

Effets thérapeutiques inattendus des corticoïdes : utilisation en oncologie et en neurologie

Solène Pierrel

▶ **To cite this version:**

Solène Pierrel. Effets thérapeutiques inattendus des corticoïdes : utilisation en oncologie et en neurologie. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733409

HAL Id: hal-01733409
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733409

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE
2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2015

EFFETS THERAPEUTIQUES INATTENDUS DES CORTICOÏDES : UTILISATION EN ONCOLOGIE ET EN NEUROLOGIE

pour obtenir

le **Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Solène PIERREL**
née le 3 août 1990

Membres du jury

Président : **Mme Christine CAPDEVILLE-ATKINSON**,
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : **Mme Françoise LAPICQUE**,
Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier,
Faculté de Médecine de Nancy

M. Alexandre HARLE,
Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Pharmacie de Nancy

M. Antoine CONCHON,
Pharmacien Titulaire, Lunéville

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Béatrice FAIVRE
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Conseil de la Pédagogie
Président, Brigitte LEININGER-MULLER
Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier
Président, Béatrice DEMORE
Commission Prospective Facultaire
Président, Christophe GANTZER
Vice-Président, Jean-Louis MERLIN
Commission de la Recherche
Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine	Béatrice FAIVRE
Responsables de la filière Industrie	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable de la filière Hôpital	Béatrice DEMORE
Responsable Pharma Plus ENSIC	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus ENSAIA	Raphaël DUVAL
Responsable de la Communication	Marie-Paule SAUDER
Responsable de la Cellule de Formation Continue et individuelle	Béatrice FAIVRE
Responsable de la Commission d'agrément des maîtres de stage	Béatrice FAIVRE
Responsables des échanges internationaux	Bertrand RIHN
Responsable ERASMUS	Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Lucien LALLOZ

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER

Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Frédéric JORAND	*87*	*Eau, Santé, Environnement*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*

Xavier BELLANGER	*87*	*Parasitologie, Mycologie médicale*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biochimie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Anthony GANDIN	*87*	*Mycologie, Botanique*
Caroline GAUCHER	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie, Sécurité sanitaire*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Julie LEONHARD	*86*	*Droit en Santé*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie environnementale*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Sophie PINEL	*85*	*Informatique en Santé (e-santé)*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Rosella SPINA	*86*	*Pharmacognosie*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon directeur de thèse et président de jury

Madame le professeur Christine Capdeville-Atkinson

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée en acceptant d'encadrer ce travail. Vos remarques éclairées et votre réactivité m'ont été d'une aide précieuse dans la rédaction de ce manuscrit.

A mes juges

Madame Françoise Lapicque

Je vous suis très reconnaissante de tout le soutien et la disponibilité que vous avez manifestés à mon égard tout au long de mon cursus universitaire. Vos conseils avisés et humains m'ont permis de surmonter quelques anicroches de parcours. Merci d'avoir accepté de relire et juger ce travail.

Monsieur Antoine Conchon

Depuis ces nombreuses années, vous et votre épouse m'avez toujours épaulée et encouragée à obtenir le meilleur de moi-même. En acceptant de juger cette thèse d'exercice, vous mettez un point d'orgue à notre enrichissante collaboration.

Monsieur Alexandre Harlé

Votre érudition dans le domaine oncologique vous érige en juge de grande qualité pour le travail que j'ai effectué. Je vous exprime toute ma gratitude pour l'attention que vous porterez à cet ouvrage.

Table des matières

1. Introduction 1
2. Cortisone et glucocorticoïdes de synthèse 3
   2.1. Structure générale et classification 3
   2.2. Pharmacocinétique 5
      2.2.1. Résorption 5
      2.2.2. Transport plasmatique et diffusion 5
      2.2.3. Demi-vie, élimination 6
   2.3. Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action 7
   2.4. Indications et effets thérapeutiques attendus 9
      2.4.1. Anti-inflammatoire 9
      2.4.2. Immunosuppresseur et antiallergique 13
3. Utilisation en tant qu'antiémétique dans les chimiothérapies antinéoplasiques. 15
   3.1. Physiopathologie du vomissement 15
      3.1.1. Définition 15
      3.1.2. Mécanisme 16
      3.1.3. Chronologie et classification des NVCI 18
      3.1.4. Neuropharmacologie du vomissement induit par les médicaments cytotoxiques 20
   3.2. Traitement antiémétique 22
      3.2.1. Facteurs de variations 22
      3.2.2. Moyens thérapeutiques 24
   3.3. Place des stéroïdes dans les NVCI 29
      3.3.1. Molécules utilisées et posologies 29
      3.3.2. Mécanisme d'action 31
      3.3.3. Effets indésirables 34
      3.3.4. Efficacité 35
      3.3.5. Synergie avec les autres antiémétiques 36
4. Utilisation en tant qu'antiépileptique dans les spasmes infantiles : le syndrome de West 42
   4.1. Description de la pathologie 42
      4.1.1. Epidémiologie 42
      4.1.2. Clinique 43
      4.1.3. Etiologie 46
      4.1.4. Physiopathologie 47

4.1.5. Pronostic et évolution 49
4.2. Thérapeutique médicamenteuse 50
4.2.1. Etude comparative portant sur l'efficacité et la tolérance des différents traitements utilisés dans les spasmes infantiles : cas de l'étude UKISS 51
4.2.2. Corticothérapie 52
4.2.3. Utilisation du vigabatrin 60
4.3. Thérapeutique diététique : cas du régime cétogène 61
4.4. Autres thérapeutiques et mesures adjuvantes 62
4.4.1. Chirurgie 62
4.4.2. Kinésithérapie – Psychomotricité – Ergothérapie 63
4.5. Evolution et devenir 63
5. Conclusion 64

Liste des figures

Figure 1 : Filiation des corticoïdes naturels et artificiels 4
Figure 2 : Schéma d'un récepteur intracellulaire aux glucocorticoïdes 7
Figure 3 : Mécanisme d'action intracellulaire des glucocorticoïdes 8
Figure 4 : Impact biochimique des glucocorticoïdes sur la cascade enzymatique inflammatoire 10
Figure 5 : Physiopathologie des nausées et vomissements post-opératoires et chimio-induits 18
Figure 6 : Décours temporel et sévérité des trois types de vomissement observés en chimiothérapie oncologique 19
Figure 7 : Modèle biphasique de l'intensité émétique suivant l'administration de cisplatine 22
Figure 8 : Mode d'action schématisé des principaux antiémétiques utilisés en oncologie 28
Figure 9 : Recours à une médication antiémétique de secours après une chimiothérapie fractionnée par cisplatine chez des patients ayant reçu du dolasétron en monothérapie ou en association à la dexaméthasone 37
Figure 10 : Les effets inhibiteurs de la dexaméthasone (DX) sur la réponse émétique associée ou non au métoclopramide (Met) ou au ramosétron (Ram). 38
Figure 11 : Séquence montrant un spasme en flexion chez un nourrisson atteint du syndrome de West 43
Figure 12 : Tracé régulier observé lors d'un EEG normal 44
Figure 13 : Tracé hypsarythmique observé chez un enfant attient du syndrome de West 45
Figure 14 : Représentation schématique de l'hypothèse du stress prénatal entraînant les spasmes 48
Figure 15 : Schéma représentant l'activité rétroactive de l'ACTH et des corticostéroïdes sur la sécrétion de CRH 56
Figure 16 : Classification des stéroïdes neuroactifs 58

Liste des tableaux

Tableau I : Fixation des corticoïdes aux protéines plasmatiques 6
Tableau II : Effets pharmacologiques des corticoïdes sur les différents acteurs de l'inflammation 11
Tableau III : Effets pharmacologiques des corticoïdes sur les différents acteurs de l'immunité cellulaire 13
Tableau IV : Codification des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies 16
Tableau V : Etablissement d'un score de risque en fonctions des différents facteurs de risque individuels 24
Tableau VI : Recommandations de protocoles antiémétiques en fonction du potentiel émétisant des chimiothérapies et du score de risque personnel du patient 25
Tableau VII : Glucocorticoïdes utilisés dans la prévention des NVCI 29
Tableau VIII : Tableau d'équivalence des corticoïdes en association avec Emend® ... 30
Tableau IX : Protocole d'utilisation des corticoïdes dans les NVCI 30
Tableaux X : Niveaux de consensus et de preuves à propos de l'utilisation des corticostéroïdes comme antiémétiques 40
Tableau XI : Présentation des résultats du projet UKISS : efficacité des différents traitements étudiés 52
Tableau XII : Présentation des différents glucocorticoïdes per os utilisés en France dans le traitement des spasmes infantiles 53

Liste des annexes

Annexe 1 : Potentiel émétisant des anticancéreux 75
Annexe 2 : Aspect psycho-oncologique des vomissements anticipés 76
Annexe 3 : Protocoles thérapeutiques antiémétiques utilisés au cours des chimiothérapies antinéoplasiques 77
Annexe 4 : Règles hygiéno-diététique à mettre en œuvre pour la prise en charge des NVCI 79
Annexe 5 : Ordonnances à visée antiémétiques délivrées en officine de ville 80
Annexe 6 : Profil de l'étude UKISS 81
Annexe 7 : Schémas thérapeutiques utilisant la prednisolone dans le syndrome de West 82

LISTE DES ABREVIATIONS, ACRONYMES, UNITES

5-HT : 5-Hydroxytryptamine ou sérotonine
ACTH : Hormone corticotrope ou Adrénocorticotrophine
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
AMPA : Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
ARNm : Acide RiboNucléique messager
ASCO : American Society of Clinical Oncology
CBG : Corticosteroid Binding Globulin
CFE : Chimiothérapie faiblement émétisante
CHE : Chimiothérapie hautement émétisante
CME : Chimiothérapie moyennement émétisante
CMV : Cytomégalovirus
CPG : Central Pattern Generator
COX : Cyclo-oxygénase
CRH : Corticotropin-releasing hormone
CTFE : Chimiothérapie très faiblement émétisante
CYP : Cytochrome P
Da : Dalton
DXM : Déxamethasone
EEG : Eléctroencéphalogramme
ESMO : European Society for Medical Oncology
FDA : Food and Drug Administration
GABA : Acide γ-amino-butyrique
GILZ : Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper
GR : Glucocorticoid Receptor
h : Heure
HSP : Heat Shock Protein
ICAM : Molécule d'adhésion intercellulaire
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IM : Voie intramusculaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Voie intraveineuse
J : Jour
L : Litre
µM : Micromoles par litre
MALT : Tissu Lymphatique Associé aux Muqueuses
MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer
nM : Nanomoles par litre

NK1 : Neurokinine de type 1
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
NO : Monoxyde d'azote
NTS : Noyau du Tractus Solitaire
NVCI : Nausées et Vomissements Chimio-Induits
TNF : Tumor Necrosis Factor

1. Introduction

A l'aube de la seconde guerre mondiale, les services de renseignements américains eurent vent que les Allemands pillaient les glandes surrénales des abattoirs argentins afin d'améliorer les performances physiques des pilotes de la Luftwaffe. Edward Calvin Kendall, prestigieux chimiste américain, fut alors convoqué afin de synthétiser et évaluer l'intérêt d'un corticostéroïde destiné aux pilotes de l'US Air Force. Il poursuivit donc ses travaux entrepris en 1936 en collaboration avec la firme Merck, et développa ses recherches autour de la 11-déhydrocorticostrérone. La cortisone parviendra à être synthétisée totalement en 1952 et cette découverte va révolutionner la thérapeutique moderne. Elle valut aux scientifiques Kendall (chimie de synthèse), Reichstein (chimie extractive) et Hench (recherche clinique) l'attribution du prix Nobel de médecine et de physiologie en 1950 (Sneader, 2005).

Le premier emploi des corticostéroïdes en clinique humaine s'est concrétisé par un essai clinique utilisant une cortisone pour traiter une jeune femme atteinte d'arthrite rhumatoïde à un stade très avancé en 1948. Les résultats obtenus furent « miraculeux » et l'intérêt de la cortisone reconnu par la communauté scientifique (Chast, 2013). S'en est suivi en France une autorisation de mise sur le marché de la molécule de prednisone en 1955, concernant plus d'une centaine de maladies (Fardet, 2015).

La fluoration de la molécule stéroïdienne permit par la suite de développer des molécules plus actives et mieux tolérées. La corticothérapie a profondément bouleversé le traitement des maladies allergiques ou de l'immunité, des affections respiratoires, dermatologiques, oculaires etc. Tous les domaines de la thérapeutique humaine et animale sont aujourd'hui concernés. La prescription de ces médicaments est très redondante en France : on estime que 1 % de la population reçoit un traitement par corticoïdes à chaque instant (Fardet, 2015).

Pourtant ces molécules connues de longue date et tant utilisées gardent leur part d'ombre. En effet, si leurs effets indésirables nombreux et variés sont maintenant largement élucidés, leur mécanisme d'action pharmacologique fondamental reste particulièrement trouble.

En découlent des effets thérapeutiques, s'éloignant très nettement des trois propriétés classiques suscitées : une action antiémétique et une action antiépileptique.

Comment expliquer leur effet antiémétique et leur utilisation quasi-systématique lors des chimiothérapies antinéoplasiques ? Comment se justifie leur intervention en tant qu'antiépileptique dans le traitement des spasmes infantiles ou « syndrome de West » ?

L'objectif de ce travail est de présenter les effets thérapeutiques inattendus des stéroïdes à travers deux exemples concrets de leur utilisation. Utilisés en monothérapie ou en association, ils représentent dans les deux pathologies desquelles nous traiterons, un bénéfice thérapeutique de premier ordre. Nous tenterons également d'apporter des éléments scientifiques au déficit de compréhension des mécanismes d'action fondamentaux de ces médicaments, pourtant utilisés très largement et depuis de nombreuses années dans ces contextes. Afin d'y parvenir, nous rappellerons tout d'abord le mécanisme d'action pharmacologique des glucocorticoïdes ainsi que leurs effets thérapeutiques attendus.

2. Cortisone et glucocorticoïdes de synthèse

2.1. Structure générale et classification

Les stéroïdes sont des hormones lipophiles, de petites molécules de masse comprise entre 300 et 800 Dalton (Da). Elles sont immédiatement libérées dans l'organisme après leur synthèse par la corticosurrénale. Régulant de nombreuses fonctions physiologiques indispensables à la vie, et jouant un rôle prépondérant dans le maintien de l'homéostasie basale ou liée au stress, les glucocorticoïdes sont synthétisés de manière pulsatile selon un rythme nycthéméral sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien adrénergique (Koolman, Rhöm, Kamoun *et al.*, 1999).

La synthèse des stéroïdes est tissu spécifique, la production du cortisol endogène n'est présente que dans la zone fasciculée de la glande surrénale car celle-ci requiert une enzyme spécifique : la 17α-hydrolase (17α-OH). Chez les vertébrés, la biosynthèse des hormones stéroïdes débute à partir du cholestérol et est stimulée par l'adrénocorticotrophine (ACTH) libérée selon un cycle nycthéméral par le lobe antérieur de l'hypophyse. Le cholestérol peut provenir de différentes sources : il peut résulter d'une synthèse endogène ou bien provenir d'un apport exogène (notamment grâce à l'alimentation) par l'intermédiaire des *Low Density Lipoprotein* ou LDL (Koolman, Rhöm, Kamoun *et al.*, 1999).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens, ou corticoïdes, constituent une vaste famille de médicaments dérivés du cortisol. Ils se subdivisent en trois classes en fonction de leur activité principale :

* Les glucocorticoïdes (exemple : cortisol) synthétisés dans la zone fasciculée de la glande corticosurrénale qui agissent principalement sur le métabolisme glucidique et protidique.

* Les minéralocorticoïdes (exemple : aldostérone) synthétisés dans la zone glomérulée qui agissent essentiellement sur le métabolisme hydro-minéral.

* Des androgènes issus de la zone réticulée.

Les glucocorticoïdes, comme tous les stéroïdes, présentent une structure générale commune : ils dérivent tous du noyau prégnane. Il s'agit d'un noyau polycyclique saturé de formule générale $C_{17}H_{28}$ (le noyau stérane) sur lequel sont fixés des groupements méthyles. Les corticoïdes sont donc des composés de structure à 21 atomes de carbone dérivant du noyau prégnane sur lequel se greffent des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité (Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.*, 2014).

A partir de ce noyau prégnane, sont greffés des groupements chimiques destinés à optimiser l'effet du médicament *in vivo* (Figure 1) :

* double liaison 1-2.
* méthylation en 6 ou hydroxylation en 16 : augmentation de la solubilité.
* fluoration ou méthylation en 16α : diminution de l'activité minéralocorticoïde.
* fluoration en 6α ou 9α : augmentation de l'activité anti-inflammatoire mais aussi de l'activité minéralocorticoïde.

Il existe deux grandes classes de glucocorticoïdes : les glucocorticoïdes fluorés et les glucocorticoïdes non fluorés. L'appartenance à l'une ou l'autre classe implique pour ces molécules un profil pharmacodynamique différent (Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.*, 2014).

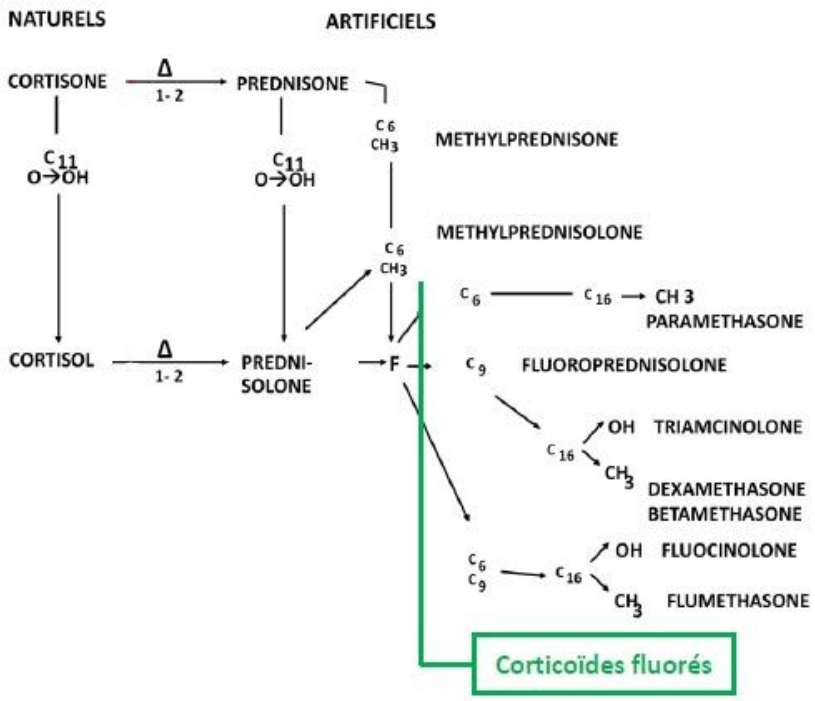


Figure 1 : Filiation des corticoïdes naturels et artificiels (Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.*, 2014)

Les principaux corticoïdes naturels sont le cortisol (11β, 17, 21, trihydroxy-4 pregnène 3,20-dione) et la cortisone. Ils ne sont pas utilisés *in vivo* pour leurs propriétés anti-inflammatoires mais indiqués dans l'hormonothérapie de substitution des insuffisances surrénaliennes (Pillon, 2011).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens quant à eux, sont des corticoïdes de synthèse qui se différencient des corticoïdes naturels par leurs moindres effets minéralocorticoïdes (à l'origine des effets secondaires).

2.2. Pharmacocinétique

2.2.1. Résorption

Lors d'une administration per os, les corticostéroïdes sont totalement et rapidement résorbés par la muqueuse digestive et ce, quelle que soit la forme chimique du médicament (alcool, ester hydrosoluble ou liposoluble)(Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.,* 2014). On estime que la résorption digestive de la prednisone dans le jéjunum après dose orale unique est de l'ordre de 80 %. La biodisponibilité orale de ces médicaments est très bonne (Nguyen-Khoa, 2010).

Au cours d'une administration par voie parentérale, la résorption du glucocorticoïde varie selon sa formulation chimique (Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.,* 2014) :

* elle est immédiate pour les esters hydrosolubles (phosphate, succinate) et pour les formes alcool. Cette forme représente alors la voie d'administration de l'urgence et l'injection se fait par voie intraveineuse (IV). Ils agissent en quelques minutes, mais leur effet est bref (12 à 18 h).

* elle est différée pour les esters liposolubles (acétate, butyrate), autrement appelés « forme dépôt ». Ils constituent des formes galéniques à effet semi-retard ou retard, agissant après plusieurs heures mais possédant une longue durée d'action (jusqu'à 3 semaines).

2.2.2. Transport plasmatique et diffusion

Le cortisol circulant dans le sang est lié à 90 % à la *Corticosteroid Binding Globulin* ou CBG, autrement appelée transcortine (Tableau I). Les 10 % restants peuvent être liés à l'albumine, ou bien sous forme libre : c'est la forme pharmacologique active. Les corticoïdes naturels sont davantage fixés aux protéines plasmatiques que les composés synthétiques, ceci leur confère une activité biologique plus faible associée à une moindre diffusion tissulaire (Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.,* 2014).

Tableau I : Fixation des corticoïdes aux protéines plasmatiques(Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.*, 2014)

Transcortine	Albumine
Cortisol	**Tous les glucocorticoïdes de synthèse**
Transport spécifique (commun avec la progestérone). Fixation de haute affinité mais de faible capacité	Fixation non spécifique possédant une faible affinité mais une grande capacité

A partir du compartiment sanguin, la diffusion des glucocorticoïdes est importante (le volume de distribution est de 1 à 3 L/kg) et homogène dans tous les tissus de l'organisme. La pénétration intracellulaire de ces médicaments est excellente, ce qui s'explique aisément par leur caractère lipophile et neutre. Leur taux de fixation tissulaire est très important : les molécules se concentrent dans les cellules et possèdent une activité biologique prolongée au-delà de leur élimination du compartiment sanguin (Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.*, 2014).

