétron n'est ni inducteur ni inhibiteur enzymatique. Il est cependant lui-même métabolisé en partie par le CYP3A4. Aucun ajustement n'est nécessaire en cas d'association à un inducteur ou inhibiteur de ce cytochrome.

Le pic plasmatique est à 1,5 heure après une administration orale de 8 mg et à 6 heures après une administration rectale. La biodisponibilité est autour de 60% et la liaison aux protéines plasmatiques entre 70 et 75%. Le métabolisme est hépatique et moins de 5% est excrété sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie est de 3 heures en per os et IV (augmentée à 5 heures chez les personnes âgées et en insuffisance rénale) et 6 heures par voie rectale. En cas d'insuffisance hépatique, la biodisponibilité augmente à 100% et la demi-vie est entre 15 et 32 heures.(24)

***Granisétron**

Les mêmes doses sont utilisées en prévention ou en traitement :

- 1 à 3 mg en IV 5 minutes avant le début de la chimiothérapie
- 1 à 2 mg *per os* dans l'heure qui suit le début de la chimiothérapie puis 2 mg/jour en une ou deux prises jusqu'à 7

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

jours après la chimiothérapie

L'insuffisance rénale ou hépatique ne nécessite pas de réduction de dose.

Le pic plasmatique est à 2 heures après l'administration. La biodisponibilité est d'environ 60% (à cause d'un effet de premier passage hépatique). La liaison aux protéines plasmatiques est de 65%. Le métabolisme est hépatique : moins de 20% est éliminé sous forme inchangée dans les urines tandis que le reste est excrété dans les selles et les urines. La demi-vie est de 4 à 5 heures chez un sujet sain et entre 9 et 12 heures chez un sujet cancéreux souffrant d'une atteinte hépatique, le métabolisme ne se faisant pas correctement. (25,26)

***Palonosétron**

L'administration se fait par voie IV 30 minutes avant la chimiothérapie : injection de 250 µg de palonosétron sur 30 secondes. Il peut aussi être donné par voie orale : 500 µg 1 heure avant la chimiothérapie.

Les effets indésirables sont les mêmes que ceux de l'ondansétron, éventuellement associés à de la diarrhée, de la fatigue et des douleurs abdominales.

Les interactions sont les mêmes que pour l'ondansétron.

La biodisponibilité par voie orale est de 97% et le pic plasmatique est à 5 heures. Il se lie aux protéines plasmatiques à 62%. La moitié est métabolisée par le CYP450 dans le foie. La demi-vie est de 40 heures. (27)

b. Anti-NK1

La substance P, ou neurokinine 1, est un peptide dont les récepteurs NK1 sont situés au niveau central, notamment au niveau de la CTZ et du noyau du tractus solitaire, ainsi qu'au niveau périphérique, dans le tube digestif par exemple. La fixation de cette molécule sur ses récepteurs couplés aux protéines Gq entraîne des vomissements. Des antagonistes non peptidiques ont donc été mis au point et l'on pense que leur action est principalement centrale.(28) Ils agissent en entraînant une déplétion de substance P et donc une dépression de l'activité des neurones. (29)

Le chef de file de cette classe d'antiémétique est l'aprépitant. Il s'administre par voie orale à raison de 125mg le premier jour et de 80mg à J2 et J3 « en association avec un antagoniste des récepteurs 5-HT3 et un corticoïde dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement ou modérément émétique » d'après son AMM. (30)

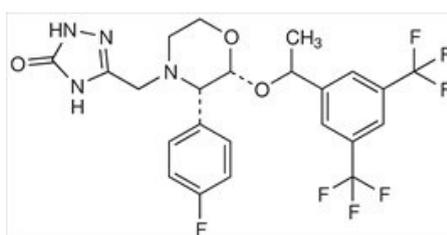


Figure 4 : Aprepitant

L'autre molécule disponible est le fosaprépitant qui est une prodrogue hydrosoluble de l'aprépitant. Son administration se fait par voie IV et il est métabolisé en apnépitant en 30 minutes.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Les études ont montré une augmentation de l'efficacité de l'aprépitant lorsqu'il est associé à d'autres molécules antiémétiques. Il sera donc utilisé en association lors des chimiothérapies fortement émétisantes.(19)

Les principaux effets indésirables sont l'asthénie, le hoquet et la dyspepsie. On trouve également des sensations vertigineuses, des céphalées et des troubles digestifs. (19,23,30) Sur le plan biologique, on peut constater une élévation des enzymes hépatiques. (30,31)

L'aprépitant est métabolisé par le CYP3A4 et c'est un inhibiteur modéré et un inducteur de ce cytochrome ; ces effets sont moindres lors d'une administration parentérale. (30) C'est également un inducteur retardé du CYP2C9.(19,30) Les interactions sont potentiellement nombreuses, il conviendra d'être vigilant lors de la délivrance de ce médicament en consultant notamment l'historique médicamenteux du patient et son dossier pharmaceutique.

Les principales interactions retrouvées (30,31) sont avec :

- La warfarine, pour laquelle il faudra renforcer la surveillance de l'INR jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement,
- Les contraceptifs oraux dont l'efficacité peut être diminuée pendant 1 mois. Il conviendra d'associer une autre méthode contraceptive jusqu'à 2 mois après la dernière prise,
- Les corticoïdes : il faudra diminuer de 50% la dose de dexaméthasone et de méthylprednisolone en *per os* et de 25% la dose de méthylprednisolone en IV, sauf s'ils sont intégrés au protocole de chimiothérapie

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

La biodisponibilité est de 67% pour la gélule de 80 mg et de 59% pour la gélule de 120mg. Le pic plasmatique se situe à 4 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est très importante (97%). L'élimination est rénale et biliaire après métabolisation hépatique. La demi-vie est entre 9 et 13 heures. (30,31)

La prise de la gélule dosée à 125 mg se fait 1 heure avant la chimiothérapie et les gélules de 80 mg doivent être administrées les matins des 2 jours suivant.

c. Corticoïdes

Leur mécanisme d'action est mal connu, ils inhiberaient la synthèse des prostaglandines dont les propriétés émétisantes sont reconnues (10,16). Ils augmentent l'efficacité des antiémétiques auxquels ils sont associés et, en monothérapie, ils sont suffisants pour prévenir les NVCI induits par les chimiothérapies faiblement émétisantes.(23)

Les plus utilisés sont la dexaméthasone et la méthylprednisolone.(19)

Lorsqu'ils sont associés à l'aprépitant, les doses administrées doivent être diminuées de 50% pour la dexaméthasone et de 25% pour la méthylprednisolone, à cause des propriétés d'induction enzymatique du CYP 3A4.(19)

Les doses de dexaméthasone sont reportées dans le [tableau 5](19,32).