2.2.3. Demi-vie, élimination

Les corticostéroïdes sont métabolisés dans le foie, où ils subissent une glucurono- ou sulfo-conjugaison afin d'être éliminés sous forme hydrosoluble par voie rénale. La demi-vie d'élimination des diverses molécules est variable et l'on distingue des drogues à durée d'action courte, moyenne ou longue. En effet les composés administrés varient de par la méthylation ou fluoration du noyau commun. Ces différences structurales déterminent la durée d'action de la molécule, l'importance de l'effet anti-inflammatoire et minéralocorticoïde, ainsi que certains effets indésirables (on observe par exemple une fragilité tendineuse accrue avec les composés fluorés). Il est important de noter que la rétention intracellulaire de tous les glucocorticoïdes implique que la durée des effets biologiques dépassera toujours celle de la demi-vie plasmatique (Monassier, 2005).

Par voie orale, la demi-vie biologique détermine la répartition des prises, le rythme de prise se limitant le plus souvent à une dose unique quotidienne administrée le matin en une seule prise afin de reproduire le rythme circadien physiologique du cortisol (Muster, 2005).

La majeure partie de tous les métabolites des glucocorticoïdes est excrétée par voie rénale sous forme de glucuronoconjugués hydrosolubles (60 à 70 %), alors qu'environ 1 % de la cortisone et du cortisol est retrouvée dans les urines sous forme intacte (Nguyen-Khoa, 2010).

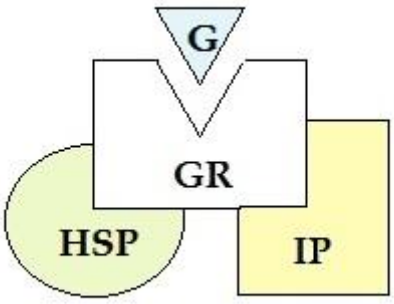
2.3. Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action

Les corticoïdes sont des agonistes des *Glucocorticoid receptors* appelés GR, pour les glucocorticoïdes et pour les minéralocorticoïdes (Faure, 2009). Les récepteurs GR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires aux stéroïdes : glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progestérone, androgènes, œstrogènes. Ils possèdent tous une organisation identique en trois zones spécifiques (Dejean et Richard, 2013) :

* partie N-terminale : domaine de régulation transcriptionnelle.
* partie intermédiaire : domaine de liaison à l'ADN.
* partie C-terminale : domaine de liaison au ligand.

Le récepteur GR se présente sous forme inactive dans le cytoplasme de la cellule : c'est alors un complexe formé de différentes protéines (Figure 2) :

* le récepteur lui-même : GR.
* des protéines du choc thermique, protéines chaperons inductibles sous l'effet de la chaleur : HSP 70 et 90 (*heat shock proteins*).
* une immunophiline IP appelée FKBP52, d'une masse de 56kDa aidant à l'assemblage du complexe (Monassier, 2005).



Légende :
G : Fraction libre du glucocorticoïde.
GR : Récepteur aux glucocorticoïdes (*Glucocorticoid Receptor*).
HSP : Protéines du choc thermique (*Heat Shock Proteins*).
IP : Immunophiline.

Figure 2 : Schéma d'un récepteur intracellulaire aux glucocorticoïdes (Nguyen-Khoa, 2010)

Cette association favorise la liaison du ligand en exposant son site dans un état de haute affinité. Le récepteur GR est une protéine pouvant agir comme facteur de transcription ligand-dépendant, régulant de ce fait l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes.

Le récepteur aux glucocorticoïdes se subdivise fonctionnellement en 3 domaines, permettant à l'agoniste la modulation de l'expression génique des protéines cibles :

* domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle).
* domaine de liaison à l'ADN.
* domaine de liaison au ligand.

La fraction libre du glucocorticoïde lipophile (G) traverse la membrane de la cellule par diffusion passive pour se lier à son récepteur spécifique avec une forte affinité et active alors ce dernier. La conformation du récepteur est modifiée : il y a dissociation du complexe multiprotéique (HSP et immunophilines) qui le maintenait dans un état inactif. Le récepteur s'associe alors à un autre complexe ligand-récepteur, cet homodimère pourra ensuite traverser la membrane nucléaire grâce à des pores.

Une fois dans le noyau, l'homodimère se fixe sur une séquence spécifique de l'ADN appelée GRE (*Glucocorticoid Responsive Element*) au moyen de deux structures particulières dites en « doigt de zinc » : un doigt sert d'ancrage avec l'ADN et l'autre maintient la dimérisation entre les deux GR. Le récepteur GR joue alors le rôle de facteur de transcription, actif grâce à cette dimérisation (Figure 3) (Faure, 2009 ; Guilpain et Le Jeunne, 2012 ; Dejean et Richard, 2013).

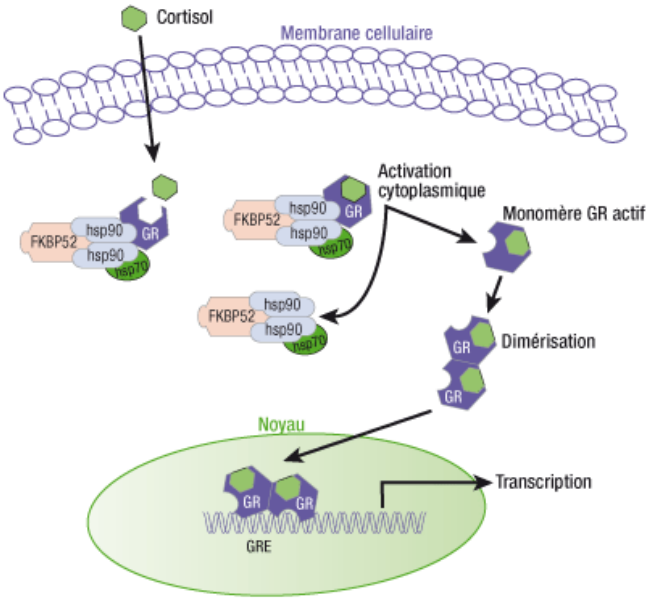


Figure 3 : Mécanisme d'action intracellulaire des glucocorticoïdes (Faure, 2009)

Par la suite, les GR stimulent la transcription de gènes cibles en induisant la formation d'un complexe de transcription contenant une ARN polymérase. Il y aura alors synthèse de nouveaux ARNm qui vont coder des protéines déterminant l'action hormonale du glucocorticoïde. Le GR peut par exemple induire la synthèse de lipocortine qui provoquera un effet anti-inflammatoire par inhibition de la phospholipase A2, mais aussi induire la répression de gènes tels ceux codant pour l'ACTH. Ce mécanisme est responsable du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol (Faure, 2009).

Dans l'organisme, environ 600 protéines cellulaires différentes seraient sous le contrôle des corticoïdes surrénaliens. Parmi ceux-ci, seulement une vingtaine est identifiée à ce jour (Monassier, 2005).

2.4. Indications et effets thérapeutiques attendus

2.4.1. Anti-inflammatoire

Nous avons vu précédemment que les glucocorticoïdes agissent au sein de l'organisme en stimulant la transcription de gènes induisant la synthèse d'ARNm qui pourra induire la production de protéines ayant une activité thérapeutique. Globalement il est possible de regrouper l'action de ces molécules en deux grands pôles majeurs que sont l'activité anti-inflammatoire et l'activité immunomodulatrice, ces deux activités ayant des effets bénéfiques dans un grand nombre de pathologies inflammatoires, auto-immunes et néoplasiques (ANSM, 1998).

2.4.1.1. Principe

L'inflammation est une réponse du système immunitaire des tissus vivants vascularisés à une agression extérieure visant à éliminer l'agent pathogène en cause et à rétablir l'homéostasie tissulaire. Elle se manifeste par des signes cliniques caractéristiques dits cardinaux : rougeur, œdème, augmentation de la température locale et douleur (« *rubor, tumor, dolor, calor* »). Au cours du phénomène inflammatoire, les enzymes lysosomales et les complexes immuns lèsent la membrane cellulaire. Ceci conduit à la libération d'acide arachidonique qui induit la synthèse des cytokines pro-inflammatoires (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes). Pour ce faire, ce processus de synthèse utilise deux voies distinctes selon deux voies : la voie de la cyclo-oxygénase (COX) et la voie de la lipo-oxygénase (LOX) (Muster, 2005).

L'effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes s'exerce au cours de conditions pathologiques. Ils inhibent ainsi toutes les étapes de la réaction aussi bien précoces

(phase vasculaire) que tardives (phase cellulaire) et agissent à faibles doses (de l'ordre de 0,1 mg/kg/J d'équivalent prednisone). Cette action anti-inflammatoire requiert un délai de 1 à 2 h, ce qui peut impliquer en pratique une administration précoce dans le cas de la chirurgie par exemple (Romundstad, Breivik et Stubhaug, 2008).

Les corticostéroïdes sont impliqués dans la réponse inflammatoire médiée par le système immun non spécifique : seules les cellules sanguines de la lignée blanche sont concernées par cet effet (macrophages, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, lymphocytes T) (Muster, 2005).

Contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les glucocorticoïdes sont capables d'inhiber les 3 principales étapes tissulaires de la réaction inflammatoire. Ils diminuent dans un premier temps la vasodilatation et la perméabilité vasculaire. Puis ils réduisent dans un second temps le chimiotactisme des leucocytes et la phagocytose. Enfin ils diminuent la prolifération des cellules fibroblastiques et donc la synthèse de collagène (Guilpain et Le Jeunne, 2012).

L'effet anti-inflammatoire des corticostéroïdes est dû à une activité inhibitrice sur la cascade de synthèse de médiateurs inflammatoires (Figure 4). Les corticoïdes entraînent la synthèse de lipocortine par un processus transcriptionnel. C'est une protéine de 40 kDa qui inhibe directement la phospholipase A2, en amont de la cascade enzymatique (Monassier, 2005).

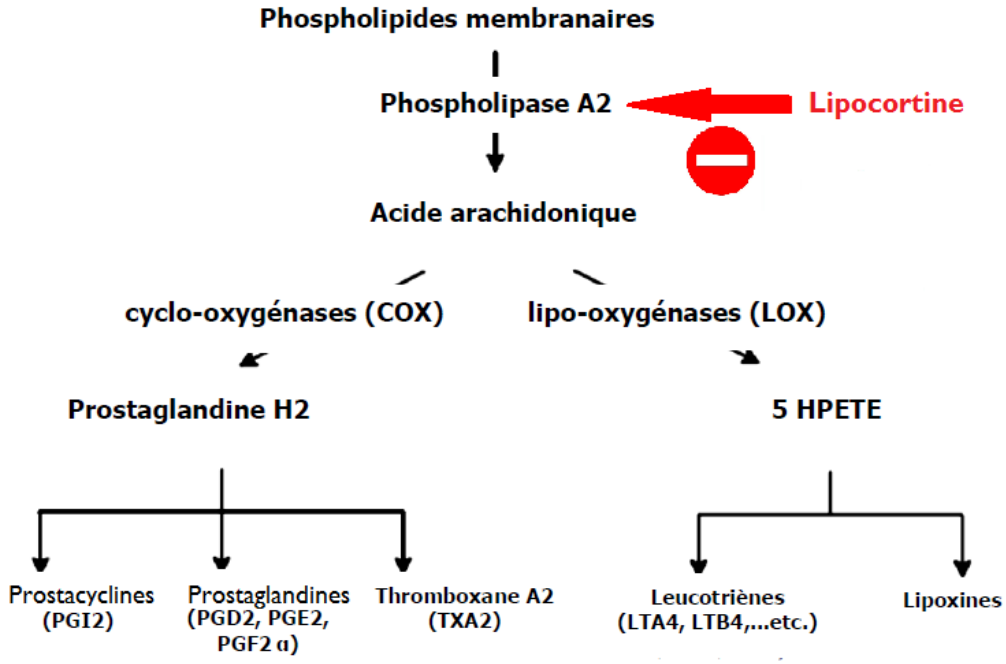


Figure 4 : Impact biochimique des glucocorticoïdes sur la cascade enzymatique inflammatoire (Ben Youssef, Belguith, Hadiji *et al.*, 2014)

Ce processus entraîne un défaut de synthèse des cytokines pro-inflammatoires non seulement par inhibition des cyclo-oxygénases (voie identique à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens) mais également par inhibition de la voie de la lipo-oxygénase. Les glucocorticoïdes ont donc une action plus large (Tableau II) que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, à la fois cytoplasmique et génomique, ayant pour conséquences une modulation de la transcription et de l'expression des médiateurs (bradykinine, histamine…), des cytokines (interleukine 1 et 2, TNF…) et de divers neuropeptides (CRF, ACTH, bêta endorphine…) (Orliaguet, Gall et Benabess-Lambert, 2013).

Tableau II : Effets pharmacologiques des corticoïdes sur les différents acteurs de l'inflammation (Netzer, 2010)

Mécanisme d'action	Conséquences biologiques
Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα) Inhibition de l'expression de molécules d'adhésion (ICAM)	Diminution de l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire
Inhibition de la phospholipase A2 et des COX	Diminution de la migration transendothéliale des cellules phagocytaires
Inhibition de la NO synthase inductible	Inhibition de la synthèse d'éicosanoïdes pro-inflammatoires Diminution de la production d'espèces radicalaires

Les éicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes, leucotriènes, lipoxines et hépoxilines) dérivent des lipides membranaires. Ils sont produits en réponse à des stimuli physiques, chimiques ou hormonaux, et activent les acyl hydrolases, rendant ainsi l'acide arachidonique disponible (Chu, Hsing, Shieh *et al.*, 2014).

Les glucocorticoïdes ont également la faculté d'inhiber l'induction des cyclo-oxygénases (en particulier COX2) aussi bien au niveau périphérique que central par blocage de l'ARNm qui code cette enzyme dans les cellules inflammatoires. Notons également la récente découverte d'un nouveau médiateur de l'action anti-inflammatoire et immunosuppressive des glucocorticoïdes : la protéine à glissière à leucine (GILZ, pour *Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper*). Cette protéine ubiquitaire apparaît comme un médiateur critique de l'effet thérapeutique des corticoïdes : par son action sur l'expression de cytokines, elle constitue en elle-même un anti-inflammatoire endogène (Dejean et Richard, 2013).

2.4.1.2. Indications

En urgence, les glucocorticoïdes solubles sont administrés pour leur activité anti-inflammatoire par voie parentérale dans des délais très courts. Ils sont indiqués dans les situations où un œdème inflammatoire peut mettre une fonction vitale en danger, que ce soit par sa localisation ou par son importance. Sont notamment concernés : les laryngites aiguës sous-glottiques du nourrisson et de l'enfant, certains œdèmes cérébraux, les pneumocystoses avec hypoxémie, ainsi que l'état de mal asthmatique en association avec d'autres traitements (ANSM, 1998 ; Grangeasse, Limat, et Woronoff-Lemsi, 2008 ; Pillon, 2011).

En traitement prolongé, l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est essentiellement symptomatique. Ils sont alors indiqués en l'absence d'une thérapeutique curative, ou en association avec un traitement spécifique. Le bénéfice escompté de la corticothérapie doit l'emporter très largement sur le risque d'effets indésirables, très nombreux pour cette classe d'agents thérapeutiques (ANSM, 1998 ; Pillon, 2011).

Sont concernées :

* les maladies inflammatoires systémiques (dans leur forme sévère, avec atteinte multiviscérale) : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique, dermato-polymyosite, spondylarthrite ankylosante, sarcoïdose sévère, rhumatisme articulaire aigu en association à la pénicilline, maladie de Still, pseudo-polyarthrite rhizomélique.

* les vascularites sévères : maladie de Horton, périartérite noueuse.

* les atteintes inflammatoires pleuro-pulmonaires : asthme, bronchopathies chroniques, pleurésies et péricardites non bactériennes.

* les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (ANSM, 1998 ; Grangeasse, Limat, et Woronoff-Lemsi, 2008).

2.4.1.3. Utilisation

Les corticoïdes sont utilisés dans les maladies inflammatoires aux doses usuelles suivantes :

* Adulte : 0,75 à 1,2 mg/kg/J soit 2 à 4 comprimés par jour (J) pour un adulte de 60 kg.
* Enfant : 0,5 à 2 mg/kg/J soit ½ à 2 comprimés pour un enfant de 20 kg (Thériaque, 2015).

2.4.2. Immunosuppresseur et antiallergique

2.4.2.1. Principe

Parallèlement à leur activité anti-inflammatoire, les corticoïdes limitent les réactions d'hypersensibilité de tous types et diminuent l'immunité humorale et cellulaire. Les effets immunosuppresseurs sont intriqués avec l'action anti-inflammatoire de ces médicaments car de nombreux phénomènes inflammatoires résultent de processus immuns voire auto-immuns (Monassier, 2005).

Les glucocorticoïdes exercent leurs effets immunosuppresseurs (Tableau III) en diminuant l'expression des gènes codant pour les cytokines : Il-2, Il-6, IFNγ, TNFα (Guilpain et Le Jeunne, 2012).

Il en résulte :

* une diminution du nombre de lymphocytes T circulants.
* une diminution de la production, de la prolifération et des fonctions des lymphocytes T helpers, suppresseurs et cytotoxiques.
* une inhibition de la présentation de l'antigène.
* une baisse de l'activité bactéricide des cellules phagocytaires (monocytes et macrophages).
* un blocage de la libération d'histamine par les mastocytes et une augmentation de sa dégradation grâce à la synthèse d'une histaminase ; l'histamine jouant un rôle majeur dans l'asthme et un grand nombre de maladies allergiques (Grangeasse, Limat, et Woronoff-Lemsi, 2008).

Tableau III : Effets pharmacologiques des corticoïdes sur les différents acteurs de l'immunité cellulaire (Netzer, 2010)

Mécanisme d'action	Conséquences biologiques
Effets immunosuppresseurs	
Diminution de l'expression des molécules de CMH II	Diminution de l'antigénicité des protéines
Inhibition de la production d'IL-2	Diminution de la prolifération lymphocytaire
Effets pro-apoptotiques	
Induction de gènes de mort cellulaire ou répression de facteurs indispensables à la vie cellulaire	Mort cellulaire

L'action immunosuppressive nécessite des posologies plus élevées que celles observées lors de l'action anti-inflammatoire. Dans cette optique, les nombreux effets secondaires de ces molécules limitent leur emploi, ici à fortes doses. Ils sont donc quasiment toujours utilisés en association (Netzer, 2010).

Un traitement prolongé par un glucocorticoïde (d'une durée supérieure à 15 J) diminue les fonctions immunitaires cellulaires, c'est-à-dire l'immunité non spécifique médiée par les lymphocytes T. En revanche les taux d'anticorps synthétisés par les lymphocytes B (immunité humorale spécifique) sont peu modifiés (Grangeasse, Limat, et Woronoff-Lemsi, 2008).

L'effet anti-allergique des glucocorticoïdes s'observe très rapidement après l'interaction entre les immunoglobulines E (IgE) et l'allergène. Les stéroïdes inhibent la transduction du signal déclenchée par la reconnaissance des IgE à leurs récepteurs de haute affinité présents à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles, et diminuent également l'expression de ces récepteurs (Guilpain et Le Jeunne, 2012).

2.4.2.2. Indications

Cette activité immunodépressive est utilisée en médecine humaine dans la prévention des rejets de greffe et peut être utile dans de nombreuses maladies liées à un dysfonctionnement immunitaire. *A contrario*, une corticothérapie peut se révéler néfaste sur l'apparition ou l'aggravation d'événements infectieux (Grangeasse, Limat, et Woronoff-Lemsi, 2008).

Sont concernées :

* les maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, sclérose en plaques, thyroïdites auto-immunes, purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune …). Les corticoïdes sont ici employés comme traitement symptomatique pour diminuer les réactions immunitaires, ils ne ciblent pas l'anticorps responsable de l'affection.

* les réactions allergiques sévères : œdème de Quincke, urticaire géant, choc anaphylactique en relai de l'adrénaline.

* la prévention et le traitement du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte (le traitement immunosuppresseur des transplantés d'organe)

* les rhinites saisonnières allergiques (corticoïdes par voie nasale à effet retard).

* les conjonctivites et kératites (collyres).

* l'eczéma, le psoriasis (dermocorticoïdes) (ANSM, 1998).

3. Utilisation en tant qu'antiémétique dans les chimiothérapies antinéoplasiques

Bien que les thérapies ciblées soient de plus en plus utilisées dans le traitement du cancer, la chimiothérapie et la radiothérapie demeurent des traitements de référence pour de nombreux patients. L'utilisation efficiente de ces deux modalités de traitement peut parfois être limitée par la survenue d'importants effets secondaires. Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) sont parmi les plus importants et les plus redoutés par les patients. Avec l'introduction du cisplatine dans l'arsenal antinéoplasique dans les années 1970, les nausées et vomissements sont devenus les effets secondaires les plus sévères, obligeant 20 % des patients à reporter ou refuser un traitement curatif adéquat. Contrôler ces vomissements représente donc un véritable besoin de santé publique afin d'augmenter la compliance des patients face aux anticancéreux, et de ce fait mieux prendre en charge la pathologie (Grunberg, 2007 ; Mailliez et Bonneterre, 2010).

Les NVCI peuvent avoir de profondes conséquences sur l'organisme tant au niveau physique que psychologique. Physiquement, ils peuvent conduire à une déshydratation et une rupture de l'homéostasie hydro-électrolytique (par perte d'ions chlorure et hydrogène menant à une alcalose métabolique) (Suna, Pinar et Sadi, 2013). Un allongement de la durée d'hospitalisation est également à craindre avec anorexie, perte de poids, risque d'ulcération et/ou hémorragie digestive, asthénie et accroissement de la susceptibilité aux infections. La dimension psychologique de ces effets indésirables est également très importante : ils induisent un véritable retentissement sur la qualité de vie des malades et de leur famille et peuvent affecter la vie quotidienne ou professionnelle (Faure, 2008).

Parallèlement au développement de molécules anticancéreuses, la recherche sur les antiémétiques est effective depuis 25 ans. Une classe thérapeutique est, depuis de nombreuses années, très utilisée dans les chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes : les corticostéroïdes (Mailliez et Bonneterre, 2010).

3.1. Physiopathologie du vomissement

3.1.1. Définition

Le vomissement (Tableau IV) constitue en lui-même un mécanisme de protection fondamental dirigé par le système nerveux central. Il a pour but d'éliminer très rapidement de l'organisme des substances toxiques et potentiellement dangereuses. Il se matérialise par le rejet du contenu stomacal par la bouche et provient d'un effort actif qui associe une contraction des muscles de l'abdomen et du

diaphragme, ainsi que des spasmes de l'appareil digestif. Il est souvent accompagné de bradycardie et d'hypersalivation (Girod et Grelot, 2001 ; Bredin, Massoure, Corberand *et al.*, 2010).