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Tableau 7: Posologies de la dexaméthasone

	Phase aiguë	Phase retardées
Chimiothérapie hautement Émétisante	20mg PO ou IV	8mg J2 à J4
Chimiothérapie moyennement Émétisante	8mg PO ou IV	8mg J2 et J3

d. Antagonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques agissent sur les récepteurs D2, situés principalement au niveau de la CTZ, mais aussi au niveau périphérique pour certains d'entre eux.

Ils sont répartis en 3 familles chimiques :

- Butyrophénones
- Phénothiazines
- Benzamides

Leurs principaux effets indésirables sont un syndrome extrapyramidal, une dyskinésie, de la somnolence, des troubles cardiovasculaires et des diarrhées.

***Dompéridone**

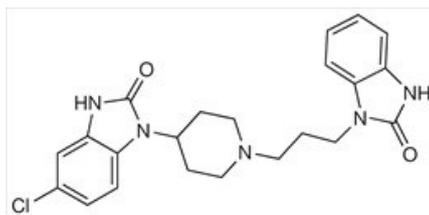


Figure 5 : Dompéridone

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Notamment à cause du risque d'allongement de l'espace QT, la dompéridone doit être prescrite pour une durée maximale de 7 jours, sans dépasser 30 mg/jour par voie orale chez l'adulte. Son action est principalement périphérique, elle ne passe quasiment pas la BHE.(33,34)

Les effets indésirables provoqués par la dompéridone sont :

- Sécheresse buccale
- Galactorrhée, gynécomastie ou aménorrhée par augmentation de la prolactinémie
- Augmentation de l'espace QT, arythmie ventriculaire pouvant entraîner le décès (uniquement pour la forme IV)
- Syndrome extrapyramidal : dystonie, syndrome malin des neuroleptiques, dyskinésie

Elle est contre-indiquée chez les personnes ayant des problèmes cardiaques. Elle ne doit pas non plus être administrée avec des médicaments entraînant une hypoprolactinémie car elle diminuerait leur action. De par son effet prokinétique, elle peut influencer sur l'absorption d'autres molécules.

La biodisponibilité est faible (15%) à cause d'un effet de premier passage hépatique et d'un métabolisme intestinal. Le pic plasmatique a lieu 30 minutes après la prise, la liaison aux protéines plasmatique est d'environ 90%. La métabolisation hépatique est suivie d'une élimination urinaire à 30%. La demi-vie est de 7,5 heures.

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

***Métoclopramide**(35,36)

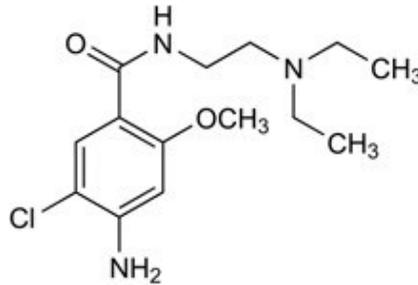


Figure 6 : Métoclopramide

Le métoclopramide augmente la tonicité du sphincter gastro-œsophagien et relâche le sphincter pylorique. Il a également un effet direct sur la CTZ.

La posologie maximale est 10mg 3 fois par jour pendant 5 jours ; la dose journalière ne doit pas excéder 500 µg/kg. Cette dose doit être réduite de moitié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Les effets indésirables sont des symptômes extrapyramidaux : dystonie (chez des patients jeunes), dyskinésies tardives (pour des traitements longs et des patients âgés), agitation, somnolence, vertiges, anxiété, confusion, tremblements, troubles tensionnels et gastro-intestinaux, dyspnée, dépression, perturbations visuelles, urines fréquentes et incontinence, céphalées. Le métoclopramide stimule également la production de prolactine, entraînant une galactorrhée.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Compte-tenu des nombreux effets indésirables possibles, un certain nombre de précautions sont à respecter :

- Patients hypertendus, épileptiques : augmentation de la fréquence et de la sévérité des crises : on surveillera la tension artérielle et on n'utilisera pas ce médicament chez les patients épileptiques
- Risque d'augmentation de troubles gastro-intestinaux existants : selon le trouble, on préférera donner une autre molécule telle que la métopimazine (Vogalène®).
- Risque de crise hypertensive si présence de phéochromocytome : il est préférable de ne pas administrer de métoclopramide dans ce cas
- Attention particulière lors de l'utilisation de machines ou de la conduite car risque accru de somnolence : il faut prévenir le patient afin qu'il soit plus vigilant

Le métoclopramide peut être la cause d'interaction quand il est associé à d'autres médicaments :

- Les autres médicaments entraînant des symptômes extrapyramidaux comme les phénothiazines
- Les drogues ayant une action sur les récepteurs centraux de la dopamine
- Les dépresseurs du SNC qui augmentent les effets de somnolence
- Les anti-muscariniques et les analgésiques opioïdes qui antagonisent les effets gastro-intestinaux du métoclopramide

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) avec un risque de syndrome sérotoninergique

Le métopropramide est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité varie de 30 à 100 % selon les individus à cause d'un effet de premier passage hépatique variable. Le pic plasmatique se situe 1 à 2 heures après administration. La liaison aux protéines plasmatiques est entre 14 et 30%.

Il passe la BHE et la barrière placentaire. La demi-vie est de 4 à 6 heures. L'excrétion est majoritairement urinaire : 85% est éliminé en 72h. L'élimination par les selles représente 5%.

e. Benzodiazépines

Elles sont utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques dans la prévention des NVCI anticipées et en deuxième ligne de traitement en cas d'échec d'une première thérapie.

La molécule la plus utilisée sera le lorazépam. Une étude menée par Harrousseau en 2000 (37) a montré que l'ajout de lorazépam à la bithérapie classique (ondansétron et méthylprednisolone) améliorerait la qualité de vie des patients, sans augmenter les effets indésirables, en diminuant le nombre d'épisodes vomitifs et nauséux.

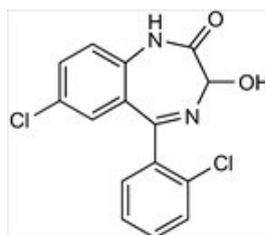


Figure 7 : Lorazépam

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Le lorazépam est une benzodiazépine de courte durée d'action. En se liant à ses récepteurs GABAergiques, elle renforce l'activité du GABA qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau.