Les nausées (Tableau IV) sont plus difficilement définissables : il s'agit d'un malaise général avec dégoût de la nourriture accompagné d'une envie de vomir et/ou d'une crampe de l'épigastre. Elles peuvent précéder le vomissement ou bien être permanentes et sont souvent accompagnées de pâleur, salivation, sueurs froides et tachycardie (Philippe, 2011).

Tableau IV : Codification des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies (Bredin, Massoure, Corberand *et al.*, 2010)

Grade	Nausées	Vomissements
0	Non	Non
1	Baisse de l'appétit sans conséquences sur les habitudes alimentaires	1 épisode par J
2	Diminution de l'alimentation orale, sans perte de poids significative	2 à 5 épisodes par J
3	Alimentation orale insuffisante	Plus de 6 épisodes par J
4	Menace vitale	Menace vitale
5	Décès	Décès

3.1.2. Mécanisme

Le centre du vomissement n'est pas une structure anatomiquement identifiable, il s'agit d'un complexe de différentes zones neuronales interconnectées pénétrant dans le noyau du tractus solitaire et déclenchant le réflexe émétique. On parle de *Central Pattern Generator* (CPG) ou centre du vomissement. Le CPG reçoit des afférences neurotransmettrices répondant à une grande variété de stimuli chimiques ou mécaniques et empruntant les nerfs vague et splanchnique (Girod et Grelot, 2001 ; Durand, Madelaine et Scotté, 2009).

Les différentes régions de l'organisme capables de détecter un stimulus émétique sont :

* la CTZ (C*hemoreceptor Trigger Zone*) ou zone gâchette chémosensible, située dans l'*area postrema* au niveau du plancher du quatrième ventricule cérébral. N'étant pas isolée par la barrière hémato-encéphalique, cette zone peut détecter la présence de substances nocives circulant dans le sang ou le LCR et activer le centre du vomissement. De nombreux neurotransmetteurs (isolément ou en association) activent la CTZ : elle possède des récepteurs opioïdes (μ et δ-), dopaminergiques (D2), muscariniques (M1), histaminiques (H1), sérotoninergiques de type 3 (5-HT_3) et de type neurokinine 1 (NK1).

* le tractus gastro-intestinal et plus particulièrement l'intestin grêle. La lyse des cellules entérochromaffines de l'intestin par des agents cytotoxiques (par des mécanismes muqueux directs et d'origine sanguine) entraîne la libération de sérotonine (5-HT). Ce neurotransmetteur se lie à ses récepteurs spécifiques (5-HT_3) sur les terminaisons vagales à proximité de l'intestin, ce qui provoque un stimulus afférent vers le noyau du tractus solitaire et active le CPG. Ce mécanisme emprunte la voie vagale et est prédominant à la phase aiguë du vomissement. Son élucidation a conduit à la découverte et au développement d'antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_3.

* l'appareil vestibulaire sensoriel. Certaines cellules spécifiques au niveau du labyrinthe de l'oreille interne stimulent le CPG par l'intermédiaire du nerf crânien VIII (vestibulocochléaire). Ainsi les patients sensibles à la cinétose, auraient des vomissements plus sévères que les autres après une chimiothérapie cytotoxique.

* les régions corticales hautes. L'aversion envers certains goûts ou odeurs et le vomissement anticipé ont leur origine dans cette région (Goulard, 2008 ; Pospiech, Yemnga et De Kock, 2014).

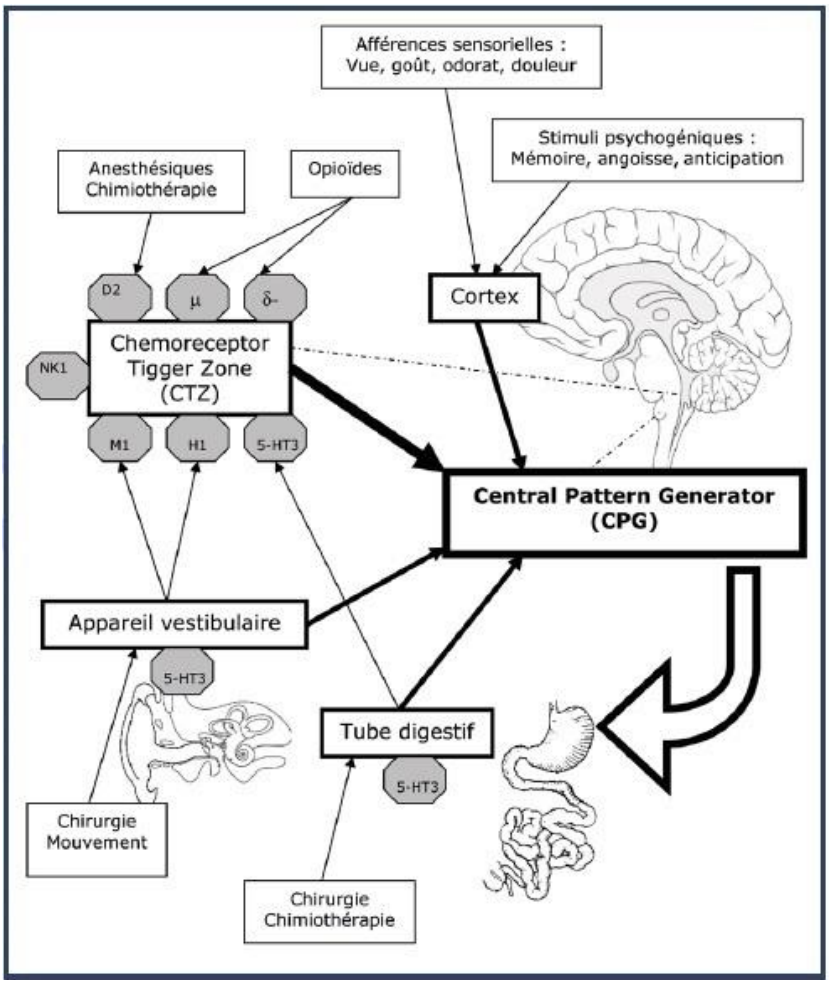


Figure 5 : Physiopathologie des nausées et vomissements post-opératoires et chimio-induits (Pospiech, Yemnga et De Kock, 2014)

Les impulsions efférentes circulent du CPG jusqu'aux différents organes par l'intermédiaire de différents nerfs crâniens : l'hypoglosse (XII), le glossopharyngien (IX) et le trijumeau (V), par le nerf vague (X) et au travers de voies sympathiques du tractus gastro-intestinal. L'activation de ces voies induit une modification de la motilité gastro-intestinale accompagnée d'un relâchement de l'estomac (dû à une inhibition du réflexe vagal) préalable au vomissement. Puis une importante diminution de l'activité électrique s'observe au niveau de l'antre pylorique, du duodénum et du jéjunum, elle se poursuit d'une forte tension stomacale ayant pour résultat une contraction provoquant le vomissement (Goulard, 2008).

3.1.3. Chronologie et classification des NVCI

Trois types de vomissements chimio-induits ont été catégorisés (Figure 6). Ils diffèrent de par leur chronologie et de par leur mécanisme physiopathologique (Bredin, Massoure, Corberand *et al.*, 2010).

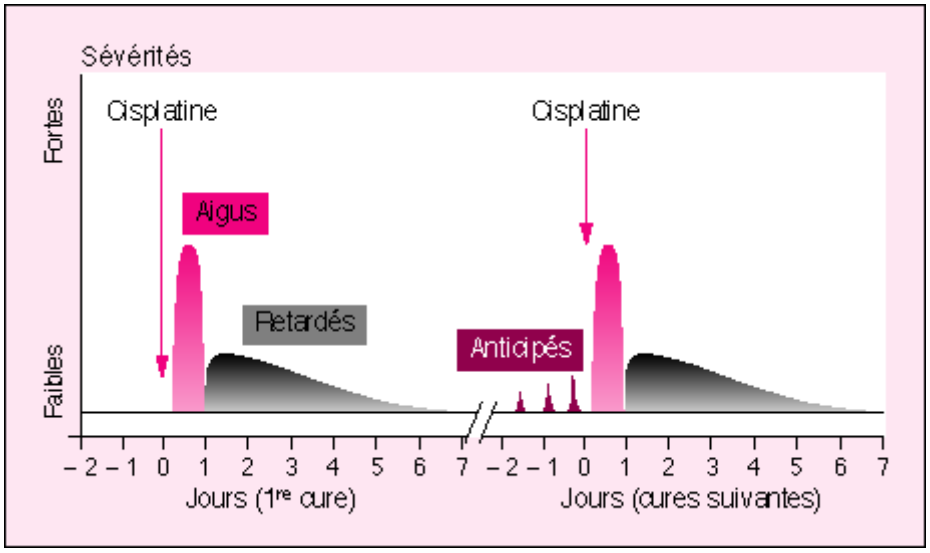


Figure 6 : Décours temporel et sévérité des trois types de vomissements observés en chimiothérapie oncologique (Girod et Grelot, 2001)

3.1.3.1. Aigus

Les vomissements sont dits aigus s'ils surviennent de quelques minutes à 24 heures (h) après le début de la chimiothérapie (Figure 6). Ils sont habituellement les plus sévères entre les 4 à 6 premières h et représentent un problème majeur au cours de l'hospitalisation. Leur incidence varie selon l'émétogénicité du traitement reçu mais peut dépasser les 90 % en l'absence de traitement antiémétique prophylactique. Dans leur mécanisme, la composante vagale apparait prépondérante et la sérotonine est le médiateur le plus fortement impliqué (Bredin, Massoure, Corberand *et al.*, 2010 ; Mailliez et Bonneterre, 2010 ; Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.*, 2012).

3.1.3.2. Retardés

On parle de vomissements retardés après les 24 premières heures, avec un risque maximal à 48 h (Figure 6). Ils sont généralement moins intenses que les vomissements aigus mais peuvent durer plusieurs J. Ils interviennent chez environ 50% des patients et sont fréquemment associés aux chimiothérapies suivantes : cisplatine, carboplatine, doxorubicine et cyclophosphamide. Leur mécanisme est plurifactoriel et fait intervenir la synthèse de prostaglandines, la sérotonine, ainsi qu'un dysfonctionnement de la motilité gastro-intestinale (Bredin, Massoure, Corberand *et al.*, 2010 ; Mailliez et Bonneterre, 2010 ; Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.*, 2012).

3.1.3.3. Anticipés

Les NVCI anticipés surviennent dans les 24 à 48 h précédant l'administration de la chimiothérapie (Figure 6). Ils varient selon le niveau d'anxiété du patient et la sévérité des nausées et vomissements vécus au cours des chimiothérapies antérieures. Le vécu de la première cure de chimiothérapie a un rôle prépondérant dans le développement d'effets indésirables au cours des cures suivantes. Ces vomissements sont fortement liés à des réactions psychologiques (voir Annexe 2). Leur taux d'incidence se situe entre 20 et 30 %.

Au niveau physiologique, les NVCI anticipés résultent de l'activation de structures nerveuses corticolimbiques mémorielles, qui conduisent à un phénomène de conditionnement. Au cours des premières cures, le patient effectue une association de ses vomissements avec son environnement visuel, sonore, gustatif ou olfactif. Ces sensations mémorisées deviennent le facteur déclenchant d'un réflexe conditionné de type pavlovien. Afin de limiter l'incidence de ces vomissements, il est nécessaire d'utiliser un traitement antiémétique prophylactique efficace dès les premières cures (Bredin, Massoure, Corberand *et al.,* 2010 ; Mailliez et Bonneterre, 2010 ; Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.,* 2012).

3.1.4. Neuropharmacologie du vomissement induit par les médicaments cytotoxiques

Outre leur effet curatif antinéoplasique, les agents cytotoxiques induisent l'action de neurotransmetteurs au niveau de récepteurs spécifiques.

3.1.4.1. Sérotonine

Dans l'organisme, la sérotonine (5-HT) est synthétisée par décarboxylation du tryptophane. Elle est ensuite stockée dans les cellules entérochromaffines de la muqueuse gastro-intestinale. Le cisplatine induit un relargage cellulaire calcium-dépendant de 5-HT à partir des cellules entérochromaffines, qui sont adjacentes aux récepteurs 5-HT_3 situés sur les neurones vagaux afférents (Goulard, 2008). L'emballement du métabolisme sérotoninergique s'explique par une libération de radicaux libres sur les gènes régulant la tryptophane hydroxylase (catalysant la première étape de la biosynthèse de sérotonine à partir du tryptophane) par l'action des anticancéreux. Cet excès de 5-HT provoque une réponse émétisante sévère médiée par la zone chémosensible située dans l'*area postrema* entraînant des vomissements incoercibles. Ces récepteurs 5-HT_3 du tractus gastro-intestinal jouent donc un rôle majeur dans le développement des vomissements chimio-induits aigus. Les antagonistes sélectifs de ces récepteurs (de la famille des sétrons) sont de puissants antiémétiques agissant essentiellement au niveau périphérique : ils

empêchent la fixation de la 5-HT sur les sites récepteurs intraviscéraux et bloquent la transmission du message émétique chimio-induit.

Au-delà de la phase aiguë, la 5-HT ne semble pas jouer un rôle majeur dans les vomissements retardés, ce qui explique leur très faible réponse aux sétrons. D'autres neurotransmetteurs sont impliqués dans ces phénomènes et la substance P joue un rôle prépondérant (Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.,* 2005 ; Faure, 2008 ; Goulard, 2008 ; Mailliez et Bonneterre, 2010).

3.1.4.2. Substance P

La voie centrale est principalement médiée par la substance P. La substance P a été purifiée et séquencée en 1970. De la famille des tachykinines, il s'agit du neurotransmetteur préférentiel des récepteurs à la neurokinine de type 1 (NK1). On retrouve ces récepteurs au niveau des cellules entérochromaffines mais ils sont majoritairement localisés dans le centre du vomissement du cerveau. Son action centrale s'explique par la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à la substance P produite en périphérie. La voie centrale est associée aux nausées et vomissements aussi bien aigus que retardés (Mailliez et Bonneterre, 2010).

3.1.4.3. Corrélation

Les voies centrales et périphériques s'imbriquent au cours des NVCI. Une classification chronologique des nausées et vomissements suivant l'administration d'agents cytotoxiques est plus pertinente en raison du mécanisme physiopathologique impliqué. Ainsi les chimiothérapies à base de cisplatine induisent une crise émétique dont le décours est biphasique (Figure 7). On observe un pic d'intensité émétique maximale dans les 24 h suivant l'injection, il est principalement dû à la 5-HT et à la substance P. Cette phase est suivie d'une seconde phase distincte (la phase retardée) qui est, elle, principalement médiée par la substance P (Girod et Grelot, 2001).

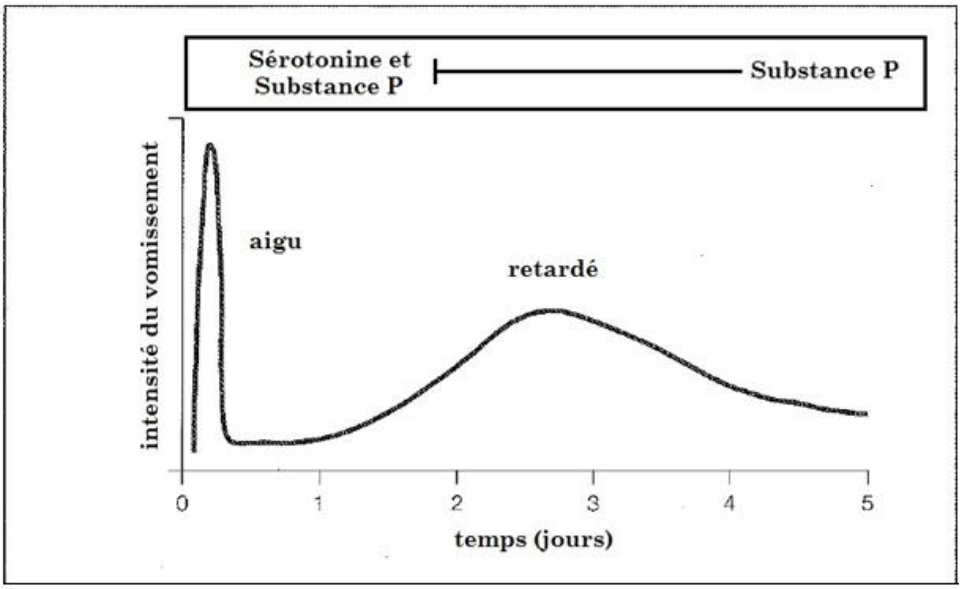


Figure 7 : Modèle biphasique de l'intensité émétique suivant l'administration de cisplatine (Goulard, 2008)

Les autres neurotransmetteurs impliqués dans l'arc réflexe antiémétique sont l'histamine, l'acétylcholine, les endorphines et l'acide γ-amino-butyrique (GABA). Les antihistaminiques et anticholinergiques sont utilisés en tant qu'antinaupathiques mais n'ont pas prouvé leur action dans les NVCI. D'autres récepteurs sont impliqués dans les vomissements chimio-induits : par exemple les récepteurs cannabinoïdes CB1 (Mailliez et Bonneterre, 2010).

3.2. Traitement antiémétique

3.2.1. Facteurs de variations

Les différentes études portant sur les médicaments antiémétiques révèlent parfois de grandes disparités qui résultent de l'interprétation difficile des informations recueillies et des différents facteurs de variation pouvant intervenir. Le patient cancéreux présente une polypathologie complexe sur un terrain très souvent débilité et il serait risqué d'imputer la genèse de tous les vomissements à la chimiothérapie.

3.2.1.1. Liés à l'environnement

On remarque que l'environnement du patient au moment de son traitement antinéoplasique peut grandement influer sur la réponse aux antiémétiques. Les activités de détente (lecture, musique…), l'entourage familial, les repas conviviaux,

les aliments bien présentés et variés sont des facteurs qui aident à diminuer significativement la survenue des NVCI. En revanche, il a été montré que certains facteurs de stress comme le bruit, les odeurs écœurantes, l'attente prolongée et la promiscuité aggravent ces troubles digestifs (Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.*, 2005 ; Estocq, 2006).

3.2.1.2. Liés à la chimiothérapie

L'émétogénicité observée au cours d'une chimiothérapie est substantiellement dépendante de l'agent antinéoplasique utilisé. Les molécules anticancéreuses sont classées en 4 groupes distincts en fonction du pourcentage de patients présentant des nausées et vomissements chimio-induits en l'absence d'un traitement prophylactique antiémétique approprié (voir Annexe 1) :

* > 90 % : chimiothérapie hautement émétisant (CHE).
* 30-90 % : chimiothérapie moyennement émétisant (CME).
* 10-30 % chimiothérapie faiblement émétisant (CFE).
* < 10 % : chimiothérapie très faiblement émétisant (CTFE).

La molécule la plus émétisante définit le niveau émétisant global du protocole de chimiothérapie. De plus, il n'existe pas de caractère additif ou synergique du potentiel émétisant de chacun des cytotoxiques administrés de manière simultanée : par exemple en cas d'utilisation concomitante de 5-fluorouracile et de docétaxel (2 drogues faiblement émétisantes), alors le protocole sera faiblement émétisant. Enfin si le protocole s'étale sur plusieurs J, chaque J est considéré comme un J1. Le cisplatine compte parmi les médicaments cytotoxiques les plus émétisants, entraînant des NVCI chez 90 % des malades en l'absence de traitement. Signalons toutefois que le pouvoir émétisant des biothérapies ciblées (molécules en constant développement) est soit faible, soit très faible.

En plus de l'agent utilisé lui-même, il existe d'autres facteurs de variation liés au traitement : la dose d'agent cytotoxique employée, sa voie d'administration, ainsi que la vitesse et la durée d'administration jouent un rôle majeur dans la réponse émétique. L'emploi de hautes doses est plus émétisant que l'emploi de doses conventionnelles. Les injections continues sont souvent mieux tolérées que les bolus, de même que les injections sur plusieurs J réduisent le taux d'occurrence des NVCI face à une même dose injectée en une seule journée (Bredin, Massoure, Corberand *et al.*, 2010 ; Mailliez et Bonneterre, 2010 ; Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.*, 2012).

3.2.1.3. Liés au patient

La variation interindividuelle de sensibilité aux vomissements est grande. C'est pourquoi il est indispensable d'établir un score de risque émétique (Tableau V), en prenant en compte les différents facteurs de risques propres à chaque individu. Le

risque émétique est augmenté dans certaines situations : chez les femmes (surtout en cas d'antécédents de vomissements gravidiques) et chez les sujets jeunes, ainsi que les patients présentant des antécédents de mal des transports. Les patients anxieux sont plus enclins à développer des NVCI, le stress anticipatoire renforçant ces effets secondaires et inversement. A l'inverse une imprégnation alcoolique de plus de 100 g d'alcool pur par J réduit notablement la sévérité des NVCI, par un mécanisme mal compris (Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.*, 2012 ; OMéDIT, 2014).

Tableau V : Etablissement d'un score de risque en fonction des différents facteurs de risque individuels (OMéDIT, 2014)

FACTEURS DE RISQUE PERSONNEL DU PATIENT					
SCORE DE RISQUE		0	1	2	
Age		≥ 55 ans	< 55 ans		
Sexe			M	F	
Ethylisme chronique > 100 g/j		Oui		Non	
Anxiété		Non	Oui		
Antécédent ATCD nausées/vomissements		Non	Mal des transports, grossesse	Post chimio	
Ex : Femme 2	< 55 ans + 1	Non éthylique + 2	Anxieuse + 1	ATCD post chimio + 2	= 8

Il est important de comprendre que le patient traité en oncologie est un terrain fragilisé et que la survenue de vomissements peut également s'expliquer par des facteurs physiopathologiques. Peuvent être en cause : les médicaments (antalgie par les opioïdes, administration de fer per os), les défaillances métaboliques (hypercalcémie, hyponatrémie, insuffisance surrénalienne aiguë), ou un dysfonctionnement intestinal (stase gastrique, occlusion) (Bredin, Massoure, Corberand *et al.*, 2010).

3.2.2. Moyens thérapeutiques

3.2.2.1. Prophylaxie antiémétique

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie font l'objet de recommandations internationales émises récemment par quatre sociétés (la MASCC, l'ASCO, le NCCN et l'ESMO). Elles font appel à 3 classes thérapeutiques principales : les corticoïdes, les antagonistes des récepteurs 5-HT_3 (sétrons) et les antagonistes des récepteurs NK1 (aprépitant et sa prodrogue fosaprépitant) (Mailliez et Bonneterre, 2010).

En fonction du score émétique personnel de chaque patient et grâce à la connaissance du potentiel émétique de chaque agent cytotoxique composant le traitement indiqué à la prise en charge de sa pathologie, on définit un risque émétisant global du protocole de chimiothérapie (Tableau VI).

Tableau VI : Recommandations de protocoles antiémétiques en fonction du potentiel émétisant des chimiothérapies et du score de risque personnel du patient (OMéDIT, 2014)



Après avoir défini le niveau émétisant des agents cytotoxiques, il s'agit d'établir la prophylaxie en fonction du score émétisant du protocole. On distingue trois types de prise en charge (Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.*, 2012) :

* la prophylaxie primaire : c'est un traitement préventif systématique utilisé dès la première cure, contre les vomissements aussi bien aigus que retardés.

* la prophylaxie secondaire : il s'agit d'un traitement préventif qui a été adapté et réévalué suite à des vomissements survenus au cours du précédent cycle de chimiothérapie.

* le traitement de secours : c'est une médication que l'on instaure suite à la survenue de NVCI malgré une prophylaxie antiémétique bien conduite.

Les différents protocoles antiémétiques recommandés sont détaillés dans l'Annexe 3 de ce document.

3.2.2.2. Molécules utilisées

* **Sétrons**

L'avènement des antagonistes hautement sélectifs des récepteurs à la sérotonine de type 3 dans les années 1990 a révolutionné la prophylaxie antiémétique

en oncologie. 3 molécules, équivalentes en termes d'efficacité et d'innocuité, ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans la prévention des NVCI : l'ondansétron (Zophren®, GlaxoSmithKline), le granisétron (Kytril®, Roche), et le tropisétron (Navoban®, Novartis) (Figure 8).

Métabolisées par le cytochrome P 450 (CYP450), ces molécules ont un index thérapeutique élevé et donnent des taux de réponse complète. En occupant les récepteurs 5-HT_3 des terminaisons vagales, les sétrons inhibent l'action émétogène de la 5-HT relarguée massivement par les cellules entérochromaffines lors de l'administration de la chimiothérapie. La biodisponibilité par voie orale à doses adaptées est équivalente à la voie IV, et sera donc privilégiée. Le schéma d'administration à dose unique, juste avant la chimiothérapie, est aussi performant que l'utilisation de doses multiples. Enfin, en raison de la saturation des récepteurs, l'efficacité de la drogue n'est pas dose-dépendante, d'où l'utilisation de doses minimales efficaces.

Médicaments d'exception disponibles en ville, ils représentent le traitement de choix des vomissements aigus. Il n'y a en revanche aucun bénéfice de l'ajout d'un sétron dans la prophylaxie des NVCI retardés (après J1) (Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.,* 2005 ; Durand, Madelaine et Scotté, 2009 ; Bredin, Massoure, Corberand *et al.,* 2010 ; Mailliez et Bonneterre, 2010).

* **Anti-NK1**

Les antagonistes de récepteurs aux NK1, antiémétiques les plus récents, ont donné d'excellents résultats dans le contrôle des NVCI. Ils ciblent un nouveau type de récepteur activés par la substance P : les récepteurs NK1 centraux impliqués dans la genèse des nausées et vomissements retardés. Utilisé en monothérapie, l'aprépitant (chef de file des anti-NK1) est moins efficace qu'un sétron. L'association de ce médicament aux antiémétiques conventionnels améliore le contrôle global des NVCI dans les chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes, aussi bien à la phase aiguë que retardée.

Inhibiteur du CYP450 3A4, il peut entraîner une élévation de la concentration plasmatique de certains médicaments, justifiant par exemple une réduction des doses de dexaméthasone (DXM) en association avec l'aprépitant. Médicament d'exception, son conditionnement commercial correspond à un protocole par voie orale comprenant une dose de charge de 125 mg/J et une dose d'entretien de 80 mg/J sur une période globale de traitement allant de 3 à 5 J. Sa prodrogue, le fosaprépitant, est commercialisée sous forme injectable (Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.,* 2005 ; Durand, Madelaine et Scotté, 2009 ; Bredin, Massoure, Corberand *et al.,* 2010 ; VIDAL, 2010).

* **Autres médicaments**

Les antagonistes de la dopamine bloquent les récepteurs dopaminergiques D2 de l'*area postrema*. Ils bloquent également les récepteurs $5HT_3$ à fortes posologies, mais leur efficacité reste inférieure à celle des sétrons. Sont utilisés les phénothiazines (chlorpromazine, métopimazine), les benzamides (métoclopramide) et les butyrophénones (dompéridone). Produits dérivés de neuroleptiques, ils exposent le patient à de nombreux effets indésirables (dyskinésies, sédation, effets neurovégétatifs…) et sont dose-dépendants. Leur usage est réservé au traitement de secours lors de la survenue de vomissements malgré une prophylaxie antiémétique correctement suivie (Durand, Madelaine et Scotté, 2009 ; Bredin, Massoure, Corberand *et al.,* 2010).

Les benzodiazépines ont une faible activité antiémétique par elles-mêmes au sens strict, mais sont utilisées dans la prévention et le traitement des NVCI anticipés, de par leur action anxiolytique et sédative. Sont utilisés le lorazépam, le clorazépate dipotassique et l'alprazolam (Jacquemin et Broucker, 2014). Ce sont les seuls médicaments réduisant l'occurrence des NVCI anticipés, mais leur efficacité a tendance à diminuer au fur et à mesure de la chimiothérapie (Roila, Herrstedt, Aapro *et al.,* 2010).

Les cannabinoïdes (dronabinol, nabilone) exercent leur effet antiémétique par agonisme, contrairement aux autres antiémétiques. Ils sont actifs dans les chimiothérapies moyennement émétisantes mais sont interdits en France (Mailliez et Bonneterre, 2010 ; Couraud, Toffart, Sakhri *et al.,* 2015).

L'olanzapine, neuroleptique inhibant les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques a montré son efficacité dans la prévention des NVCI aigus et retardés (Mailliez et Bonneterre, 2010).

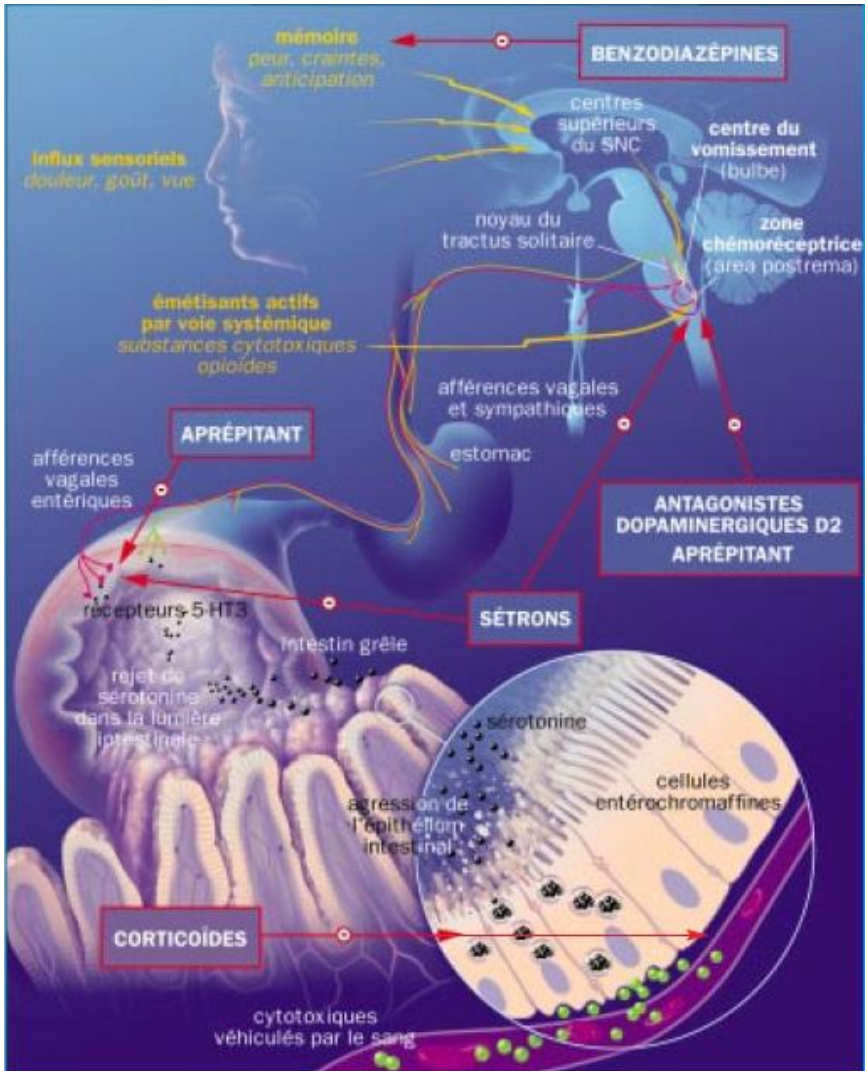


Figure 8 : Mode d'action schématisé des principaux antiémétiques utilisés en oncologie (Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.*, 2005)

3.2.2.3. Mesures d'accompagnement

Outre les traitements allopathiques classiquement employés, d'autres moyens de prise en charge des NVCI voient le jour actuellement. Selon les équipes soignantes, une part importante peut être faite à l'acupuncture ou à l'électrostimulation qui réduisent les vomissements aigus (Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.*, 2012). La phytothérapie peut également être un recours intéressant pour les nausées difficiles à traiter : on utilise le gingembre à la posologie d'une capsule de 500 mg 3 fois par J. Citons également la menthe poivrée qui permet la relaxation du muscle intestinal. Enfin, la mise en œuvre de mesures hygiéno-diététiques (décrites en Annexe 4 de ce document) permet de limiter la survenue de ces effets secondaires au traitement, en suivant quelques règles simples (Mailliez et Bonneterre, 2010).

3.3. Place des stéroïdes dans les NVCI

3.3.1. Molécules utilisées et posologies

Les corticostéroïdes sont utilisés dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits (Tableau VII). La molécule de référence, la plus étudiée dans la littérature scientifique, est la DXM (Jordan, Kasper et Schmoll, 2005). Cependant aucune preuve n'indique que l'efficacité du traitement diffère selon l'agent utilisé à posologies équivalentes (Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.*, 2012 ; Couraud, Toffart, Sakhri *et al.*, 2015). La pratique privilégie l'utilisation de la méthylprednisolone ou de la prednisolone selon l'équivalence respective :

1,5 mg de DXM = 8 mg de méthylprednisolone = 10 mg de prednisolone.
(Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.*, 2005)

Le passage d'un corticoïde à un autre doit se faire avec prudence.

Tableau VII : Glucocorticoïdes utilisés dans la prévention des NVCI (Peyrade, 2009 ; ANSM, 2015)

Molécules	Nom de spécialité	Mode d'administration
Prednisone	Cortancyl®	Comprimé à 5 et 20 mg 1 mg/kg/J maximum 5 J
Prednisolone	Solupred®	Comprimé à 5 et 20 mg effervescent soluble 1 mg/kg/J max 5 J Solution buvable à 1 mg/mL
Méthylprednisolone	Solumédrol®	Flacon à 20, 40 et 120 mg/2 mL Injectable IV ou IM profonde
Dexaméthasone	Dectancyl®	Comprimé à 0,5 mg

Plusieurs études ont été réalisées dans le but de déterminer la dose optimale de corticostéroïdes à administrer. La dernière d'entre elles a conclu qu'une dose unique de 20 mg de DXM avant la chimiothérapie était la plus adaptée à la prévention des NVCI lors de chimiothérapies hautement émétisantes. La posologie recommandée est de 8 mg en cas de chimiothérapie moyennement émétisante (Mailliez et Bonneterre, 2010). La bonne biodisponibilité des corticostéroïdes encourage leur usage sous forme orale et en prises uniques (Goulard, 2008).

Comme nous l'avons vu précédemment, en cas d'administration concomitante avec l'aprépitant, la posologie des corticoïdes à visée antiémétique (et non celle des corticoïdes à visée antitumorale) doit être réduite d'environ 40 % (Tableau VIII) (Dolizy, Jonveaux, Jouannaud *et al.*, 2012).

Tableau VIII : Tableau d'équivalence des corticoïdes en association avec Emend® (OMéDIT, 2014)

Corticoïdes	Posologies arrondies (mg)	Posologies arrondies (mg)
Dexaméthasone	12	8
Méthylprednisolone	64	44
Prednisone	80	55

Les modalités d'utilisation des corticoïdes dans la prise en charge des nausées et vomissements répondent à des protocoles précis. Ceux-ci varient selon le risque émétique, le type de vomissement et les molécules co-prescrites (Tableau IX).

Tableau IX : Protocole d'utilisation des corticoïdes dans les NVCI (Bredin, Massoure, Corberand *et al.*, 2010)

Dexaméthasone		Dose
Risque élevé	NVCI aigus	20mg en une prise (12mg si association avec aprépitant)
	NVCI retardés	8mg en prise biquotidienne pendant 3-4 J (8mg en une prise si association avec aprépitant)
Risque modéré	NVCI aigus	8mg en une prise
	NVCI retardés	4 à 8mg/J en une prise pendant 2-3 J
Risque faible	NVCI aigus	4 à 8mg en une prise

La durée passée sous corticoïde étant au maximum de 5 J, aucune décroissance progressive des doses n'est nécessaire et le traitement peut être stoppé de façon nette (Peyrade, 2009).

Les posologies des corticoïdes à visée antiémétique sont inférieures à celles utilisées à visée anti-inflammatoire. Elles ne sont pas liées au poids du patient mais au protocole utilisé. Des exemples d'ordonnances à visée antiémétique utilisées en oncologie sont consultables en Annexe 5 de ce document.

3.3.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action antiémétique des glucocorticoïdes semble multicentrique et n'est à ce jour pas totalement élucidé. Beaucoup d'hypothèses ont été formulées, et le niveau de consensus et de preuves concernant le mécanisme pharmacologique de l'effet antiémétique des corticostéroïdes reste très faible. Ils pourraient réduire la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux antagonistes du tonus médullaire (comme les cytotoxiques anticancéreux) (Jacquemin et Broucker, 2014), ou bien stabiliser la membrane de composants intracellulaires comme les lysosomes. Ils pourraient aussi limiter l'inflammation induite par les agents cytotoxiques dans l'intestin, ou bien agir par déplétion des inhibiteurs GABA dans les neurones médullaires antiémétiques (Jacquemin et Broucker, 2014). Il a également été suggéré qu'ils puissent avoir un rôle dans la libération d'endorphines. De plus, la possibilité d'une activité accrue des stéroïdes chez des patients ayant une faible excrétion de cortisol endogène a été montrée (Herrstedt, Aapro, Smyth *et al.,* 1998).

3.3.2.1. Action centrale

Le noyau du tractus solitaire (NTS) est comme nous l'avons vu au paragraphe 3.1.2, très riche en récepteurs pour la 5-HT, l'acétylcholine, la substance P, les glucocorticoïdes etc. et représente la principale cible du nerf vagal afférent provenant des viscères. Ce mécanisme prend toute son importance dans les NVCI (Chu, Hsing, Shieh *et al.,* 2014). De plus la DXM influence l'action de neurotransmetteurs variés dans le NTS : adrénaline, noradrénaline, dopamine, sérotonine, histamine et substance P. Les corticostéroïdes et la noradrénaline jouent un rôle dans les NVCI retardés. En effet, le taux de cortisol urinaire est inversement proportionnel à l'intensité des NVCI retardés. L'excrétion de noradrénaline est quant à elle liée à l'intensité de ces troubles (Roila, Donati, Tamberi *et al.,* 2014).

3.3.2.2. Mécanisme

Une étude randomisée (Ho, Ho, Wang *et al.,* 2004) a démontré l'action antiémétique centrale de la dexaméthasone sur des chats décérébrés. Le système nerveux central, et plus particulièrement le NTS et l'*area postrema* jouent un rôle important dans la réponse antiémétique, car ces deux zones sont très riches en récepteurs aux glucocorticoïdes.

La DXM module donc la réponse émétique de façon centrale, au travers de son action sur les récepteurs aux glucocorticoïdes et de son influence sur divers neurotransmetteurs. Elle lutte aussi bien contre les vomissements aigus que retardés (Ho, Ho, Wang *et al.,* 2004).

3.3.2.3. Action périphérique

L'effet antiémétique des corticostéroïdes s'explique aussi par un mécanisme périphérique. L'hyperémèse retardée est induite par un dysfonctionnement de la motilité intestinale ainsi que par la libération massive dans le sang de produits de lyse cellulaire intestinale induisant un important relargage de 5-HT. Ces différents débris seront ensuite phagocytés par les différents agents du système réticulo-endothélial (Girod et Grelot, 2001). Il a été démontré par Grunberg (2007) que la méthylprednisolone réduisait notablement le taux de 5-HT ainsi libérée des cellules mononucléaires du sang périphérique. Les corticoïdes possèdent donc une habilité à faire décroitre le taux de 5-HT périphérique et de ce fait une action antiémétique car les vomissements sont associés à des niveaux accrus de ce neurotransmetteur au niveau de l'intestin et du système nerveux central.

3.3.2.4. L'effet antiémétique lié à l'effet anti-inflammatoire

L'inflammation peut être impliquée dans les NVCI. Ce postulat peut être prouvé à travers deux exemples : tout d'abord les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, diminuent l'hyperémèse induite par la radiothérapie ou la chimiothérapie. Ensuite, des taux élevés de prostaglandines et thromboxane B2 ont été mesurés dans les voies aériennes de porcs irradiés (Chu, Hsing, Shieh *et al.,* 2014). La chimiothérapie induit une destruction tissulaire drogue et dose-dépendante, induisant une augmentation de la production de médiateurs inflammatoires : les éicosanoïdes. Les glucocorticoïdes sont anti-inflammatoires et réduisent la synthèse des éicosanoïdes, ce qui peut expliquer leur effet antiémétique chez des patients traités par des agents cytotoxiques (Chu, Hsing, Shieh *et al.,* 2014).

De plus, par cette action anti-inflammatoire, les glucocorticoïdes réduisent la sensibilité l'une large gamme de lignées cellulaires (notamment du MALT) face aux agressions des agents cytotoxiques et concourent à réduire en amont le processus de lyse cellulaire (Goulard, 2008).

D'autre part, les glucocorticoïdes pourraient réguler négativement l'activité de plusieurs cytokines pro-inflammatoires et d'enzymes de synthèse des prostaglandines. En effet, certaines prostaglandines, médiateurs clefs de l'inflammation, sont dotées de propriétés émétiques. La prostaglandine E2 produit une augmentation du relargage de 5-HT concentration-dépendante à faibles doses et une diminution concentration-dépendante de celle-ci à fortes doses (Minami, Endo, Hirafuji *et al.,* 2003). Des études conduites sur le porcelet supportent l'hypothèse de la participation des molécules pro-inflammatoires dans l'apparition des nausées et vomissements retardés (Girod et Grelot, 2001).

3.3.2.5. L'effet antiémétique lié à la 5-HT

Les anti-inflammatoires stéroïdiens inhibent l'expression de la 5-HT, neurotransmetteur proémétique. L'effet inhibiteur des glucocorticoïdes s'exprime sur les récepteurs 5-HT_{3A} humains clonés exprimés chez les *Xenopus* (petits amphibiens d'eau douce) (Suzuki, Sugimoto, Koyama *et al.,* 2004). Il est établi que les stéroïdes interagissent directement avec les canaux ioniques voltage-dépendants et ligand-dépendants : ils inhibent par exemple les récepteurs nicotiniques, les récepteurs GABA-A et les récepteurs au glutamate.

Le récepteur 5-HT_3 appartient à la superfamille des canaux ioniques ligand-dépendants et sa séquence d'acides aminés présente une homologie élevée avec les récepteurs nicotinique (Suzuki, Sugimoto, Koyama *et al.,* 2004). La DXM induit une inhibition concentration-dépendante du récepteur 5-HT_3. Il s'agit d'une inhibition non compétitive car l'augmentation des taux de 5-HT ne contrecarre pas les effets de la DXM. Des concentrations en stéroïdes de l'ordre de la micromole sont nécessaires à antagoniser les récepteurs 5-HT_{3A}, alors que des concentrations moindres, de l'ordre de la nanomole suffisent à activer les récepteurs aux glucocorticoïdes intracellulaires (Suzuki, Sugimoto, Koyama *et al.,* 2004).

Les glucocorticoïdes diminuent donc la libération de 5-HT proémétique par inhibition non compétitive concentration-dépendante et voltage-indépendante des récepteurs 5-HT_{3A} (Suzuki, Sugimoto, Koyama *et al.,* 2004).

3.3.2.6. L'effet antiémétique lié à l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Les glucocorticoïdes sont des hormones nécessaires au bon fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien, et une déficience peut entraîner des nausées et vomissements (Chu, Hsing, Shieh *et al.,* 2014). Une réduction significative du cortisol sérique est observée après une chimiothérapie anticancéreuse à base de cisplatine ou carboplatine (Morrow, Hickok, Andrews *et al.,* 2002) ; alors que l'excrétion de cortisol est inversement proportionnelle à l'intensité des nausées (Fredrikson, Hursti, Steineck *et al.,* 1994). Ainsi, l'effet antiémétique des glucocorticoïdes pourrait s'expliquer par une restauration des fonctions physiologiques normales chez des patients présentant une carence cortisolique induite par la chimiothérapie. Ils pourraient également diminuer les dommages du système nerveux découlant d'une stimulation nocive due aux cytotoxiques (Chu, Hsing, Shieh *et al.,* 2014).