Il est administré à la posologie d'un à deux milligrammes par voie orale. Son action est notamment importante sur les nausées et vomissements anticipés par son effet anxiolytique, sédatif et amnésiant.(38)

Les principaux effets indésirables sont la somnolence, la sédation, la faiblesse musculaire et l'ataxie. Ses effets seront majorés s'il est associé à d'autres dépresseurs du SNC tels que l'alcool, les antidépresseurs, les antihistaminiques ou les antipsychotiques.

L'absorption du lorazépam est rapide et sa biodisponibilité est d'environ 90%. Le pic plasmatique survient 2 heures après l'administration. La liaison aux protéines plasmatiques est de 85%. Il passe la BHE et la barrière placentaire. Son métabolisme est hépatique et l'élimination est urinaire. La demi-vie est entre 10 et 20 heures. (38)

f. Autres

***Cannabinoides**

On trouve la nabilone et le dronabinol qui sont des dérivés du tétrahydrocannabinol (THC), un des constituants du cannabis. Ils sont utilisés en seconde ligne de traitement dans certains pays mais ne sont pas commercialisés en France. (13) Ils diminueraient les nausées et stimuleraient l'appétit.(39)

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

Les principaux effets indésirables sont l'hypotension orthostatique, la dysphorie, la somnolence et les hallucinations. (19)

***Neuroleptiques**

Parmi les neuroleptiques pouvant être utilisés pour lutter contre les NVCI, on trouve l'olanzapine et l'halopéridol.

L'olanzapine est un antipsychotique atypique. Cette molécule agit sur de nombreux récepteurs :

- Dopaminergiques : D1, D2, D3, D4
- Sérotoninergiques : 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆
- Catécholamines : adrénérique α 1
- Acétylcholine : muscariniques
- Histaminiques : H1

Son action sur les nausées et vomissements est mal connue mais elle vient probablement du blocage des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques qui sont, de façon reconnue, impliqués dans ce phénomène. (40-42)

Les essais successifs effectués sur l'olanzapine permettent de montrer une efficacité sur les nausées retardées notamment, à la posologie de 5mg les 2 jours précédant la chimiothérapie puis 10mg par jour pendant 4 à 7 jours dès le premier jour de chimiothérapie.

L'avantage de cette molécule est qu'elle ne nécessite qu'une administration par jour et qu'elle améliorerait de façon générale la qualité de vie des patients en agissant sur de multiples récepteurs. D'un point de vue pharmacologique, l'olanzapine n'a pas d'influence sur le CYP 450, ce qui limite

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

très fortement les interactions.

Sur une courte durée d'administration, l'effet indésirable principal est la somnolence.

Cette molécule pourrait également avoir un intérêt dans le soulagement des nausées et vomissements réfractaires mais les études ne sont pas suffisantes. Il serait intéressant également de faire des études pour les chimiothérapies sur plusieurs jours.

L'halopéridol est un neuroleptique appartenant à la famille des butyrophénones. Il agit donc notamment sur les récepteurs dopaminergiques en les bloquant. Les effets indésirables provoqués par cette molécule sont proches de ceux de la dompéridone. Sa biodisponibilité se situe autour de 70%. On retrouve deux pics plasmatiques : le premier entre 3 et 6 heures après l'administration et le second entre 12 et 20 heures.(43)

Ces médicaments étant prescrits hors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le médecin doit le préciser sur l'ordonnance et doit motiver son choix dans le dossier du patient. Il devra également expliquer à ce dernier que le médicament n'est pas prescrit dans le cadre habituel.

Les médicaments prescrits hors AMM ou hors de leur indication thérapeutique ne peuvent faire l'objet d'un remboursement.

g. Thérapeutiques complémentaires

En plus des traitements que l'on a pu étudier précédemment, certains patients font appel à des traitements complémentaires tels que l'homéopathie, la phytothérapie ou l'aromathérapie, l'acupuncture ou d'autres formes de médecine chinoise.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Les traitements complémentaires sont définis comme « des traitements adjuvants qui peuvent pallier les effets secondaires des traitements conventionnels et leur retentissement psychologique. Ils participent à l'amélioration de la qualité de vie et sont utilisés en même temps que les traitements standards spécifiques. »(44) Il s'agirait d'une « stratégie active et autonome pour faire face au cancer ».(45)

La fréquence d'utilisation est variable selon les études : entre 18 et 83% pour certains (45) et environ 28% pour d'autres (46). L'homéopathie est la méthode la plus utilisée (60%), suivie par la diététique (44%) puis la phytothérapie (37,5%). (46)

Les patients utilisent ces thérapeutiques dans le but de renforcer les défenses de l'organisme, de mieux supporter le traitement anticancéreux (diminution de la fatigue et des nausées), d'augmenter les chances de réussite du traitement et pour une partie de traiter la maladie elle-même. (44,46)

Les femmes entre 20 et 50 ans avec un bon niveau d'instruction sont les patientes qui utilisent le plus ces traitements.(44,46)

La plupart des patients qui utilisent ces méthodes complémentaires n'en informent que leur médecin traitant et environ 1/3 n'informent ni le médecin traitant ni l'oncologue. (45) Ces méthodes peuvent pourtant interagir avec le traitement anticancéreux et en diminuer l'efficacité ou en augmenter les effets indésirables.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Certaines personnes cependant ne veulent pas utiliser ces traitements complémentaires parce qu'ils n'en voient pas l'intérêt ou à cause :

- Du risque d'interactions
- D'un nombre déjà important de médicaments
- De leur oncologue qui les proscrit

****Acupuncture***

L'acupuncture est utilisée en Chine depuis 2500 ans et son intérêt dans le soulagement des nausées et vomissements a été mis en avant dans les années 80 par la découverte du point d'acupuncture P6, situé près du poignet. (47) Elle est aujourd'hui reconnue par la HAS comme une méthode ayant fait ses preuves et 15 à 20% des patients sous chimiothérapie anticancéreuse y auraient recours en France.(48)

Il existe plusieurs méthodes de stimulation des points d'acupuncture :

- L'acupression : méthode non invasive qui consiste à placer un bouton ou la pulpe des doigts au niveau du poignet pour exercer une légère pression.
- L'électrostimulation : application d'un courant électrique de surface à travers un bracelet au point d'acupuncture souhaité.
- L'acupuncture classique : utilisation d'aiguilles d'acupuncture que l'on place au point souhaité, c'est une stimulation manuelle.
- L'électroacupuncture : on applique une stimulation électrique sur les aiguilles d'acupuncture.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Le point d'acupuncture ayant un effet sur les nausées et vomissement est le Pericardium 6, ou P6, qui se trouve à 3 cm du poignet, entre les tendons du muscle radial fléchisseur des doigts et le muscle palmaire long.