3.3.2.7. L'effet antiémétique lié aux récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques centraux ou adrénorécepteurs sont une classe de récepteurs couplés aux protéines G. Leurs ligands endogènes sont des catécholamines : adrénaline, noradrénaline et dopamine (Koolman, Rhöm, Kamoun *et al.,* 1999). Ces adrénorécepteurs sont impliqués dans l'hyperémèse : des injections

de noradrénaline chez le chat impliquent des vomissements dose-dépendants (Chu, Hsing, Shieh *et al.,* 2014). Une étude suédoise ancienne a par ailleurs montré que des taux élevés de noradrénaline augmentaient l'intensité des NVCI retardés. Le mécanisme est à la fois d'origine centrale et périphérique (Fredrikson, Hursti, Steineck *et al.,* 1994). De plus, les glucocorticoïdes et la noradrénaline peuvent interagir ensemble de façon à augmenter de façon synergique l'activité de l'hippocampe lors des stimuli émotionnels. Ainsi les anti-inflammatoires stéroïdiens agissent directement sur les GR ou interagissent avec les récepteurs adrénergiques pour réguler les mécanismes émétiques (Chu, Hsing, Shieh *et al.,* 2014).

3.3.2.8. L'effet retardé

Les glucocorticoïdes réduisent les concentrations de 5-HT dans le tissu neural par déplétion de son précurseur, le tryptophane. Leurs propriétés anti-inflammatoires préviennent également une libération de 5-HT dans l'intestin (Suzuki, Sugimoto, Koyama *et al.,* 2004). De plus, l'effet antiémétique de la DXM s'observe encore 24 h après son administration chez des pigeons, que ce soit par voie périphérique (IM) ou centrale (intracérébroventriculaire) (Tanihata, Oda, Nakai *et al.,* 2004). Ces faits expliquent l'effet retard des corticoïdes, et justifient leur emploi dans le traitement des NVCI retardés.

3.3.3. Effets indésirables

Bien que l'utilisation des glucocorticoïdes soit pourvoyeuse de nombreux effets indésirables lors de leur utilisation en tant qu'anti-inflammatoire ou immunosuppresseur, ils font preuve d'une innocuité quasi permanente dans la prévention des NVCI. Ceci s'applique aussi bien lorsqu'ils sont prescrits en monothérapie ou bien associés à d'autres molécules. Bien qu'il y ait une interaction théorique entre les agents antitumoraux et les glucocorticoïdes (par leur action immunosuppressive), la pratique a montré que ces molécules font preuve d'une absence de toxicité dans les NVCI (Jordan, Kasper, Schmoll *et al.,* 2005). Cependant, une étude destinée à détecter les effets secondaires après administration de dexaméthasone dans la prophylaxie des vomissements retardés a fait apparaître (Vardy, Chiew, Galica *et al.,* 2006) :

* insomnie (45 %).
* symptômes gastro-intestinaux (27 %).
* agitation (25 %).
* augmentation de l'appétit (18 %).
* augmentation de la masse pondérale (17 %).
* rash (15 %).
* syndrome dépressif à l'arrêt du traitement (7 %).
* hoquet (7 %).

* candidose orale (3 %).

Le traitement antiémétique par corticostéroïdes présente donc des effets secondaires, mais ceux –ci sont relativement mineurs. En effet, une étude portant sur la pharmacodynamie des agents cytotoxiques employés chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire (Münstedt, Borces, Bohlmann *et al.,* 2004) a montré que l'utilisation à court terme des glucocorticoïdes comme antiémétiques n'avait pas d'effet négatif sur le traitement, c'est-à-dire que l'efficacité de la chimiothérapie n'en a pas pâtie.

Cependant une gêne peut être ressentie par le malade et il peut être nécessaire d'adjoindre un inhibiteur de la pompe à protons, afin de prévenir la survenue d'éventuels effets secondaires gastro-œsophagiens. Notons toutefois que l'effet orexigène des glucocorticoïdes peut représenter un réel bénéfice dans la prise en charge globale des patients atteints de cancer, ceux-ci présentant souvent un indice de masse corporelle (IMC) faible associé à un état souvent marqué de dénutrition.

3.3.4. Efficacité

Si la compréhension du mécanisme d'action des stéroïdes en tant qu'antiémétique demeure partiellement lacunaire, leur efficacité ne fait quant à elle aucun doute. Cependant les glucocorticoïdes sont efficaces seulement dans la prévention des nausées et vomissements, et n'ont que très peu d'intérêt dans le traitement de vomissements établis (Chu, Hsing, Shieh *et al.,* 2014).

Le premier essai clinique analysant la DXM a été publié en 1979 par Baker, Lockey, Price *et al.,*. Il révèle qu'une injection intramusculaire de 10 mg de DXM possède une action antiémétique supérieure à celle d'un placebo. Par la suite, plusieurs études ont démontré que lorsque la DXM est administrée dans les 24 h suivant la chimiothérapie, on observe une réponse complète sur les NVCI aigus. Ce qui signifie que l'on observe une absence totale de vomissement et aucune nécessité de recourir à un traitement antiémétique supplémentaire pour 80 à 90 % des patients recevant une chimiothérapie moyennement émétisante et pour 60 à 70 % des patients sous chimiothérapie hautement émétisante. Les scientifiques ont donc conclu que les corticoïdes utilisés en monothérapie avaient un effet antiémétique pour les patients recevant des CME, mais que cet effet se minimisait pour les patients traités par cisplatine. De plus, la méthylprednisolone a montré une efficacité significative dans la prévention des NVCI chez les patients recevant des chimiothérapies, et ce, quelque soit son potentiel émétisant (Mailliez et Bonneterre, 2010).

L'efficacité, l'innocuité et le faible coût des corticoïdes en font le traitement de référence des vomissements retardés. Ils sont utilisés en dose orale unique ou biquotidienne pendant 2 à 5 J (Bredin, Massoure, Corberand *et al.,* 2010). Dans ce type

de vomissements, les glucocorticoïdes jouent un rôle prépondérant. Bien que l'avènement des sétrons ait révolutionné la prise en charge des NVCI de par leur efficacité inégalée sur les vomissements aigus, une méta-analyse (Ioannidis, Hesketh, et Lau, 2000) a montré la supériorité des corticoïdes sur les anti-5-HT_3 dans les vomissements retardés. Une autre étude réalisée par Jones, Go, Boyd *et al.* (1991), a par ailleurs démontré que la DXM et l'ondansétron offraient la même protection contre les NVCI aigus des chimiothérapies moyennement émétisantes. La DXM a également démontré sa supériorité par rapport aux autres antiémétiques (métoclopramide, neuroleptiques et benzodiazépines) dans la prévention des NVCI avec et sans cisplatine (Mailliez et Bonneterre, 2010).

Afin de démontrer l'efficacité indiscutable des corticoïdes contre les vomissements, un essai clinique a été réalisé par Gez, Sulkes, Ochayon *et al.,* (1989). L'étude porte sur des femmes traitées pour un cancer du sein suivant une polychimiothérapie comportant : cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile. Il s'agit d'un protocole à potentiel hautement émétisant, du groupe I, déclenchant 90 % de vomissements sans traitement antiémétique. La méthylprednisolone en monothérapie est prescrite en prophylaxie et les résultats sont sans équivoque : les corticoïdes ont eu une efficacité supérieure au métoclopramide chez 63 % des femmes. Un second essai a montré une protection antiémétique complète chez 67 % des patientes (Gez, Sulkes, Ochayon *et al.,* 1989).

Signalons enfin la réalisation d'une étude randomisée en double aveugle incluant 40 patients recevant une chimiothérapie sans cisplatine. 58 % des patients n'ont pas présenté de vomissements avec la dexaméthasone contre seulement 28 % des patients traités par le métoclopramide (Ibrahim, Al-Idrissi, Ibrahim *et al.,* 1986).

En conclusion, les corticoïdes sont efficaces en monothérapie dans les chimiothérapies faiblement et moyennement émétisantes principalement.

3.3.5. Synergie avec les autres antiémétiques

Plusieurs études ont montré que les corticoïdes majoraient de façon significative l'efficacité des autres antiémétiques tels que le métoclopramide (Roila, Tonato, Basurto *et al.,* 1987), les anti-5-HT_3 et les anti-NK1. Car s'ils présentent une efficacité indiscutable en monothérapie, c'est bel et bien en association qu'ils se révèlent être un outil indispensable à la prophylaxie antiémétique, lors de chimiothérapies hautement émétisantes. Ceci s'explique par le fait que plusieurs mécanismes émétogènes différents (voie centrale et voie périphérique) s'additionnent lors de l'administration d'anticancéreux chez des patients vulnérables.

3.3.5.1. Synergie avec les sétrons

Les sétrons ont une puissante efficacité contre les NVCI aigus, mais demeurent très lacunaires dans la prise en charge des vomissements retardés. Après leur introduction, plusieurs études ont montré l'efficacité de l'association de la DXM et des sétrons. Une première étude réalisée par Gebbia, Testa, Valenza *et al.,* (1995) a fait apparaître qu'une protection antiémétique complète dans les 2 à 5 J d'une chimiothérapie comprenant du cisplatine n'était obtenue que chez 33 % des patients ayant reçu une prophylaxie par du granisétron en monothérapie. De plus, 21 % de ces patients n'ont bénéficié d'aucune protection antiémétique.

L'association de ces molécules récemment découvertes aux corticoïdes permet l'obtention d'une réponse complète pour 60 à 70 % des patients recevant une chimiothérapie à base de cisplatine (soit un gain compris entre 20 et 30 % dans la réduction des vomissements) (Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.,* 2005), et 80 à 90 % des patients recevant une CME (Mailliez et Bonneterre, 2010). Ceci se vérifie également grâce à une étude distincte réalisée en 2000 par Fauser, Pizzocaro, Schueller *et al.,* mesurant le taux de recours à des traitements de secours (souvent un antidopaminergique comme le métoclopramide) pendant la chimiothérapie (Figure 9). On observe qu'en moyenne 22 % des patients recevant un sétron en monothérapie nécessitent un traitement de secours contre seulement 6% de ceux recevant l'association sétron-corticoïde.

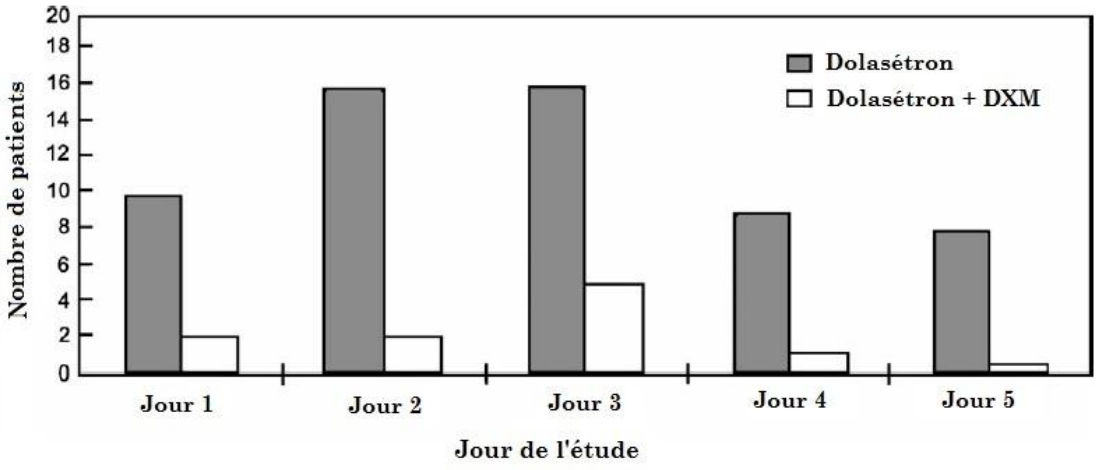


Figure 9 : Recours à une médication antiémétique de secours après une chimiothérapie fractionnée par cisplatine chez des patients ayant reçu du dolasétron en monothérapie ou en association à la dexaméthasone (Fauser, Pizzocaro, Schueller *et al.*, 2000)

On observe donc une synergie d'action au niveau du type de vomissement avec une efficacité préférentielle des corticoïdes sur les vomissements retardés. Une étude publiée par Roscoe, Heckler, Morrow *et al.,* (2012) a évalué l'intérêt d'ajouter de la DXM aux J2 et J3 à un groupe de patient recevant un sétron et de la DXM au J1 d'un traitement cytotoxique. Les résultats ont confirmé un meilleur contrôle des

vomissements retardés par l'utilisation répétée de doses de DXM dans les J suivant l'injection. Ceci explique l'intervention initiale puis retardée des corticoïdes dans les protocoles de prophylaxie antiémétique.

Les études cliniques montrent donc que les glucocorticoïdes et les sétrons administrés ensembles ont un effet antiémétique supérieur que lorsqu'ils sont administrés seuls. En étudiant l'inhibition concentration-dépendante des glucocorticoïdes en présence et en l'absence de ramosétron (Figure 10), on observe que ces deux molécules ont un effet additif sur le récepteur 5-HT_3. En effet, l'absence ou la présence de ramosétron ne modifie ni la CI_{50}[1] ni le coefficient de Hill (ou coefficient de coopérativité) de la courbe de la DXM. L'inhibition entrainée par la DXM et celle entrainée par le sétron sur le récepteur 5-HT_3 sont donc indépendantes, et leurs effets sont additifs (Suzuki, Sugimoto, Koyama *et al.*, 2004).

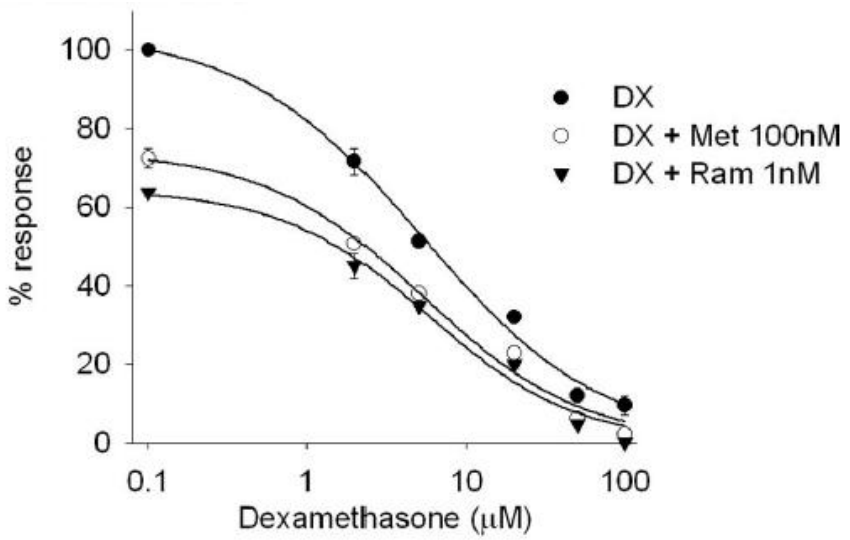


Figure 10 : Les effets inhibiteurs de la dexaméthasone (DX) sur la réponse émétique associée ou non au métoclopramide (Met) ou au ramosétron (Ram) (Suzuki, Sugimoto, Koyama *et al.*, 2004).

Enfin, Barann, Göthert, Brüss *et al.*, (1999), ont étudié l'inhibition du flux de guanidinium marqué au ^{14}C par les stéroïdes à travers les canaux sodiques et hydrogènes voltage-dépendants de récepteurs 5-HT_3 de cellules neuroblastiques. Les résultats obtenus ont permis d'affirmer que la DXM n'altérait pas le potentiel d'inhibition de l'ondansétron sur les récepteurs 5-HT_3. Les deux molécules inhibent donc les mêmes récepteurs 5-HT_3, mais de façon différente, en se complétant. La puissance inhibitrice de chaque drogue est directement corrélée à son caractère lipophile, ce qui laisse penser que l'inhibition puisse être due à une interaction entre lipides au niveau des canaux des récepteurs (Barann, Göthert, Brüss *et al.*, 1999).

[1] En pharmacométrie, la CI_{50} correspond à la concentration de l'agent compétitif non marqué de façon radioactive, qui inhibe 50 % de la liaison spécifique du ligand. Plus la CI_{50} est petite, meilleure est l'affinité du ligand pour le site de liaison spécifique (Jacqueline, Mignot et Manivet, 2012).

3.3.5.2. Synergie avec les anti-NK1

Ces très bons résultats ont encore été améliorés de 9 à 21 % par l'introduction des anti-NK1 (Mailliez et Bonneterre, 2010), nouvelle classe d'antiémétique dont le seul représentant ayant une AMM en France est l'aprépitant. L'unique facteur limitant l'utilisation de cette classe de médicaments est le risque d'interactions médicamenteuses due à son métabolisme hépatique. L'aprépitant est simultanément un substrat, un inducteur et un inhibiteur modéré de l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) ainsi qu'un inducteur du CYPC29. C'est pourquoi l'aprépitant peut altérer le métabolisme de certains médicaments et modifier leur concentration plasmatique (Goulard, 2008). Ainsi, en présence d'aprépitant, la concentration de dexaméthasone est doublée et la concentration sanguine des contraceptifs oraux diminue (Mailliez et Bonneterre, 2010).

Ce médicament ne s'administre pas seul mais en complément d'un traitement antiémétique standard comportant un corticoïde et un antagoniste 5-HT_3, au cours de chimiothérapies anticancéreuses hautement émétisantes (Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.,* 2005).

Au niveau mécanistique, une interférence entre les récepteurs NK1 et 5-HT_3 a été rapportée (Rojas et Slusher, 2012). La substance P potentialise les courants entrants dans les récepteurs 5-HT_3 des ganglions du nerf trijumeau de rats (Hu, You, Guan *et al.,* 2004). Cette interférence est également démontrée par le fait que les sétrons bloquent l'activation du nerf vagal afférent médiée par la substance P (Rojas et Slusher, 2012). De même, l'aprépitant bloque l'activation du nerf vagal afférent médiée par la 5-HT (Minami, Endo, Yokota *et al.,* 2001).

Lorsque les tissus sont endommagés par les agents cytotoxiques, les terminaisons nerveuses périphériques libèrent de la substance P. Celle-ci active les plaquettes et les mastocytes, induisant une sécrétion de 5-HT. Il existe ainsi un circuit avec un rétrocontrôle positif entre la substance P et la 5-HT (Hu, You, Guan *et al.,* 2004). L'interférence entre les récepteurs 5-HT_3 et NK1 est donc prouvée, mais les détails mécanistiques ne sont pas encore totalement élucidés (Rojas et Slusher, 2012).

3.3.5.3. Synergie avec les antidopaminergiques

L'association de méthylprednisolone et de métoclopramide a démontré une efficacité supérieure face à l'utilisation du métoclopramide seul au cours d'une étude basée sur 50 patients recevant 100 cycles de chimiothérapie (Roila, Tonato, Basurto *et al.*, 1987). Cette synergie s'observe aussi bien au cours de protocole hautement que moyennement ou faiblement émétisant.

Comme nous l'avons vu au paragraphe 3.3.2.7, l'effet antiémétique des glucocorticoïdes est en partie lié aux récepteurs adrénergiques. Il y a donc une synergie qui s'opère entre les antidopaminergiques tels que le métoclopramide, et la DXM (Figure 10) par addition des effets inhibiteurs sur la libération de dopamine.

3.3.5.4. Synthèse

L'association corticoïdes-anti-5-HT_3-aprépitant est désormais le standard en prévention des NVCI aigus et retardés lors de chimiothérapies hautement émétisantes (Basch, Hesketh, Kriss *et al.*, 2011). L'ajout de l'aprépitant ne modifie en rien les caractéristiques pharmacodynamiques du sétron employé (Blum, Majumdar, McCrea *et al.*, 2003). Un nouveau médicament, actuellement en phase de développement, comprenant une association fixe d'un nouvel anti-NK1 hautement sélectif (le netupitant) et d'anti-5-HT_3 de seconde génération (le palonosétron) pourra bientôt intégrer les protocoles antiémétiques. Il permettra de réduire le nombre de comprimés à administrer au patient et de ce fait, améliorer la prise en charge et la qualité de vie dans malades (Jordan, Jahn et Aapro, 2015).

La place occupée par les glucocorticoïdes au sein des protocoles antiémétiques accompagnant les cures de chimiothérapie est aujourd'hui proéminente. Les Tableaux X synthétisent les niveaux de consensus international ainsi que les niveaux de preuves les validant, concernant l'utilisation des stéroïdes à visée antiémétique en oncologie.

Tableaux X : Niveaux de consensus et de preuves à propos de l'utilisation des corticostéroïdes comme antiémétiques (Herrstedt, Aapro, Smyth *et al.*, 1998)

Niveau de consensus	Chimiothérapie moyennement émétisante	Niveau de preuves
Haut	Egaux ou supérieurs aux antagonistes dopaminergiques en prévention des vomissements aigus. Toxicité moindre.	Haut
Moyen	Egaux aux antagonistes sérotoninergiques en prévention des vomissements aigus.	Moyen
Haut	Renforce l'effet d'autres antiémétiques dans la prévention des vomissements aigus.	Haut
Moyen	Efficaces lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en combinaison avec un autre agent dans la prévention des vomissements retardés.	Bas

Niveau de consensus	Chimiothérapie hautement émétisante	Niveau de preuves
Haut	Renforce l'effet des antagonistes des récepteurs 5-HT_3 et du métoclopramide à forte dose dans la prévention des nausées et vomissements aigus.	Haut
Haut	Efficaces lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en combinaison avec un autre agent dans la prévention des vomissements retardés.	Moyen

Niveau de consensus	Commentaires généraux	Niveau de preuves
Haut	Dose et posologie optimales inconnues.	Haut
Haut	Aucune différence d'effet et de toxicité parmi les différents corticostéroïdes.	Bas
Haut	La toxicité induite par les corticostéroïdes induit rarement leur contre-indication.	Moyen

4. Utilisation en tant qu'antiépileptique dans les spasmes infantiles : le syndrome de West

William James West, chirurgien anglais, (1793-1848) fut le premier à décrire chez son propre fils âgé de 4 mois des spasmes axiaux en salves associés à une détérioration psychomotrice chez le nourrisson. Il publia en 1841 ses premières observations « *A peculiar form of infantile convulsions* » dans la revue *The Lancet* (West, 1841). Il décrivait alors les spasmes comme des « tics de Salaam » (Mendonca et Joseph, 2014). C'est plus de cent ans plus tard, en 1952, que Gibbs et Gibbs décrivent le tracé électroencéphalographique dit hypsarythmique, l'ensemble prenant alors le terme de syndrome de West (Roger, Bureau, Dravet *et al.,* 2010).