Parmi les différentes méthodes de stimulation qui existent, une seule serait efficace sur les vomissements aigus : l'électroacupuncture, elle utilise des aiguilles d'acupuncture associées à une stimulation électrique. La stimulation avant la chimiothérapie rendrait la méthode plus efficace. (47)

L'acupuncture n'a pas d'incidence sur les nausées aiguës. (49)

Les effets indésirables sont très souvent transitoires et bénins :

- Sensation douloureuse lors de l'insertion de l'aiguille
- Sensation de malaise lors de la séance
- Sensation de fatigue
- Augmentation des symptômes pendant 24 à 48 heures après la séance.

Une vigilance accrue doit être portée chez les patients présentant un lymphœdème, des troubles cutanées ou hématologiques.

Avant de commencer la séance, il est important de vérifier que le matériel utilisé est stérile et que le cabinet médical est équipé d'un DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux).

De plus, seul un médecin ayant suivi une formation adaptée et ayant reçu une autorisation d'exercice peut proposer cette méthode de soins. (48)

Cependant, les études ne sont pas assez nombreuses, n'emploient pas les mêmes méthodes et ont été faites avant la mise sur le marché de molécules récentes. Cela ne permet pas de conclure à une réelle efficacité de

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

l'acupuncture dans la prise en charge des NVCI.(50,51) Toutefois, si elle est réalisée dans de bonnes conditions, elle ne semble pas dangereuse et elle n'interfère pas avec le traitement anticancéreux

****Phytothérapie***

Le gingembre est largement utilisé comme épice et agent aromatisant et jouit d'une longue réputation dans les médecines traditionnelles asiatiques (y compris indiennes [Ayurvedic], chinoises et moyen-orientales) et occidentales. (52–53) Le rhizome en poudre de *Z officinale* est utilisé depuis longtemps comme remède à base de plantes contre les troubles gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements, la dyspepsie, la constipation, les flatulences et les coliques. La recherche scientifique moderne a également confirmé que le gingembre pourrait être efficace contre les nausées et les vomissements induits par le mal des transports, le mal de mer, la chirurgie et la grossesse (54–55) En ce qui concerne les CINV, il existe des preuves de l'efficacité du gingembre chez les animaux. (52–56) Le gingembre possède plusieurs activités pharmacologiques intéressantes qui peuvent être efficaces contre les CINV. Ces mécanismes comprennent l'inversion de l'inhibition de la vidange gastrique induite par le cisplatine chez le rat, (57) l'activité antagoniste des récepteurs 5-HT₃, (58) et l'élimination des radicaux libres susceptibles de provoquer des vomissements. (59) Les activités antiémétiques du gingembre pourraient être principalement attribuées à ses constituants piquants, les gingérols et les shogaols, qui sont tous deux des composés phénoliques. (60) Cependant, les essais cliniques sur l'efficacité du gingembre contre les CINV ont été relativement peu nombreux et avec des

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

résultats incohérents, (61–62) avec presque aucun rapport antérieur dans une population de patients homogène et avec le cancer du sein avancé comme principale tumeur maligne. Par conséquent, le présente étude a été conçu pour évaluer l'activité antiémétique du gingembre contre les types aigus et retardés de CINV chez les patientes atteints d'une tumeur solide qui subissaient leur première expérience de chimiothérapie.

****Aromathérapie***

Les huiles essentielles que l'on peut utiliser dans la prévention des nausées et vomissements sont les HE de basilic exotique (*Ocinum basilicum* spp. *Basilicum*), de citron (*Citrus lemon*) et de menthe poivrée (*Mentha piperita*).⁽⁶³⁾ 55

Cette dernière est la seule à avoir un usage bien établi par l'HMPC de l'EMA.⁽⁶⁴⁾ Elle provient de l'hybridation entre la menthe aquatique (*Mentha aquatica* L.) et la menthe verte (*Mentha spicata* L.). Pour être reconnue de qualité pharmaceutique, l'HE de *Mentha piperita* doit contenir :

- 30 à 55 % de menthol,
- 14 à 32 % de menthone,
- 1,5 à 10 % d'isomenthone,
- 1 à 8 % de menthofurane,
- 2,8 à 10 % d'acétate de menthyle,
- 3,5 à 8 % d' 1,8-cinéole
- 1 à 3,5 % de limonène.

En revanche, elle doit contenir au maximum 3 % de pulégone, 0,2 % d'isopulégol et 1 % de carvone.^(65,66)

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Cette HE a montré un effet significatif dans les nausées et vomissements post-opératoires. Une étude menée en 2013 montre une diminution du nombre d'épisodes de vomissement et de l'intensité des nausées dans les 24 heures qui suivent la chimiothérapie suite à l'ingestion toutes les 4 heures de capsules contenant des HE de *Mentha spicata* et *Mentha piperita*.(67)

Son utilisation est à éviter chez les enfants de moins de 8 ans, les femmes enceintes et les patients épileptiques ou asthmatiques. Elle est contre-indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires ou inflammation de la vésicule biliaire et de problèmes hépatiques. Des précautions sont à prendre chez les patients présentant une hernie hiatale, des calculs biliaires ou des reflux gastro-œsophagiens.(68,69) Elle est déconseillée en inhalation chez les enfants de moins de 12 ans.

L'HE de menthe poivrée peut entraîner des interactions avec la codéine et le midazolam (Buccolam®).

Des réactions allergiques sont possibles, notamment dues à la présence de menthol. L'inhalation de doses trop importantes peut entraîner des nausées, des tremblements musculaires, des troubles cardiaques à type de bradycardie et des troubles nerveux tels que l'ataxie. La dose létale par voie orale est de 50 gouttes en une prise. (70)

Elle peut être utilisée par voie orale à raison d'une goutte sur un support neutre, à renouveler 30 minutes plus tard si besoin. On peut y associer l'HE de gingembre en quantités égales, cependant elle n'a pas montré de bénéfice dans la prise en charge des NVCI.(71)

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

L'HE de citron est photosensibilisante, elle ne doit donc pas être utilisée si le patient est traité par de la radiothérapie.