4.1. Description de la pathologie

4.1.1. Epidémiologie

Les spasmes infantiles constituent un syndrome sévère de la petite enfance, âge-dépendant, caractérisé par des spasmes épileptiques souvent accompagnés par une régression du développement neurologique et un électroencéphalogramme (EEG) caractéristique de cette pathologie (Go, Mackay, Weiss *et al.,* 2012). Il s'agit d'une encéphalopathie épileptique sévère spécifique du nourrisson au cours de laquelle l'ensemble des fonctions cognitives, motrices et sensorielles sont dégradées par l'épilepsie elle-même (Jorand, 2014). Le syndrome de West représente 2 % des épilepsies de l'enfant et 25 % de tous les cas d'épilepsie débutant lors de la première année de vie de l'enfant (Glauser, 2014). Cette fréquence élevée de syndromes épileptiques chez les nouveau-nés et nourrissons s'explique par l'immaturité de leur système nerveux central, les prédisposant à une hyperexcitabilité neuronale (Glauser, 2014).

L'incidence de cette maladie va de 2,9 à 4,5 pour 100000 naissances vivantes, avec une prépondérance masculine (60 % sont des garçons) (Roger, Bureau, Dravet *et al.,* 2010). Une histoire familiale de la maladie existe dans 3 à 6 % des cas (Go, Mackay, Weiss *et al.,* 2012). Les spasmes infantiles débutent quasi exclusivement pendant la première année de vie (90 %) avec un pic de fréquence entre 4 et 6 mois (Pavone, Striano, Falsaperla *et al.,* 2014). Cependant des cas ont été rapportés dès la naissance et jusqu'à l'âge de 5 ans, mais le diagnostic de spasmes infantiles ne représente plus que 3 à 10 % des cas après l'âge de 1 an (Jorand, 2014). On estime que le taux de rémission spontané décrit dans les différentes études est de 30 % (Go, Mackay, Weiss *et al.,* 2012). La mortalité est de 3 à 4 %, elle survient principalement

au cours des 2 premières années de vie et peut souvent être imputée à la pathologie sous-jacente (Jorand, 2014).

4.1.2. Clinique

La clinique du syndrome de West repose sur une triade électro-clinique : la présence d'un type particulier de crises, un trouble du développement psychomoteur et une anomalie de l'EEG intercritique (Milh et Villeneuve, 2013). On note en marge de cette triade un changement de comportement du nourrisson qui peut également faciliter le diagnostic (Jorand, 2014). Cependant, il existe une grande variabilité dans l'expression des différents symptômes et un ou plusieurs éléments de la triade peuvent être estompés, voire absents chez certains patients (Jorand, 2014).

4.1.2.1. Spasmes épileptiques

La symptomatologie clinique est dominée par les spasmes. Ce sont des contractions axiales brusques de tout le corps, habituellement en flexion de la nuque et du tronc (on parle souvent de spasmes en flexion), pouvant aussi être en extension ou mixtes (Figure 11). Dans tous les cas, l'enregistrement électromyographique montre l'existence d'une contraction simultanée des muscles fléchisseurs et extenseurs. Ces contractions sont brèves, durant de 0,2 à 2 secondes, et surviennent par salves de 20 ou 40 contractions, parfois jusqu'à 100, se répétant toutes les 5 à 30 secondes (Dulac, Chipaux et Evrard, 2008 ; Roger, Bureau, Dravet *et al.*, 2010).



Figure 11 : Séquence montrant un spasme en flexion chez un nourrisson atteint du syndrome de West (Dulac, Chipaux et Evrard, 2008)

La contraction est soudaine, souvent accompagnée de pleurs et peut être précédée d'une asymétrie des yeux, d'un trouble des automatismes orientant vers une lésion cérébrale. Les crises sont pluriquotidiennes à prédominance diurne : l'enfant peut subir d'une à plus de 10 salves par J, qui peuvent être induites par certains facteurs déclenchants : somnolence, soins (Milh et Villeneuve, 2013 ; Jorand, 2014).

4.1.2.2. Anomalie de l'EEG intercritique

Lors de la suspicion d'un syndrome de West, on procède à l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau grâce à l'EEG (Figure 12) (Dulac, Chipaux et Evrard, 2008). L'EEG mesure en temps réel l'évolution d'un courant produit par la différence de potentiel entre deux électrodes, aiguilles sous-cutanées ou cupules collées sur le scalp. Ce potentiel électrique est induit par l'activité neuronale, essentiellement synaptique. L'analyse d'une trace EEG repose sur deux paramètres : la fréquence et l'amplitude des rythmes dominants et la superposition à ceux-ci de grapho-éléments non rythmiques, isolés ou répétitifs (Guérit et Debatisse, 2007).

Cet examen se révèle être un outil majeur dans l'établissement du diagnostic positif de la maladie (éliminant le diagnostic d'épilepsie focale), voire du diagnostic étiologique dans certains cas. L'EEG intercritique, c'est-à-dire entre les crises épileptiques, montre une hypsarythmie pathognomonique (Figure 13) particulièrement marquée pendant le sommeil. On observe alors une désorganisation du tracé de fond constitué d'ondes lentes, d'ondes aiguës associées à des pointes irrégulières de grand voltage, possédant une irrégularité totale de durée, d'amplitude et de topographie (Milh et Villeneuve, 2013). Les ondes peuvent être focales, multifocales voire généralisées mais ne se présentent jamais en décharges rythmiques organisées. Notons toutefois que des tracés hypsarythmiques « atypiques » ont été rapportés chez 33 % des enfants avec des pointes plus synchrones, notamment chez les enfants plus âgés ou dans les formes lésionnelles (Fadil et Itri, 2013). Dans 13 % des cas, aucune anomalie de l'EEG intercritique n'est observée (Jorand, 2014).

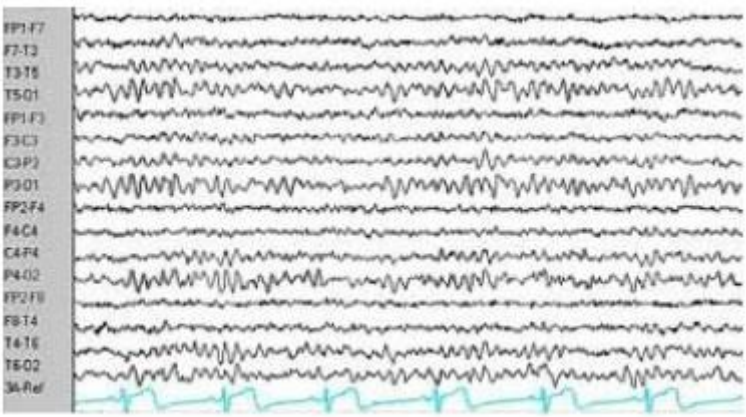


Figure 12 : Tracé régulier observé lors d'un EEG normal (Dulac, Chipaux, et Evrard, 2008)

Sur la Figure 12 ci-dessus, on observe un tracé EEG normal composé d'un rythme alpha (constitué d'ondes régulières et recueilli principalement dans la région occipitale bilatérale) et d'un rythme bêta (de plus faible amplitude et surtout visible sur les régions fronto-rolandiques). Le tracé d'un sujet « normal », en éveil, présente

un aspect très peu volté, au sein duquel on identifie seulement des activités rapides, peu structurées, et sans fréquence dominante clairement identifiable (Guérit et Debatisse, 2007).

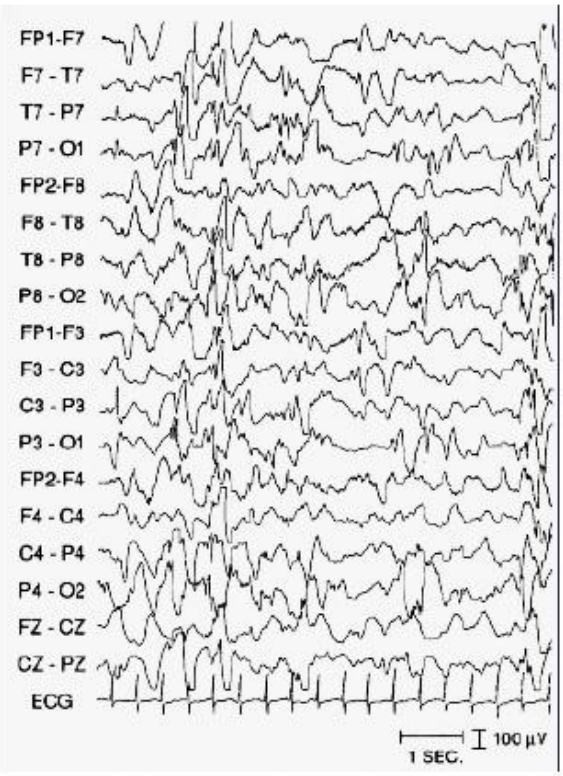


Figure 13 : Tracé hypsarythmique observé chez un enfant atteint du syndrome de West (Dulac, Chipaux et Evrard, 2008)

Au cours des spasmes, l'EEG se caractérise par une onde positive lente de grande amplitude suivie d'un aplatissement du tracé appelé éléctrodécrément (Figure 13). En intercritique, c'est-à-dire en dehors des crises, on observe un aspect complètement désorganisé, dit hypsarythmique. L'étude électroencéphalographique peut être approfondie par diverses méthodes comme l'utilisation de la vidéo ou un EEG sur 24 h (Vexiau, 2013).

4.1.2.3. Retard psychomoteur

La régression psychomotrice, présente dans 95 % des cas, accompagne l'épilepsie. Le type de trouble peut varier d'un enfant à l'autre, mais reste prédominant au cours de l'évolution de la maladie (Milh et Villeneuve, 2013). Le syndrome de West représente la cause la plus fréquente de détérioration psychomotrice et comportementale chez le nourrisson (Jorand, 2014). Au début de la maladie, on note une altération des acquisitions : elle affecte la préhension volontaire et le tonus axial et peut par la suite endommager la poursuite visuelle (Milh et

Villeneuve, 2013). L'évaluation psychomotrice a une forte valeur pronostique, l'évolution ultérieure de la maladie étant meilleure chez des enfants sans perte de poursuite oculaire.

Il peut survenir des anomalies neurologiques graves à type d'ataxie, de diplégie voire tétraplégie ainsi qu'une anomalie du périmètre crânien : la microcéphalie. Des cas de cécité ou de surdité associés au syndrome de West ont également été cités dans la littérature ; elles peuvent être liées à la cause des spasmes ou à l'épilepsie elle-même (Fadil et Itri, 2013). Les spasmes infantiles évoluent fréquemment vers des troubles autistiques, environ 13 % de patients atteints du syndrome de West développent un autisme se manifestant à partir de l'âge de 3 ans (Najari, 2012).

4.1.3. Etiologie

Les spasmes infantiles reflètent des interactions anormales entre les structures du cortex et du tronc cérébral (Glauser, 2014). Des lésions focales intervenant tôt dans la vie peuvent affecter secondairement d'autres sites dans le cerveau, ce qui peut induire une hypsarythmie. L'apparition fréquente de spasmes infantiles en bas âge suggère que l'immaturité du système nerveux central a une part importante dans la pathogenèse du syndrome. Les spasmes infantiles peuvent être classés en fonction de leur étiologie suspectée comme symptomatique, cryptogénique ou idiopathique (Glauser, 2014).

4.1.3.1. Symptomatique

Les spasmes dits symptomatiques représentent selon les études entre 60 à 90 % de l'ensemble des cas de syndrome de West, et se caractérisent souvent par un retard psychomoteur qui précède la survenue des premières salves de spasmes (Jorand, 2014). Il existe souvent des signes évocateurs de lésions cérébrales préexistantes, ou une étiologie définie. Il peut s'agir de lésions prénatales ou périnatales, et plus de 200 causes de spasmes sont recensées, les principales sont (Wang, Wang, Zhang *et al.,* 2014) :

* les malformations cérébrales (30 % des cas) : les plus fréquentes sont l'agénésie du corps calleux ou le syndrome d'Aicardi. Dans ce cas, les spasmes débutent avant l'âge de 3 mois et sont souvent réfractaires au traitement médicamenteux. La sclérose tubéreuse de Bourneville est un syndrome neuro-cutané pourvoyeur d'un syndrome de West chez 60 à 80 % des patients (Milh et Villeneuve, 2013).

* les causes acquises : il s'agit d'affections aiguës et sévères touchant le cerveau. L'encéphalopathie hypoxo-ischémique pré- ou périnatale entraîne des

territoires d'ischémie cérébrale et occasionne 15 % des cas de syndrome de West. Les événements infectieux et traumatiques prénataux peuvent aussi conduire au développement de spasmes infantiles (infection à cytomégalovirus (CMV), toxoplasmose, rubéole, méningites et encéphalites…) (Roger, Bureau, Dravet *et al.*, 2010).

* les causes génétiques : la survenue d'un syndrome de West chez un individu atteint de trisomie 21 est la plus fréquente des épilepsies survenant avant l'âge de 2 ans (Milh et Villeneuve, 2013).

* les causes neurométaboliques : plus rares, les erreurs innées peuvent aussi être propices au développement de spasmes infantiles. Sont notamment concernés la phénylcétonurie (devenue rare depuis la mise en place d'un dépistage systématique à la naissance en France), la maladie de Menkès (liée à un déficit de transport du cuivre) et les mitochondriopathies (Vexiau, 2013).

4.1.3.2. Cryptogénique

Les patients souffrent de spasmes cryptogéniques lorsqu'une cause étiologique est suspectée mais ne peut être identifiée formellement. L'étude des antécédents du patient, les données cliniques, neuroradiologiques et électroencéphalographiques ne permettent alors pas de déceler une lésion cérébrale sous-jacente. Ils représentent 9 à 15 % des enfants atteints de spasmes infantiles et sont en net recul en raison des progrès des techniques d'imagerie cérébrale (Milh et Villeneuve, 2013).

4.1.3.3. Idiopathique

Le syndrome de West idiopathique est rare et ne concerne que 5 à 10 % des enfants. Il implique qu'aucune lésion causale ne soit décelée au bilan (Jorand, 2014). Les nourrissons sont issus d'une grossesse et d'un accouchement normaux et ont un développement normal avant l'apparition des premiers spasmes (Dulac, Chipaux et Evrard, 2008). L'hypsarythmie est alors qualifiée de typique et la détérioration psychomotrice et cognitive très légère (Milh et Villeneuve, 2013).

4.1.4. Physiopathologie

La physiopathologie du syndrome de West est plurifactorielle et reste partiellement non élucidée à ce jour. Le grand nombre d'étiologies différentes du syndrome de West symptomatique suggère qu'un mécanisme pathogénique commun est mis en jeu (Pellock, Hrachovy, Shinnar *et al.*, 2010). Les patients souffrant de spasmes infantiles ont tous en commun un dysfonctionnement cortical

qui résulte de lésions corticales étendues ou d'une activité paroxystique diffuse (Roger, Bureau, Dravet *et al.*, 2010). Il en tient pour preuve qu'une résection de la lésion corticale permet souvent de faire disparaître l'hypsarythmie et les spasmes. L'origine corticale de l'hypsarythmie a été établie par la disparition de celle-ci suite à une callostomie (Roger, Bureau, Dravet *et al.*, 2010).

La réponse rapide et importante des spasmes infantiles à l'ACTH suggère que l'axe corticotrope surrénalien est impliqué dans la pathogenèse de la maladie (Baram, 2007). Une étude réalisée par Wang, Wang, Zhang *et al.*, (2014) a montré que la production de différents facteurs de stress prénatal (ici une immersion de la rate gravide dans de l'eau à 4°C) dans le cerveau immature produit une sécrétion pulsatile anormale de corticolibérine ou CRH (*Corticotrophin-releasing hormone*).

La CRH est un proconvulsivant libéré sous l'effet du stress par l'hippocampe, les amygdales et certains neurones du tronc cérébral. Les patients souffrant de spasmes infantiles présentent un excès de CRH dans les régions limbiques et du tronc cérébral, où naissent les crises. Comme la CRH peut déclencher les spasmes dans des conditions de stress, ce mécanisme plausible de pathogenèse nous permet de définir les cibles thérapeutiques de la maladie. En effet les molécules qui, comme l'ACTH, activent les récepteurs à la mélanocortine ou bloquent directement les récepteurs à la CRH représentent alors des outils thérapeutiques de premier choix (Baram, 2007). Notons enfin que le nombre de récepteurs au CRH est maximal chez le nourrisson ; il diminue ensuite avec l'âge, ce qui pourrait expliquer l'arrêt spontané des spasmes pouvant s'observer avec l'âge (Haridi, 2013).

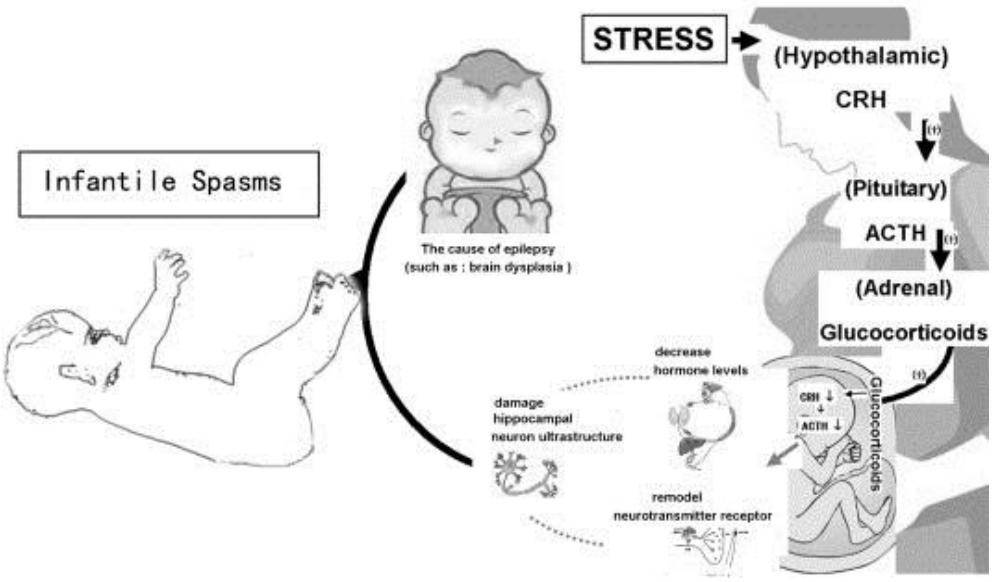


Figure 14 : Représentation schématique de l'hypothèse du stress prénatal entraînant les spasmes (Shi, Zou, Yang *et al.*, 2012)

Le stress subi par la mère durant la grossesse induit une diminution du taux d'hormones surrénaliennes, un remodelage de l'expression des récepteurs aux neurotransmetteurs ainsi que des dommages dans les ultrastructures neuronales de l'hippocampe.

4.1.5. Pronostic et évolution

Globalement, le pronostic à long terme du syndrome de West est mauvais : retard mental, trait autistique, épilepsie chronique ou handicaps psychomoteurs en découlent souvent. Il peut être directement lié à l'étiologie de la maladie (Glauser, 2014). Les facteurs prédictifs d'un meilleur pronostic sont reconnus : une étiologie cryptogénique, un âge marquant le début des spasmes inférieur à 4 mois, ainsi qu'une réponse rapide au traitement en font partie. Un début précoce des spasmes est considéré comme un facteur pronostic négatif en raison de l'apparition du syndrome à un âge où les processus de maturation cérébrale sont les plus intenses (Pavone, Striano, Falsaperla *et al.,* 2014).

Le diagnostic du syndrome de West peut être méconnu car au début de la maladie les spasmes sont souvent discrets avant de devenir plus intenses. Ils peuvent alors être pris pour des diarrhées ou un reflux gastro-œsophagien en raison des pleurs paroxystiques (Fadil et Itri, 2013). Le nombre médian de médecins consultés pour des spasmes avant le diagnostic est de 2 à 4 (Vexiau, 2013). Ce retard de diagnostic peut être très délétère à l'enfant, car il conditionne le pronostic cognitif et l'évolution future de l'affection.

Les spasmes tendent à disparaître spontanément avant l'âge de 5 ans, bien que des rechutes restent possibles. Cependant 50 à 70 % des patients vont développer d'autres formes d'épilepsie comme un syndrome de Lennox-Gastaut ou une épilepsie généralisée symptomatique (Pavone, Striano, Falsaperla *et al.,* 2014). 80 % des nourrissons vont garder des séquelles motrices, sensorielles ou intellectuelles. Le retard mental est sévère chez 70 % des patients souvent en association avec des pathologies psychiatriques ou des troubles du comportement : manifestations autistiques, hyperactivité, irritabilité, difficulté de concentration et d'apprentissage (Jorand, 2014).

Le pronostic est meilleur pour un syndrome de West idiopathique : 27 à 50 % de ces nourrissons présenteront un développement cognitif normal contre seulement 14 % des enfants souffrants d'un syndrome de West symptomatique (Jorand, 2014). Le taux de décès prématurés varie de 5 à 31 % (Glauser, 2014). Une étude sur 259 patients atteints de syndrome de West s'est déroulée durant 20 ans au Japon, afin de déterminer le pronostic à long terme des enfants. Sur les 259 patients, 2 sont morts. Sur les 257 survivants, 40 % manifestaient des crises de spasmes de manière quotidienne ou hebdomadaire alors que seulement 25,2 % des enfants n'avaient manifesté aucun symptôme durant au moins 3 ans (Ito, Kumagai, Yamazaki *et al.,* 2001).

4.2. Thérapeutique médicamenteuse

L'encéphalopathie épileptique représente une urgence thérapeutique afin de préserver au maximum le potentiel cognitif et permettre le meilleur développement possible de l'enfant, en améliorant ses conditions de vie et celles de son entourage (Ville, 2012). L'hétérogénéité étiologique et neuro-pathologique de ce syndrome génère une grande diversité de réponses aux traitements.

Selon l'*American Academy of Neurology*, une réponse positive à la thérapeutique médicamenteuse se traduit par une cessation complète des spasmes 14 J après le début du traitement et par une période de rémission de 28 J consécutifs au dernier spasme enregistré (Pavone, Striano, Falsaperla *et al.,* 2014).