****Homéopathie***

L'homéopathie présente un rapport bénéfice risque favorable même si aucune étude n'a démontré son efficacité. En 2000, le British Medical Journal dit : « les médicaments homéopathiques en hautes dilutions, prescrits par des professionnels formés, sont probablement sans danger et peu susceptibles de provoquer des réactions indésirables graves».

Plusieurs souches homéopathiques peuvent être proposées au patient selon les symptômes qu'il présente :

- Ipeca 5CH : quand les vomissements n'améliorent pas l'état du patient
- Ignatia 5CH : quand le sujet est aggravé par la consommation d'un plat léger et amélioré par la distraction
- Nux vomica 9CH : les nausées, les vomissements et la somnolence sont améliorés par un repos après le repas
- Arsenicum album 7CH : quand les nausées et vomissement sont améliorés par la chaleur locale, le sujet est anxieux et agité, son état est amélioré par l'air frais sur le visage

La posologie est de 2 granules 3 fois par jour, 2 granules supplémentaires seront administrées au moment du coucher pour Arsenicum album.(72)

Dans Cancer et Homéopathie, Bagot propose également la souche *Okoubaka Aubrevillei* 4CH à la posologie de 3 granules 3 fois par jour le jour et le lendemain de chaque traitement. Cette souche est indiquée quand les nausées sont aggravées au réveil après le repas et à la pensée de la nourriture, quand les vomissements ne soulagent pas et épuisent.(73)

3. Schémas de prémédication antiémétique

3.1. Chimiothérapie très faiblement émétisante

Aucune prémédication n'est requise pour les chimiothérapies très faiblement émétisantes, que ce soit pour la phase aiguë ou la phase retardée.

3.2. 4.2 Chimiothérapie faiblement émétisante

Il est possible d'utiliser un corticoïde pendant les premières 24 heures ou éventuellement du métoclopramide. Aucune prophylaxie n'est recommandée pour la phase retardée.

3.3. Chimiothérapie modérément émétisante

Pour la phase aiguë, il est recommandé de donner un sétron associé à un corticoïde, avec de l'aprépitant ou non. Pour la phase retardée, il doit être administré un corticoïde et de l'aprépitant s'il a été utilisé en phase aiguë. Il est possible de remplacer le corticoïde par un sétron, cependant leur utilité est limitée.

3.4. Chimiothérapie fortement émétisante

En phase précoce, il faut administrer une association de sétron, corticoïde et aprépitant.

En phase retardée, seuls le corticoïde et l'aprépitant sont à utiliser.

B. DISCUSSION DES RESULTATS

Les résultats de la présente étude ont indiqué réduction de l'intensité des nausées après la prise du gingembre pendant 6 à 24 heures après la chimiothérapie, ainsi qu'une réduction de la prévalence des nausées tardives . Malgré cet effet, aucun autre bénéfice supplémentaire significatif du gingembre n'a été observé contre la prévalence des vomissements aigus ou retardés induits par la chimiothérapie.

Contrairement aux nausées/vomissements liés à d'autres situations telles que la grossesse, le mal des transports et la chirurgie, l'efficacité du gingembre pour réduire les NVIC reste relativement inconnue avec seulement quelques études à cet égard. Par conséquent, des recherches plus approfondies à cet égard semblent nécessaires et pourraient être utiles pour être mises à la disposition de la communauté scientifique. L'étude menée par Pace (74) 31 a étudié l'efficacité du gingembre par rapport à un placebo dans un groupe de 41 patients leucémiques qui étaient sous chimiothérapie plus un agent antiémétique prochlorpérazine. Les résultats ont indiqué une diminution significative du score des symptômes de nausées aiguës dans le groupe gingembre par rapport au groupe placebo. (74) 31 Cependant, l'effet du gingembre sur les CINV retardées n'a pas été évalué. Dans la deuxième étude, celle de Pecoraro et al. (75) 32 , une réponse complète au traitement des NVIC aiguës plus importante a été rapportée chez les sujets recevant du gingembre par rapport au placebo. Il s'agissait encore une fois d'une petite étude (12 participants) avec des limites concernant l'examen de l'effet du gingembre sur les CINV retardées.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

La troisième étude, menée par Sontakke et al, (76) 33 , qui avait une conception randomisée, prospective, croisée et en double aveugle, a évalué les effets du gingembre par rapport au métopoclopramide et à l'ondansétron chez 60 patients recevant du cyclophosphamide à faible dose en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. provoquant de légers vomissements. Les résultats impliquent l'efficacité du gingembre dans le contrôle des nausées et des vomissements, son efficacité antiémétique étant égale à celle du métopoclopramide mais inférieure à celle de l'ondansétron. L'étude de Sontakke et al (76) 33 n'est pas directement comparable au présent travail, car ils ont administré du gingembre au lieu du traitement antiémétique standard , alors que dans le travail actuel, le gingembre a été co-administré avec le régime standard . De plus, cette dernière étude n'a pas étudié l'effet du gingembre sur la prévalence ou la gravité des NVIC retardées.

La quatrième enquête était une étude randomisée, en double aveugle et croisée qui a évalué l'efficacité du gingembre (1 g/j) contre les types aigus et retardés de vomissements induits par le cisplatine chez 48 patients atteints d'un cancer gynécologique (de l'ovaire ou du col de l'utérus). D'après les résultats, l'ajout de gingembre au régime antiémétique standard des patients sous traitement par cisplatine n'a eu aucun bénéfice significatif contre les NVIC aiguës. Cependant, dans la phase retardée de la chimiothérapie (jours 2 à 5), l'efficacité du gingembre dans le contrôle des nausées et des vomissements ne s'est pas révélée significativement différente de celle du métopoclopramide (40 mg/j). 34 (77) Ces résultats sont presque conformes aux conclusions de

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

la cinquième étude de Zick et al, 35 (78) qui ont mené un vaste essai randomisé et en double aveugle auprès de 162 patients. Les patients ont été randomisés pour recevoir 1 g/j de gingembre, 2 g/j de gingembre ou un placebo pendant 3 jours, et tous recevaient un antagoniste des récepteurs 5-HT3 et/ou de l'aprépitant comme traitement antiémétique standard. Les résultats impliquent que le gingembre, quelle que soit la dose, n'a eu aucun avantage supplémentaire significatif dans la diminution de la prévalence ou de la gravité des NVIC aiguës ou retardées. Dans la même étude, le gingembre à forte dose (2 g/j) était associé à des épisodes de nausées retardées plus graves que le gingembre à faible dose (1 g/j) ou le placebo. De plus, les sujets prenant à la fois du gingembre (à l'une ou l'autre dose) et de l'aprépitant présentaient des nausées retardées plus graves que ceux qui prenaient uniquement de l'aprépitant.

Enfin, le rapport le plus récent sur ce sujet concerne une présentation de Ryan et al 36 (79) lors de la réunion annuelle 2009 de l'ASCO. Il s'agissait d'un essai clinique multisite bien conçu, de phase II/III, randomisé, contrôlé par placebo et en double aveugle, qui visait à évaluer l'efficacité du gingembre (0,5, 1,0 ou 1,5 g par jour) contre les CINV aiguës chez 644 patients, comme ainsi que la détermination de sa dose la plus efficace. Les résultats ont indiqué que toutes les doses de gingembre réduisaient considérablement les nausées, les doses de 0,5 g et 1 g étant les plus efficaces. Cependant, l'effet du gingembre sur les vomissements ne s'est pas révélé significatif.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

En comparant nos résultats avec ces études, il est important de noter que notre étude ajoute à la littérature en examinant l'effet du gingembre en combinaison avec le traitement antiémétique standard. Cependant, nos résultats montrent des améliorations limitées des nausées et vomissements, ce qui souligne la nécessité de recherches supplémentaires pour clarifier le rôle du gingembre dans la gestion des effets secondaires de la chimiothérapie.

**Tableau 9: Comparaison des essais cliniques sur l'efficacité du gingembre
contre les CINV**

	Dose de Gingembre	Source de gingembre	Type de NVCI évalué	Résultats
Sontakke et al. ⁷⁶	2 g/j	Racine séchée en poudre	NVCI aiguë	Efficace contre les NVCI Aigus
Manusirivithaya et al. ⁷⁷	1 g/j	Racine en poudre	NVCI aiguës et retardées	Aucun bénéfice supplémentaire contre les NVCI aiguës ; contrôle des NVIC retardées avec une efficacité égale à Celle du métoclopramide
Zick et coll. ⁷⁸	1,0 et 2,0 g/j	Extrait de racine séchée	NVCI aiguës et retardées	Aucun bénéfice supplémentaire contre les NVIC aiguës ou retardées

C. LIMITES DE L'ETUDE

Bien que notre étude explore une approche innovante en associant le traitement antiémétique standard avec du gingembre officinal, offrant ainsi une alternative potentielle pour améliorer le contrôle des nausées et vomissements chez les patients sous chimiothérapie, elle présente plusieurs points faibles vu qu'on a pas inclus de groupe témoin ou de bras comparateur recevant un placebo ou un autre traitement, ce qui rend difficile l'évaluation précise de l'efficacité du traitement avec du gingembre officinal par rapport à d'autres options disponibles.

*Petite taille de l'échantillon : Bien que nous avons inclus 30 patients, le nombre relativement restreint peut limiter la puissance statistique de votre étude et affecter la généralisation de vos résultats à une population plus vaste, ainsi en l'absence de randomisation, il peut y avoir un risque de biais de sélection ou d'autres biais qui pourraient influencer les résultats de manière imprévisible. Les symptômes de nausées et vomissements ont été auto-évalués par les patients, ce qui pourrait introduire un biais de perception ou de rapport, affectant la fiabilité des données recueillies.

V. Conclusion

La gravité des nausées et des vomissements post-chimiothérapie constitue un défi majeur pour de nombreux patients, pouvant considérablement affecter leur qualité de vie et leur capacité à tolérer le traitement. Les nausées et les vomissements peuvent varier en intensité et en durée en fonction de plusieurs facteurs, notamment le type de chimiothérapie reçue, la sensibilité individuelle du patient, et l'efficacité du traitement antiémétique administré.

Les nausées et les vomissements post-chimiothérapie peuvent entraîner une détresse significative chez les patients, affectant leur capacité à manger, à boire et à fonctionner normalement dans leur vie quotidienne. La gravité de ces symptômes peut varier d'une personne à l'autre, mais dans les cas les plus sévères, ils peuvent entraîner une déshydratation, une malnutrition et une altération de la fonction physique et psychologique.

La prise en charge des nausées et des vomissements post-chimiothérapie repose sur une approche multidisciplinaire incluant des médicaments antiémétiques, des interventions non pharmacologiques et un soutien psychologique. Les médicaments antiémétiques tels que les antagonistes des récepteurs 5-HT₃, les corticostéroïdes et les neurokinine-1 (NK-1) antagonistes sont couramment utilisés pour prévenir et traiter ces symptômes. De plus, des interventions complémentaires telles que l'acupuncture, l'hypnose, et l'utilisation de remèdes naturels comme le gingembre peuvent également être bénéfiques pour certains patients.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Il est essentiel de surveiller attentivement la réponse du patient au traitement antiémétique et d'ajuster la prise en charge en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Les patients doivent être encouragés à communiquer ouvertement avec leur équipe médicale afin de signaler tout symptôme persistant ou incapacitant, permettant ainsi une gestion proactive des nausées et des vomissements.

Les résultats de notre étude prospective ont démontré une réduction significative de l'intensité des nausées dans les 6 à 24 heures suivant la prise de gingembre, lorsqu'administré en combinaison avec le traitement antiémétique standard, comprenant l'ondansétron et la prednisolone, chez des patients recevant une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante pour un cancer solide. Cependant, aucun bénéfice supplémentaire significatif du gingembre n'a été observé concernant la prévalence des nausées tardives, les vomissements aigus ou retardés induits par la chimiothérapie. En Comparaison avec d'autres études Nos résultats sont cohérents avec plusieurs autres études examinant l'effet du gingembre sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, bien que la plupart de ces études aient été menées avec des protocoles légèrement différents. Certaines études ont montré une réduction significative des nausées aiguës, mais aucune amélioration significative des nausées retardées. Cependant, des variations dans les résultats ont été observées, ce qui souligne la nécessité de davantage de recherches pour clarifier le rôle spécifique du gingembre dans la gestion des effets secondaires de la chimiothérapie.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

Bien que notre étude suggère que l'ajout de gingembre au traitement antiémétique standard peut offrir des avantages limités dans la réduction des nausées induites par la chimiothérapie, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les facteurs qui pourraient influencer la réponse au gingembre, tels que la posologie optimale et la durée du traitement. Des études de plus grande envergure, idéalement randomisées et contrôlées par placebo, pourraient fournir des informations plus précises sur l'efficacité du gingembre dans ce contexte.