Malgré les progrès continus de la pharmacothérapie, la prise en charge des spasmes infantiles reste insuffisante et ils restent toujours associés à un mauvais pronostic et une morbidité accrue. En raison d'une compréhension de la physiopathologie encore lacunaire, le contrôle pharmacologique de l'affection reste difficile pour les neurologues et largement empirique (Jaseja, 2006). Le but du traitement est d'obtenir la disparition complète des spasmes et de l'hypsarythmie. Plus celle-ci est rapide, meilleur est le pronostic. L'enfant doit faire l'objet d'un suivi rigoureux à la mise en route du traitement avec interrogatoires réguliers des parents sur la périodicité des spasmes, évolution cognitive ainsi que réalisation régulière d'un EEG de sommeil (Milh et Villeneuve, 2013).

Le syndrome de West est réfractaire à la majorité des antiépileptiques classiques. Le traitement de cette affection demeure problématique en raison de la variable disponibilité des traitements, des effets secondaires et d'un taux de réponse incomplet (Stafstrom, 2008). A l'exception du vigabatrin et du lévétiracetam, aucune des nouvelles molécules n'est administrable à l'enfant de moins de 2 ans, faute d'autorisation de mise sur le marché (ANSM, 2015).

Les recommandations actuellement en vigueur en France préconisent l'utilisation en première ligne d'une hormonothérapie basée sur l'utilisation de corticostéroïdes par voie orale (VIDAL, 2010). Sont ainsi utilisées la prednisolone, la méthylprednisolone ou l'hydrocortisone. En seconde intention, un analogue de l'ACTH, le tétracosactide par voie injectable (Synacthène®) sera utilisé (HAS, 2013). Cette hormone corticotrope est un polypeptide possédant les propriétés stimulantes de l'ACTH sur la corticosurrénale. Enfin dans certains cas (sclérose tubéreuse de Bourneville), l'utilisation du vigabatrin (Sabril®), un antiépileptique inhibant la GABA-transaminase est recommandée en monothérapie (HAS, 2011).

Cependant il n'existe aucun consensus international indiscutable et face aux difficultés que représente l'élaboration d'études chez l'enfant, on observe une banalisation des prescriptions hors AMM. Les pratiques thérapeutiques diffèrent selon les équipes et les différents pays, basées sur l'expérience personnelle. La

réalisation d'une IRM cérébrale avant tout traitement est recommandée mais ne doit pas retarder la prise en charge de l'enfant (Ville, 2012 ; Milh et Villeneuve, 2013).

4.2.1. Etude comparative portant sur l'efficacité et la tolérance des différents traitements utilisés dans les spasmes infantiles : cas de l'étude UKISS

Le journal anglais The Lancet a publié en 2004 les résultats du projet UKISS (*The United Kingdom Infantile Spasms Study*). C'est une étude multicentrique randomisée effectuée dans 150 hôpitaux du Royaume-Uni dont le but est de comparer l'efficacité du vigabatrin, de la prednisolone et du tétracosactide sur un panel de 208 enfants atteints du syndrome de West examinés (Tableau XI). L'efficacité des traitements caractérisée par l'arrêt des spasmes et de l'hypsarythmie à l'EEG sans rechutes a été évaluée à J 14 puis tous les 3 mois jusqu'à l'évaluation finale à l'âge de 14 mois. La tolérance a également été comparée : la survenue d'effets indésirables graves a été répertoriée (Lux, Edwards, Hancock *et al.,* 2004).

Le diagramme présenté en Annexe 5, reprend le profil de cette étude. Les schémas posologiques utilisés sont les suivants :

* 30 enfants sont traités par prednisolone à 40 mg/J avec augmentation des doses à 60 mg/J au bout d'une semaine si les spasmes persistent.

* 25 enfants suivent un traitement par tétracosactide : une injection de 0,5 mg un J sur deux, augmenté à 0,75 mg au bout de 2 semaines.

* 52 enfants sont traités par vigabatrin à 50 mg/kg/J pendant 24 h puis 100 mg/kg/J, puis 150 mg/kg/J si les spasmes persistent.

La prednisolone et le tétracosactide ont été regroupés dans « traitement hormonal » car l'étude n'a pas montré de différences significatives entre ces 2 molécules. Les enfants atteints de la sclérose tubéreuse de Bourneville ont été exclus, car il a été prouvé que le vigabatrin représente pour eux le meilleur choix de traitement, les inclure à l'étude fausserait alors les résultats (Lux, Edwards, Hancock *et al.,* 2004).

Tableau XI : Présentation des résultats du projet UKISS : efficacité des différents traitements étudiés (Lux, Edwards, Hancock *et al.*, 2004)

EFFICACITE	Traitement hormonal (prednisolone + tétracosactide)	Vigabatrin
J14	73 %	54 %
Evaluations intermédiaires	40 %	37 %
14 mois	75 %	75 %

A J14, la survenue d'effets indésirables est de même occurrence dans les 2 groupes (55 %). On observe une irritabilité, une augmentation de l'appétit et une hypertension artérielle marquées dans le groupe d'enfants sous traitement hormonal. Les enfants sous vigabatrin présentent quant à eux davantage de somnolences, de troubles neuropsychiatriques et d'infections. Les troubles gastro-intestinaux sont communs aux 2 groupes. Aucun décès n'est observé. L'évaluation finale à l'âge de 14 mois révèle la survenue de 5 décès dont un est imputable au traitement par prednisolone (infection à staphylocoque à J 15). On dénombre 6 arrêts de traitement attribuables à des effets secondaires : 5 enfants traités par vigabatrin et 1 enfant sous traitement hormonal.

Le traitement hormonal représenté par la prednisolone et le dépôt intramusculaire de tétracosactide provoque l'arrêt des spasmes plus rapidement et chez plus d'enfants que le vigabatrin, mais l'efficacité à l'issue du traitement ne diffère pas (Lux, Edwards, Hancock *et al.*, 2004). Toutefois, le taux de rechute reste élevé avec les corticoïdes et la tolérance à court terme semble meilleure avec le vigabatrin. Par son action plus rapide, la corticothérapie améliore le développement psychomoteur des enfants avec syndrome de West idiopathique, sans maladie neurologique sous-jacente (Lux, Edwards, Hancock *et al.*, 2004).

Enfin les corticoïdes peuvent être associés au vigabatrin pour une durée variable allant de 15 J à 6 mois selon les cas. La synergie qui en résulte permet de contrôler durablement les spasmes dans plus de la moitié des cas (HAS, 2013).

4.2.2. Corticothérapie

Les études portant sur la supériorité d'un traitement hormonal par rapport à l'autre sont contradictoires. Quelques études rapportent de meilleurs résultats avec l'ACTH qu'avec la prednisolone (Jaseja, 2006 ; Jaseja et Jaseja, 2013). D'autres études démontrent une égale efficacité des 2 traitements par corticothérapie. La plus récente d'entre elle, réalisée par Wanigasinghe, Arambepola, Sri Ranganathan *et al.* (2015), a

montré que la rémission clinique et électrique n'était pas supérieure avec l'ACTH à 40-60 UI/J qu'avec la prednisolone à 40-60 mg/J.

4.2.2.1. Corticostéroïdes oraux

Les glucocorticoïdes par voie orale représentent une alternative de premier choix dans le traitement des spasmes infantiles (VIDAL, 2010). Différentes molécules sont utilisées (Tableau XII), le choix du médicament est propre à chaque service et ne fait pas l'objet d'un consensus.

Tableau XII : Présentation des différents glucocorticoïdes per os utilisés en France dans le traitement des spasmes infantiles (VIDAL, 2010)

Princeps	DCI	Présentation	Administration	Posologie
Hydrocortisone Roussel®	Hydrocortisone	Comprimé blanc à 10 mg	Voie orale. Les comprimés sont écrasés et mélangés à l'alimentation	12 à 20 mg/m²/J à répartir matin, midi et 16h. Traitement de 3 à 12 mois.
Solupred®	Prednisolone	Solution buvable à 1 mg/mL	Voie orale	2 mL/kg/J. Traitement de plusieurs mois.
Médrol®	Méthyl-prednisolone	Comprimé blanc sécable à 4 mg	Voie orale. Les comprimés sont écrasés et mélangés à l'alimentation	0,4 à 1,6 mg/kg/J Soit 0,5 à 2 mg/kg/J équivalent prednisone. Traitement de plusieurs mois.

La prednisolone est le métabolite actif de la prednisone *in vivo*, résultat de sa transformation après ingestion. Les patients non répondeurs à l'ACTH peuvent répondre aux corticostéroïdes oraux et *vice versa.* Les corticoïdes oraux représentent toutefois une alternative moins coûteuse dans le traitement hormonal du syndrome de West (Hancock, Osborne et Edwards, 2013). La prednisolone est plus efficace que la prednisone dans le traitement des spasmes infantiles ; ceci s'explique par une immaturité chez le nourrisson de l'enzyme HSD11B1 qui assure sa conversion, ainsi qu'à une variabilité de sa concentration plasmatique (Wanigasinghe, Arambepola, Sri Ranganathan *et al.,* 2015).

Les posologies utilisées dans le traitement du syndrome de West sont élevées et des doses adultes sont souvent utilisées. La dose de la molécule choisie en première ligne doit être ajustée pour avoir un effet maximum sur une période assez courte, afin de ne pas impacter davantage le développement cérébral du nourrisson (Pellock, Hrachovy, Shinnar *et al.*, 2010). La prednisolone à haute dose (4 mg/kg/J) est plus efficace que la prednisolone utilisée à faible dose (2 mg/kg/J) pour la résolution des spasmes sur 14 J selon une récente étude publiée par Chellamuthu, Sharma, Jain *et al.* (2014). De plus, on observe chez les nouveau-nés une augmentation de la détoxication périphérique des stéroïdes, ce qui diminue leur biodisponibilité, et peut contribuer à expliquer le bénéfice induit par l'utilisation de doses élevées (Lux, Edwards, Hancock *et al.*, 2004).

Les posologies de prednisolone utilisées vont de 1 à 8 mg/kg/J sur une période de traitement allant de 2 à 32 semaines (Pellock, Hrachovy, Shinnar *et al.*, 2010). La durée de traitement n'est pas codifiée, elle dépend de l'étiologie de l'affection. En cas de syndrome de West idiopathique, on traite par cures courtes de 4 à 6 semaines. Si l'affection est symptomatique ou cryptogénique, les cures sont plus longues, généralement supérieures à un mois avec une décroissance très progressive des doses (Ville, 2012). Des exemples de schémas posologiques de prednisolone utilisés dans les spasmes infantiles sont en Annexe 7 de ce document.

4.2.2.2. Tétracosactide

En Europe et au Japon, un dérivé synthétique de l'ACTH, moins coûteux que l'ACTH naturelle commercialisée aux Etats-Unis, est disponible : il s'agit du tétracosactide. Il dispose d'une AMM en France dans le traitement de seconde intention du syndrome de West, en cas d'inefficacité des traitements corticoïdes par voie orale (HAS, 2013). Ce médicament se révèle efficace dans le traitement de courte durée des spasmes infantiles et de l'hypsarythmie. Deux formes sont actuellement commercialisées :

* Synacthène® 0,25mg/1mL, solution injectable IM ou IV.

* Synacthène Retard® 1mg/1mL, suspension injectable IM.

Corticostimuline de synthèse d'action constante, elle induit la sécrétion d'hormones corticosurrénaliennes via la synthèse d'un second messager : l'AMPc. La production de glucocorticoïdes inhérente à l'injection de tétracosactide assure alors une corticothérapie endogène (VIDAL, 2010).

Du fait de leur forme injectable, ces médicaments représentent un facteur de stress pour l'enfant, car ils impliquent la répétition d'injections intramusculaires invasives quotidiennement et beaucoup de cliniciens utilisent préférentiellement des corticostéroïdes par voie orale, d'utilisation plus facile et d'efficacité similaire. Cependant, l'ACTH est largement adoptée par les américains qui le préfèrent au

vigabatrin. L'instauration du traitement s'effectue alors en milieu hospitalier (Go, Mackay, Weiss *et al.,* 2012). Une nette amélioration de l'EEG est observée suite à son utilisation en première intention. La posologie et la durée de traitement ne sont pas uniformes.

L'ACTH est efficace pour 60 à 80 % des nourrissons et la dose considérée comme suffisante pour stopper les spasmes est de 20 à 40 UI/m²/J. Une forte dose d'ACTH semble plus efficace qu'une petite dose, car elle autorise le passage d'une plus importante quantité d'ACTH à travers la barrière hémato-encéphalique, ce qui conduit à une action directe sur le système nerveux central (Pavone, Striano, Falsaperla *et al.,* 2014). Malgré près d'un demi-siècle d'utilisation de cette molécule, il n'existe pas d'accord sur la dose ou la durée du traitement. Si le traitement par ACTH est efficace (avec un contrôle total des spasmes et une disparition de l'hypsarythmie sur l'EEG), alors il sera poursuivi pendant 1 à 4 mois. En revanche si le traitement n'apporte aucun bénéfice à l'enfant, il conviendra de réduire rapidement les doses afin d'interrompre le traitement et d'introduire une nouvelle molécule (Shields, 2006).

4.2.2.3. Mécanisme d'action

Diverses études animales ont démontré les effets excitateurs de la CRH sur les neurones et les effets bénéfiques de l'ACTH et des corticostéroïdes par voie orale dans le traitement des spasmes. Les glucocorticoïdes ont également un effet modulateur de la concentration intracellulaire en neurostéroïdes et induisent une production d'AMPc via un effet indirect sur les récepteur GABA-A (Gupta et Appleton, 2005).

* **<u>Action anticonvulsivante liée à l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien</u>**

Les corticostéroïdes ont un mécanisme d'action impactant l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (Figure 15). Ce mécanisme peut être abordé comme étant le résultat d'une compensation. Des événements délétères intervenant aux prémices dans la vie pré- et périnatale sont susceptibles d'engendrer une augmentation du taux de glucocorticoïdes dans le corps. Face à cet excès de glucocorticoïdes, une régulation épigénétique des GR va se mettre en place et un état de résistance relative aux glucocorticoïdes en découlera. Le rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien est alors affaibli et le taux de CRH est suffisamment augmenté pour provoquer une hyperexcitabilité neuronale au niveau du système limbique et du tronc cérébral et ainsi déclencher les spasmes (par la méthylation des GR) (Yang, Zou, Wang *et al.,* 2011).

La CRH agit sur le *locus coeruleus* comme modulateur des mouvements oculaires rapides, qui comme nous l'avons vu dans le paragraphe 4.1.2.3, est souvent anormal chez les enfants atteints de spasmes infantiles. De plus, cette suractivation des circuits neuronaux de l'aire corticale et limbique due à l'excès de CRH, permet d'expliquer les anomalies observées à l'EEG et la dysfonction cognitive globale liée à cette pathologie (Baram, 1993).

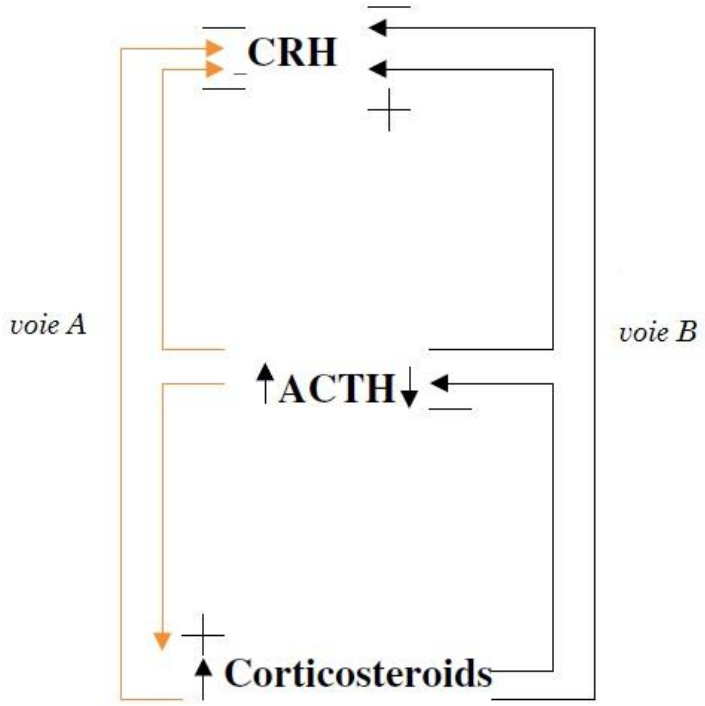


Figure 15 : Schéma représentant l'activité rétroactive de l'ACTH et des corticostéroïdes sur la sécrétion de CRH (Jaseja, 2006)

L'administration d'ACTH engendre une augmentation du taux de cette hormone dans le sang. Ceci va puissamment inhiber la production de CRH via un double mécanisme représenté par la *voie A* (Figure 15) : on observe une inhibition directe de la sécrétion de CRH liée à l'augmentation du taux d'ACTH et concomitamment une inhibition indirecte liée à l'augmentation de taux de corticostéroïdes qui exercent alors sur la synthèse de CRH un rétrocontrôle négatif. Ce double verrou bloquant la synthèse de CRH est à l'origine des théories prônant une supériorité de l'ACTH face aux corticostéroïdes dans le traitement du syndrome de West. En effet, en observant la *voie B* (Figure 15), on note que l'administration de corticostéroïdes provoque deux effets antinomiques : tout d'abord une inhibition de la synthèse de CRH, mais aussi d'ACTH, la diminution de cette hormone induisant une stimulation de la sécrétion de CRH tendant à s'opposer à l'inhibition directe exercée par l'augmentation du taux de stéroïdes sanguin (Jaseja, 2006).

Les stéroïdes, administrés en thérapie ou sécrétés par la glande surrénale, diminuent la production et la libération de CRH dans le cerveau. De plus, l'ACTH inhibe sélectivement les récepteurs à la mélanocortine, induisant un *feedback* négatif sur la libération de CRH. Ainsi l'ACTH réduit l'hyperexcitabilité neuronale par deux mécanismes distincts :

* en induisant une libération de glucocorticoïdes.
* par une action directe et stéroïde-indépendante sur les récepteurs à la mélanocortine (Brunson, Avishai-Eliner, Baram *et al.,* 2002).

Afin de démontrer les effets d'un dysfonctionnement des glandes surrénales sur le cerveau, une surrénalectomie a été réalisée sur des rats. Ensuite, du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), agent induisant des spasmes infantiles, a été injecté. La sévérité des crises a alors augmenté de manière significative. L'ARNm de la CRH était alors surexprimé dans l'hippocampe de ces rats. Après administration d'ACTH, les crises diminuaient significativement. Un prétraitement par une dose unique et élevée d'ACTH induit une suppression de l'expression de l'ARNm de la CRH et une réduction des crises déclenchées par le NMDA (Wang, Zhang, Liang *et al.,* 2012).

* **<u>Action anticonvulsivante liée à la modulation des récepteurs GABA-A</u>**

Le récepteur GABA-A est une protéine macromoléculaire formant un canal chlorure. Il est régulé par de nombreux modulateurs allostériques positifs ou négatifs comme le GABA, les barbituriques, les benzodiazépines et le zinc. Les stéroïdes influencent la fonction neuronale en se liant à des récepteurs intracellulaires qui peuvent agir comme facteurs de transcription dans la régulation de l'expression génique. En outre certains stéroïdes, dits neuroactifs (Figure 16), modulent les canaux ioniques ligand-dépendants par des mécanismes non génomiques. Les métabolites 3α-réduits de la progestérone et de la déoxycorticostérone sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A (Rupprecht, 2003).

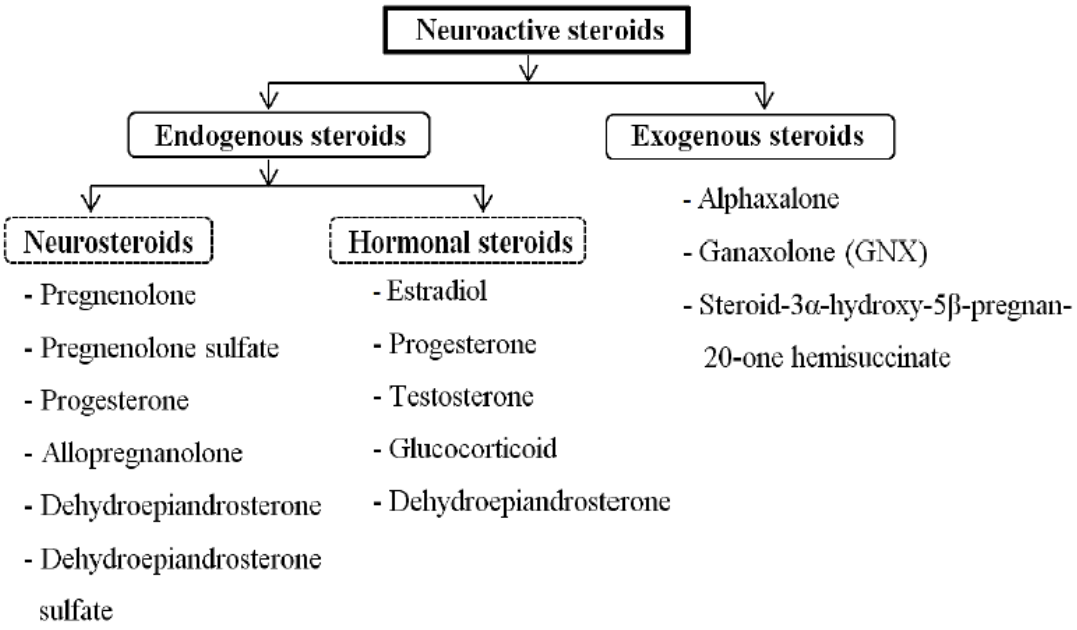


Figure 16 : Classification des stéroïdes neuroactifs (Patil, Jadhav, Doifode *et al.*, 2012)

Les stéroïdes neuroactifs se répartissent en stéroïdes exogènes (non synthétisés par le corps humain) parmi lesquels on retrouve la ganaxolone, ainsi qu'en stéroïdes endogènes (synthétisés au sein des glandes surrénales du corps humain). Parmi ces derniers on retrouve les stéroïdes hormonaux classiques (œstradiol, testostérone et progestérone), qui agissent comme des antagonistes des récepteurs 5-HT_3 et diffèrent de l'action des neurostéroïdes.