En conclusion, notre étude contribue à la littérature existante en examinant l'effet du gingembre en combinaison avec le traitement antiémétique standard chez les patients recevant une chimiothérapie pour un cancer solide. Bien que des améliorations limitées aient été observées, davantage de recherches sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle du gingembre dans la gestion des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, afin d'optimiser les stratégies de prise en charge des effets secondaires chez les patients atteints de cancer.

BIBLIOGRAPHIE

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

1. Jordan K, Sippel C, Schmoll H-J. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *The Oncologist*. 2007 Sep 1;12(9):1143-50.
2. Mailliez A, Bonneterre J. Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. *Bull Cancer (Paris)*. 2010 Feb 1;97(2):233-43.
3. Mazzotti E, Cappellini GC., Buconovo S. Treatment-related side effects and quality of life in cancer patients – Springer. *Support Care Cancer*. 2012;20:2553-7.
4. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:192-6.
5. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of Risk Factors Predicting Chemotherapy-Related Nausea and Vomiting: Results From a European Prospective Observational Study. *J Pain Symptom Manage*. 2014 May;47(5):839-848.e4.
6. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010 May 1;21(suppl 5):v232-43.
7. AFSOS. Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits [Internet]. Available from:

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

http://www.afsos.org/IMG/pdf/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf

8. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol.* 2012 Aug 1;23(8):1986-92.
9. Hesketh PJ. *Management of Nausea and Vomiting in Cancer and Cancer Treatment.* Jones & Bartlett Learning; 2005. 280 p.
10. Grélot L, Bianchi AL. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. *Médecine Thérapeutique.* 2000 Jul 10;3(2):149-57.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. 2010 juin. Available from:
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
12. Faure S. Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse. [Httpwwwem- Premiumcomdatarevues051537000047047010](http://www.em-premium.com/buadistant.univ-angers.fr/article/179599/resultatrecherche/36) [Internet]. 2008 Jul 30 [cited 2015 Feb 26]; Available from:
<http://www.em-premium.com/buadistant.univ-angers.fr/article/179599/resultatrecherche/36>
13. Nausea and vomiting (Latest modification: 22-Jan-2015): Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from:
<https://www.medicinescomplete.com/buadistant.univ->

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

angers.fr:2443/mc/martindale/2009/670-a7-17-q.htm

14. Pleuvry BJ. Physiology and pharmacology of nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care Med.* 2015 Sep;16(9):462-6.
15. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. *Bull Cancer (Paris).* 2009 Oct;96(10):952-60.
16. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Quebec; 2012.
17. Anticipatory nausea and vomiting – Springer. [cited 2015 Jan 9]; Available from: <http://link.springer.com/buadistant.univ-angers.fr/article/10.1007/s00520-010-0980-0/fulltext.html>
18. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, Janelins M, Peoples AR, Roscoe JA, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol.* 2014 Jan 5;722:172-9.
19. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2482-2494.
20. Faure S. Sétrons. *Actual Pharm.* 2012 Avril;(515):57-60.
21. Les récepteurs centraux de la sérotonine [Internet]. [cited 2016 Sep 29]. Available from: http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/bitstream/handle/10608/2783/MS_1993_1_21.pdf?sequence=1
22. Papageorgiou N, Sanctuary H. Les voies de la sérotonine : un récepteur

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

devient moins mystérieux [Internet]. Sciences de base. 2016 [cited 2016 Oct 24]. Available from: <http://actu.epfl.ch/news/les-voies-de-la-serotonine-un-recepteur-devient--2/>

23. Paul LPS, Gourio C, Galais MP, Chedru-Legros V. Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques : réalisation d'un arbre décisionnel et place de l'aprépitant (Emend[®]). J Pharm Clin. 2006 Apr 1;25(2):79-85.
24. Ondansetron: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/ms-10033-c.htm#m3149-y>
25. Granisetron: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/ms-3385-h.htm#m3385-h>
26. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit : Granisétron [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. 2016 [cited 2016 Nov 21]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64912071&typedoc=R&ref=R0168671.htm>
27. Palonosetron Hydrochloride: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ->

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

angers.fr:2443/mc/martindale/2009/3205-v.htm

28. Diemunsch P, Collange O, Noll E. Actualités dans les traitements antiémétiques. *Prat En Anesth Réanimation*. 2010 Sep;14(4):232-5.
29. Jacquemin D, Broucker D de. Manuel de soins palliatifs – 4e édition: Clinique, psychologie, éthique. Dunod; 2014. 1242 p.
30. Aprepitant: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from:

<https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/19781-s.htm>
31. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Emend [Internet]. 2008 [cited 2016 Apr 7]. Available from:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151216133489/anx_133489_fr.pdf
32. Les nausées et vomissements chimio-induits – Le Moniteur des Pharmacies n° 2579 du 23/04/2005–Revue– Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cited 2015 Sep 15]. Available from:

<http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2579/les-nausees-et-vomissements-chimio-induits.html>
33. Etienne-Selloum N, Faure S. Antiémétiques dopaminergiques. In: *Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique*. Elsevier-Masson. Issy-les-Moulineaux; 2015. p. 418-22.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

34. Domperidone: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/ms-6544-h.htm#m6544-h>
35. Metoclopramide: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/2009/ms-11464-n.htm>
36. Metoclopramide: Clarke's Analysis of Drugs and Poisons [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from: <https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/clarke/current/c-d1e744425.htm>
37. Harousseau J-L, Zittoun R, Bonnetterre J, Hedouin M, Ouvry J. Amélioration du contrôle des nausées et vomissements lors d'une chimiothérapie modérément émétisante, par l'association ondansétron méthylprednisolone et lorazépam, chez des patients en échec d'une association antiémétique antérieure. Bull Cancer (Paris). 2000 Jul 19;87(6):491-7.
38. Lorazepam: Martindale: The Complete Drug Reference [Internet]. [cited 2016 Jul 12]. Available from: https://www.medicinescomplete.com.buadistant.univ-angers.fr:2443/mc/martindale/current/7060-y.htm?q=lorazepam&t=search&ss=text&tot=218&p=1#_hit
39. Marinol [Internet]. [cited 2016 Nov 8]. Available from:

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>

40. Fonte C, Fatigoni S, Roila F. A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy- induced nausea and vomiting and in palliative care patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Aug;95(2):214-21.
41. Tan L, Liu J, Liu X, Chen J, Yan Z, Yang H, et al. Clinical research of Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:131.
42. Navari RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 5;722:180-6.
43. BÜTTNER MT. Haloperidol dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements : une revue systématique des essais randomisés et contrôlés. Genève; 2004.
44. Dilhuydy J-M. L'attrait pour les médecines complémentaires et alternatives en cancérologie : une réalité que les médecins ne peuvent ni ignorer, ni réfuter. *Bull Cancer (Paris)*. 2003 Jul 1;90(7):623-8.
45. Philibert C, Hoegy D, Philippe M, Marec-Bérard P, Bleyzac N. Évaluation du recours aux médecines alternatives et complémentaires orales dans un service d'onco-hématologie pédiatrique. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Oct;102(10):854-62.
46. Simon L, Prebay D, Beretz A, Bagot J-L, Lobstein A, Rubinstein I, et al. Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France. *Bull Cancer (Paris)*. 2007 May 1;94(5):483-8.

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

47. Streitberger K, Ezzo J, Schneider A. Acupuncture for nausea and vomiting: An update of clinical and experimental studies. *Auton Neurosci*. 2006 Oct 30;129(1-2):107-17.
48. AFSOS. L'acupuncture en onco-hématologie [Internet]. 2014 Dec 12 [cited 2016 Jul 27]. Available from:
http://www.afsos.org/IMG/pdf/Acupuncture_AFSOS_VF_12_DEC.pdf
49. McKeon C, Smith C, Hardy J, Chang E. Acupuncture and Acupressure for Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review. *Aust J Acupunct Chin Med*. 2013;8:2-27.
50. Lee J, Dodd M, Dibble S, Abrams D. Review of Acupressure Studies for Chemotherapy- Induced Nausea and Vomiting Control. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Nov;36(5):529- 44.
51. Ezzo J, Richardson M-A, Vickers A. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy- induced nausea or vomiting. *Cochrane Libr [Internet]*. 2006 [cited 2016 Aug 25
52. Sharma SS, Kochupillai V, Gupta SK, Seth SD, Gupta YK. Efficacité antiémétique du gingembre (*Zingiber officinale*) contre les vomissements induits par le cisplatine chez le chien. *J Ethnopharmacol*. 1997;57 :93-96.
53. Visalyaputra S, Petchpaisit N, Somcharoen K, Choavaratana R. L'efficacité de la racine de gingembre dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires après laparoscopie gynécologique ambulatoire. *Anesthésie*. 1998;53 :506-510.
54. Grontved A, Brask T, Kambskard J, Hentzer E. Racine de gingembre

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

- contre le mal de mer. *Acta Oto-Laryngol* . 1988 ; 105 : 45-49.
56. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri RA. Gingembre pour les nausées et vomissements pendant la grossesse : essai randomisé, en double insu et contrôlé par placebo. *Obstet Gynecol* . 2001;97 : 577-582.
57. Yamahara J, Rong HQ, Naitoh Y, Kitani T, Fujimura H. Inhibition des vomissements induits par des médicaments cytotoxiques dans le suncus par un constituant du gingembre. *J Ethnopharmacol* . 1989 ; 27 : 353-355.
58. Sharma SS, Gupta YK. Inversion du retard induit par le cisplatine dans la vidange gastrique chez le rat par le gingembre (*Zingiber officinale*). *J Ethnopharmacol* . 1998;62 :49-55.
59. Huang QR, Iwamoto M, Aoki S et al. Effet anti-5-hydroxytryptamine₃ de la galanolactone, diterpénoïde isolé du gingembre. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* . 1991 ; 39 : 397-399.
60. Aeschbach R, Loliger J, Scott BC et al. Actions antioxydantes du thymol, du carvacrol, du 6-gingérol, de la zingérone et de l'hydroxytyrosol. *Toxicol chimique alimentaire* . 1994;32 :31-36.
61. Wilkinson JM. Gingembre : une revue de ses usages médicaux. *Bioméd Res* . 1999;1:23-32.
62. Pace J. Ingestion orale de gingembre encapsulé et action d'auto-soins signalée pour le soulagement des N&E associés à la chimiothérapie. *Résumés de thèses International* . 1987;47:3297-B.
- 63-Marx W, McCarthy AL, Ried K, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

- a randomized double blind, placebo-controlled trial. BMC Complement Altern Med. 2014 Apr 9;14(1):134.
- 64-European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., folium [Internet]. 2007 [cited 2016 Aug 25]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059393.pdf
- 65-Derbré S, Leclerc M-V. Prise en charge des vomissements, diarrhées et constipation par les thérapeutiques complémentaires et alternatives. Actual Pharm. 2014 Mar;53(534):47-52.
- 66-European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Mentha x piperita* L., aetheroleum [Internet]. 2007 [cited 2016 Aug 25]. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059313.pdf
- 67-Shah PP, Mello PMD. A review of medicinal uses and pharmacological effects of *Mentha piperita*. Nat Prod Rad. 2004;3(4):214-221.
- 68-Lobstein A, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Menthe poivrée. Actual Pharm. 2016 Sep;55(558):57-9.
- 69-Tayarani-Najaran Z, Talasaz-Firoozi E, Nasiri R, Jalali N, Hassanzadeh MK. Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha x piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. eCancermedicalscience. 2013;7:290.

EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS

70–Lua PL, Salihah N, Mazlan N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy– induced nausea and vomiting and health–related quality of life in women with breast cancer. *Complement Ther Med.* 2015 Jun;23(3):396–404.

**EVALUATION DE L'EFFICACITE DU GINGEMBRE
(ZINGIBER OFFICINALE) DANS LE TRAITEMENT DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS CHIMIO
INDUITS**

71-Roux-Sitruk D, Quemoun A-C. Oncologie. In: Phytothérapie et aromathérapie : conseils et associations possibles. Le moniteur des pharmacies; 2016. p. 178.

72-Bagot J-L. Cancer et homéopathie. Rester En Forme Mieux Support Trait Narayana [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 25]; Available from: http://www.narayana-verlag.de/homoeopathie/pdf/Cancer-et-homeopathie-Jean-Lionel-Bagot.20714_Extrait.pdf

73-INSERM, Université Pierre et Marie Curie. BiostaTGV [Internet]. [cited 2015 Sep 10]. Available from: <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>