Les neurostéroïdes, métabolites 3α-réduits de la progestérone, sont des modulateurs positifs du récepteur GABA-A. Ils régulent l'expression de gènes via le récepteur à la progestérone. La progestérone et ses métabolites 3α-réduits sont rapidement convertis en stéroïdes neuroactifs GABAergiques *in vivo* (Rupprecht, 2003). Ils possèdent alors une puissante action anticonvulsivante (en améliorant la transmission GABAergique), augmentant ainsi le seuil épileptogène. Les neurostéroïdes interfèrent avec la physiopathologie de nombreuses pathologies neurologiques comme l'épilepsie induite par le stress et les spasmes infantiles (Patil, Jadhav, Doifode *et al.*, 2012).

L'administration d'ACTH chez un sujet épileptique entraîne une augmentation de la synthèse de déoxycorticostéroïdes qui seront convertis en un neurostéroïde particulier : l'allotétrahydrodéoxycorticostérone. Ce dernier induit un effet anticonvulsivant en activant le récepteur GABA-A de façon allostérique (Pavone, Striano, Falsaperla *et al.*, 2014). Ces neurostéroïdes permettent une amplification de l'efficacité des agonistes des récepteurs GABA-A (Patil, Jadhav, Doifode *et al.*, 2012).

Les GR opèrent un recrutement extrasynaptique de récepteurs GABA-A, augmentant ainsi leur nombre au sein de la synapse. Par conséquent, les GR peuvent à la fois réduire la sévérité des crises de spasmes, mais également accroître l'efficacité d'autres agonistes des récepteurs GABA-A (par exemple les benzodiazépines ou le vigabatrin) (Maggio et Segal, 2012). Les glucocorticoïdes peuvent donc fonctionner en synergie avec d'autres antiépileptiques, et leur association au vigabatrin en seconde intention dans le traitement des spasmes se justifie par cette propriété.

Une molécule brevetée par Shaw et Zhang (2011) actuellement en développement par les laboratoires *Marinus Pharmaceuticals* (essai clinique de phase III), la ganaxolone, a montré son efficacité dans la résolution de crises épileptiques et spasmes infantiles. Il s'agit du seul neurostéroïde évalué au cours d'essais cliniques humains dans le traitement de l'épilepsie. La ganaxolone est un neurostéroïde synthétique, analogue de l'alloprégnanolone. C'est un puissant modulateur allostérique positif et sélectif du récepteur GABA-A qui possède de ce fait des propriétés sédatives, anxiolytiques et anticonvulsivantes (Gupta et Appleton, 2005 ; NIH, 2013). La ganaxolone a démontré une meilleure efficacité et une tolérance importante chez les enfants atteints de spasmes infantiles pharmacorésistants (Patil, Jadhav, Doifode *et al.,* 2012).

L'enjeu thérapeutique majeur représenté par cette exploration réside en l'absence des effets indésirables potentiellement sévères associés à l'ACTH et la prednisolone. De même, son très faible taux d'interactions avec les autres drogues pourraient encourager son utilisation en synergie avec d'autres antiépileptiques. D'autres données seront clairement nécessaires pour évaluer l'efficacité relative de cette molécule potentiellement moins toxique et plus spécifique que les corticostéroïdes actuellement utilisés dans le traitement des spasmes infantiles (Gupta et Appleton, 2005 ; Patil, Jadhav, Doifode *et al.,* 2012 ; NIH, 2013).

4.2.2.4. Effets indésirables et précautions d'emploi

L'utilisation des stéroïdes à dose curative est associée à des effets secondaires potentiellement létaux, incluant une dépression du système immunitaire et une réponse inadaptée de l'organisme face aux infections pouvant conduire à un sepsis. Ces effets indésirables représentent l'inconvénient majeur du traitement hormonal avec une incidence élevée pour l'ACTH de synthèse. D'autres effets secondaires moins délétères comme l'hypertension liée à une rétention hydrosodée sont souvent transitoires, mais peuvent entraîner des comorbidités (Milh et Villeneuve, 2013).

Des effets secondaires mineurs se retrouvent quant à eux chez deux tiers des patients, incluant des changements de comportement, une modification de l'appétit avec prise de poids, ainsi qu'une altération des habitudes de sommeil (Lux, Edwards, Hancock *et al.,* 2004). L'utilisation d'anti-inflammatoires stéroïdiens présente également un risque ulcéreux, pouvant nécessiter l'emploi d'inhibiteurs de la pompe

à protons ou autres protecteurs gastriques. Ces effets surviennent assez rapidement, après quelques J de traitement. Une surveillance clinique et biologique régulière pendant et après la corticothérapie est impérative (VIDAL, 2010).

Au cours du traitement, il convient également de prendre en compte les différentes interactions, en ayant recours si besoin à des traitements de suppléance. Il convient de réduire l'apport sodé et de proposer à l'enfant un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique. Le patient doit systématiquement avoir un apport en calcium et vitamine D, afin de prévenir une ostéoporose iatrogène. Du fait de l'immunosuppression induite par les stéroïdes, il convient de réévaluer le rapport bénéfice/risque quant à l'utilisation de vaccins vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole (Priorix®), tuberculose (BCG ssi®), gastroentérite à rotavirus (Rotarix®, Rotateq®), varicelle (Varivax® , Varilrix®)) ainsi que de préserver l'enfant d'un contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole (VIDAL, 2010).

Le traitement par glucocorticoïdes entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol pouvant induire une insuffisance surrénalienne chronique. Lors du sevrage, l'arrêt du traitement doit se faire par une décroissance très progressive des doses avec une réduction de 10 % tous les 8 à 15 J en moyenne (VIDAL, 2010).

4.2.3. Utilisation du vigabatrin

Le vigabatrin est un antiépileptique entraînant une augmentation de GABA (principal neurotransmetteur cérébral inhibiteur) par inhibition sélective de la GABA-transaminase, enzyme responsable du catabolisme du GABA. Il a été introduit en Europe dans les années 1990 dans le traitement des spasmes infantiles en monothérapie. Il est commercialisé par les laboratoires Sanofi-Aventis sous le nom de Sabril® et se présente pour les nourrissons sous forme de granulés pour solution buvable à 500 mg. Il est administré en 2 à 3 prises quotidiennes (VIDAL, 2010 ; HAS, 2011).

Cette molécule a un effet démontré en traitement de première ligne de courte durée dans le syndrome de West non déclenché par une sclérose tubéreuse de Bourneville. Il est par ailleurs plus efficace chez les enfants avec un développement cognitif normal au moment du diagnostic (Jones, Go, Boyd *et al.*, 2015). Cependant son association à une grave anomalie du champ visuel a soulevé une grande inquiétude quant à son utilisation en routine dans le syndrome de West. Il reste néanmoins toujours approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis (Jaseja, 2009).

Les différentes études à long terme ont ainsi décrit des anomalies symptomatiques du champ visuel avec une amputation de la vision périphérique à

des degrés divers chez les adultes et les enfants traités par le vigabatrin. Les risques d'effets indésirables sont augmentés lorsque le traitement a duré plus de 6 mois, et ne sont pas réversibles à l'arrêt du traitement. La principale difficulté que représente l'utilisation de vigabatrin chez les nourrissons est qu'ils ne peuvent subir des tests du champ visuel (on estime qu'un enfant doit être au minimum âgé de 11 ans pour être en mesure de coopérer et de rendre un test fiable) (Dulac, Chipaux et Evrard, 2008).

Le vigabatrin présente un taux d'efficacité de 80 à 90 % dans les scléroses tubéreuses de Bourneville (Ville, 2012), ce qui le propulse en traitement de premier choix dans cette affection selon un consensus international (Roger, Bureau, Dravet *et al.*, 2010). Il est dans ce cas prescrit sur plusieurs mois voire plusieurs années car le risque de rechute est élevé. Il conviendra d'effectuer parallèlement une surveillance ophtalmologique très régulière (Pavone, Striano, Falsaperla *et al.*, 2014).

La posologie doit être instaurée progressivement : il faut commencer à 50 mg/kg/J et augmenter jusqu'à 100 voire 150 mg/kg/J chez les nourrissons pour qui l'escalade des doses est nécessaire. L'efficacité doit être évaluée dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement et des dosages réguliers doivent être réalisés. Si le patient répond à la thérapie, le vigabatrin peut être poursuivi sur une période de 6 à 9 mois avec une évaluation ophtalmique continue et une réévaluation périodique de la balance bénéfices/risques (HAS, 2011).

4.3. Thérapeutique diététique : cas du régime cétogène

Chez certains enfants, ces traitements se révèlent inefficaces et ne permettent pas de stopper les spasmes à terme malgré une polythérapie, on observe une pharmacorésistance. Le régime cétogène se place alors en traitement de troisième ligne, bien que son utilisation dans cette indication fasse encore débat au sein de la communauté scientifique. Cependant une série de travaux portant sur ce sujet ont montré des résultats intéressants avec un arrêt des crises constaté chez 53 % des patients présentant des spasmes rebelles et une réduction de la fréquence des crises supérieure à 90 % observée chez 62 % des malades (Pires, Ilea, Bourel *et al.*, 2013).

Le régime cétogène est un régime thérapeutique proposé dans les épilepsies pharmacorésistantes de l'enfant. Il fut conçu en 1924 suite à l'observation des effets bénéfiques sur les crises du jeûne, en induisant une cétose. Son mécanisme d'action antiépileptique est maintenant mieux élucidé et il est largement employé dans les pays anglo-saxons depuis une vingtaine d'années. Qualifié par ses détracteurs de « régime de l'extrême », son principe repose sur la réduction massive de la quantité de glucides dans l'alimentation et une proportion fixe entre lipides et non-lipides (glucides et protéines) de tous les repas administrés à l'enfant (Saint-Martin et Burger, 2013). Sont ainsi proscrits les aliments à base de farine (pain, pâtes…), à base de pommes de terre, le riz et tout aliment sucré (attention aux excipients médicamenteux sucrés). Parallèlement une augmentation des apports de beurre,

crème et huile sera réalisée. Ce régime peut être administré grâce à des préparations commerciales prêtes à l'emploi (Nutricia KetoCal®) chez le nourrisson (Vexiau, 2013).

La diminution massive de glucides et l'augmentation de l'apport de lipides diminuent la voie de la glycolyse et stimulent la voie de la β-oxydation des acides gras, se traduisant par une production de corps cétoniques en grande quantité. Les corps cétoniques possèdent une action anticonvulsivante et antiépileptique directe et indirecte, en modulant la neurotransmission avec diminution du glutamate et augmentation du GABA (Saint-Martin et Burger, 2013).

L'introduction du régime se fait en milieu hospitalier en raison du risque d'hypoglycémie initiale. La cétose est obtenue en 24 h et sera mesurée quotidiennement. Un suivi clinique (courbe de croissance, tolérance et efficacité) et biologique (bilan lipidique, fonction hépatique et pancréatique) très strict doit être mis en place. Si le régime est poursuivi au-delà de 3 mois, l'enfant fera l'objet d'une supplémentation vitaminique et en oligoéléments (Pires, Ilea, Bourel *et al.*, 2013).

Une récente étude publiée par Hirano, Oguni, Shiota *et al.,* (2015), a montré l'efficacité du régime cétogène dans les syndromes de West ACTH-résistants. Il est cependant indispensable d'anticiper les effets secondaires gastro-intestinaux lors de son introduction. Un régime cétogène bien toléré par le nourrisson est indispensable, en associant un lait spécialisé (Hirano, Oguni, Shiota *et al.*, 2015).

Enfin, le régime cétogène peut être utilisé en association avec les corticostéroïdes dans les encéphalopathies épileptiques. Les 2 traitements agissent alors en synergie : les stéroïdes étant connus pour leur effet pro-diabétique, l'insuline pourrait augmenter la mobilisation d'acides gras et ainsi la synthèse de corps cétoniques. De plus le régime cétogène pourrait augmenter le taux de stéroïdes plasmatiques, et donc une potentialisation de leurs effets (Ville, Chiron, Laschet *et al.*, 2015).

4.4. Autres thérapeutiques et mesures adjuvantes

4.4.1. Chirurgie

Face à des spasmes pharmacorésistants, l'option chirurgicale peut être envisagée après échec des stéroïdes et du vigabatrin. En cas de syndrome de West symptomatique, une cortectomie focale ou une exérèse focale de la lésion en cause peut stopper la survenue des crises. La résection cérébrale des zones épileptogènes permet un contrôle des crises dans 50 à 60% des cas. Il n'est cependant pas aisé d'avoir recours à ces techniques neurochirurgicales, de par l'invasivité des méthodes employées et de par le caractère multifocal des lésions corticales associées au syndrome de West. Elles sont donc utilisées en dernier recours (Shields, 2006).

4.4.2. Kinésithérapie – Psychomotricité – Ergothérapie

Face au retard de développement psychomoteur provoqué par le syndrome de West, des exercices de rééducation mis en place en parallèle aux traitements médicamenteux sont hautement bénéfiques au patient. Une stimulation quotidienne par des gestes simples et répétitifs permet de développer l'indépendance de l'enfant et d'exacerber les interactions avec son environnement familial et quotidien (Dulac, Chipaux et Evrard, 2008).

4.5. Evolution et devenir

Le syndrome de West demeure une épilepsie grave, souvent de très mauvais pronostic à long terme. L'évolution de l'affection est variable selon les études mais elles s'accordent toutes sur un pronostic cognitif et moteur sombre avec survenue d'épilepsie chronique, de retard mental et autres handicaps du neuro-développement. Le pronostic est d'autant meilleur que le syndrome de West est idiopathique et que le diagnostic et la mise en place du traitement curatif sont précoces. La survenue d'une pharmacorésistance ou l'emploi d'un traitement inadapté risque d'aggraver les conséquences, voire la pathologie neurologique sous-jacente.

Le pronostic à court et long terme des spasmes infantiles s'est profondément amélioré en 40 ans, de par la précocité du diagnostic possible grâce à une évolution fulgurante des techniques d'imagerie médicale (IRM, PET-scan, couplage EEG-vidéo…) (Vexiau, 2013).

Les traitements actuellement utilisés peuvent supprimer la survenue des spasmes pour la majorité des patients. Il a été démontré que des voies communes contrôlant les spasmes existent, indépendamment de leur étiologie. Certaines molécules actuellement en développement représentent un espoir important pour la découverte de thérapies universellement efficaces contre les spasmes infantiles. Beaucoup de ces molécules font intervenir le GABA dans leur mécanisme d'action (Chudomelova, Scantlebury, Raffo *et al.,* 2010 ; Pavone, Falsaperla, Ruggieri *et al.,* 2013).

Les corticoïdes restent au cœur de l'arsenal thérapeutique utilisé face aux spasmes infantiles. De par leur relative innocuité par rapport aux vigabatrin, ils engendrent un rapport bénéfices/risques positif. De plus, de récentes études ont rapporté que les glucocorticoïdes par voie orale tels que la prednisolone, induisaient une rémission électro-clinique significativement plus importante que lors de l'utilisation de tétracosactide (Wanigasinghe, Arambepola, Sri Ranganathan *et al.,* 2015).

5. Conclusion

L'emploi des glucocorticoïdes en médecine humaine et animale s'observe depuis de nombreuses années, ils sont à ce jour une classe de médicaments les plus prescrits dans le monde. Alors que la recherche pharmaceutique développe constamment de nouvelles cibles thérapeutiques avec une orientation nette vers les thérapies ciblées et la médecine personnalisée, les dérivés de la cortisone restent employés dans de nombreuses indications thérapeutiques de par leurs propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives et peuvent concerner une importante part de la population planétaire. Malgré des effets indésirables importants, leur absence de contre-indications absolues et leur puissance d'action inégalée face à des pathologies diverses en font des alliés de choix.

Les voies d'administration des glucocorticoïdes pour leurs effets inattendus sont identiques à celles employées pour leurs effets attendus : voie orale (prednisone, prednisolone) ou voie injectable (tétracosactide). En revanche les doses employées diffèrent très largement. Pour une posologie moyenne de 1 mg/kg/J de prednisolone employée pour obtenir un effet anti-inflammatoire, les doses de cette même molécule peuvent atteindre jusqu'à 8 mg/kg/J chez le nourrisson afin d'exercer un effet antiépileptique. En oncologie, les doses employées sont bien inférieures aux doses anti-inflammatoires, elles ne dépendent pas du poids du patient mais du protocole antiémétique utilisé.

Face à cet usage massif et ancien, la connaissance scientifique de ces molécules reste paradoxalement lacunaire. Des effets thérapeutiques initialement insoupçonnables ont été avérés, devenant alors des effets thérapeutiques inattendus. Ainsi leur efficacité en tant qu'antiémétique et antiépileptique est entièrement prouvée à ce jour. Les mécanismes d'action pharmacologiques sont spéculatifs, les différentes équipes scientifiques ont évoqué plusieurs hypothèses mais aucune ne suscite un consensus global. Cependant le développement des méthodes d'études devrait permettre une compréhension approfondie de tous les effets thérapeutiques bénéfiques des corticostéroïdes.

Les glucocorticoïdes, amplement prescrits dans le cadre de pathologies diverses et variées, n'ont pas encore dévoilé tous leurs secrets. La recherche médicale sur les corticoïdes continue, avec pour objectif de mettre sur le marché des molécules hypersélectives afin d'optimiser les effets positifs et de diminuer les effets latéraux délétères. Nul ne saurait parier que ces molécules ne révèleront pas d'autres effets thérapeutiques inattendus dans le futur.

Bibliographie

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) Fiche de transparence Glucocorticoïdes par voie générale. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/monographie/view/fiche_choix.php?type=SP&id=17620&fiche=30&date=01/10/1998&titre=6. (page consultée le 03/04/2015)

ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments) Fichier des spécialités 2015. Disponible sur http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/telecharger/telecharger.php. (page consultée le 03/04/2015)

Audhoui, JL., Chamba, G., Dupeyron, J.P., Dupin-Spriet, T., Gazengel, J.M., Labescat, J., Nguyen, J., Pujol, R., Richard, D., Sevin, C. Les nausées et vomissements chimio-induits. Cah. Form. Monit. Pharm. Lab. 2005. *II*. (2579)

Baker, J.J., Lokey, J.L., Price, N.A., Winokur, S.H., Bowen, J., Taylor, A. Nabilone as an antiemetic. N. Engl. J. Med. 1979. *301 (13)* 728 p.

Baram, T.Z. Pathophysiology of Massive Infantile Spasms: Perspective on the Putative Role of the Brain Adrenal Axis. Ann. Neurol. 1993. *33 (3)* pp. 231–236.

Baram, T.Z. Models for Infantile Spasms: An Arduous Journey to the Holy Grail... Ann. Neurol. 2007. *61* (2) pp. 89–91.

Barann, M., Göthert, M., Brüss, M., Bönisch, H. Inhibition by steroids of [14C]-guanidinium flux through the voltage-gated sodium channel and the cation channel of the 5-HT3 receptor of N1E-115 neuroblastoma cells. Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1999. *360 (3)* pp. 234–241.

Basch, E., Hesketh, P.J., Kris, M.G., Prestrud, A.A., Temin, S., Lyman, G.H. Antiemetics : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J. Oncol. Pract. 2011. *7(6)* pp.395–398.

Ben Youssef, S., Belguith, J. Hadiji, R. Les corticoïdes en médecine vétérinaire. Ecole de médecine vétérinaire Sidi Thabet. 2015. Disponible sur http://pharmatox.voila.net/cours/Corticoides.pdf. (page consultée le 08/04/2015).

Blum, R.A., Majumdar, A., McCrea, J., Busillo, J., Orlowski, L.H., Panebianco, D., Hesney, M., Petty, K.J., Goldberg, M.R., Murphy, M.G., Gottesdiener, K., Hustad, C., Lates, C., Kraft, W., Van Buren, S., Waldman, S., Greenberg, H. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. Clin. Ther. 2003. *25(5)* pp.1407–1419.

Bredin, C., Massoure, M.-P., Corberand, D., Rey, P. Complications digestives des chimiothérapies. EMC - Gastro-Entérologie. 2010. *5(4)* pp.1–15.

Brunson, K.L., Avishai-Eliner, S., Baram, T.Z. ACTH treatment of infantile spasms: Mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability. In International Review of Neurobiology, J.M.R. Philip A. Schwartzkroin, ed. (Academic Press, Fribourg). 2002. pp. 185–197.

Chast, F. Histoire de la corticothérapie. Rev. Médecine Interne 2013. *34(5)* pp.258–263.

Chellamuthu, P., Sharma, S., Jain, P., Kaushik, J.S., Seth, A., Aneja, S. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: An open-label, randomized controlled trial. Epilepsy Res. 2014. *108 (9)* pp.1378–1384.

Chu, C.-C., Hsing, C.-H., Shieh, J.-P., Chien, C.-C., Ho, C.-M., Wang, J.-J. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. Eur. J. Pharmacol. 2014. *722* pp.48–54.

Chudomelova, L., Scantlebury, M.H., Raffo, E., Coppola, A., Betancourth, D., Galanopoulou, A.S. Modeling new therapies for infantile spasms. Epilepsia (2010) *51* (Suppl 3) pp.27–33.

Couraud, S., Toffart, A.C., Sakhri, L., Etienne-Mastroianni, B. Soins de support et nutrition 4ème édition. 2015. Disponible sur http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/SOS_nutrition_2015.pdf. (page consultée le 18/05/2015)

Dejean, C., Richard, D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. Rev. Médecine Interne. 2013 *34(5)* pp.264–268.

Dolizy, I., Jonveaux, E., Jouannaud, C., Lancry, L., Rey, J.B., Scotté, F. Prise en charge des nausées-vomissements chimio-induits. Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support. 2012. Disponible sur : http://www.afsos.org/IMG/pdf/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf. (page consultée le 27/04/2015)

Dulac, O., Chipaux, M., Evrard, P. Le syndrome de West. 2008. Orphanet. Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/West-FRfrPub894.pdf. (page consultée le 04/03/2015)

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. *96 (10)* pp. 951-960.

Estocq, G.A. Nausées - Vomissements Recommandations. Onco 92. 2006. Disponible sur : http://www.reseau-osmose.fr/cancero/cancero_thesaurus.html. (page consultée le 03/06/2015)

Fadil, F.Z., Itri, M. Syndrome de West: à propos de 77 cas. Rev. Marocaine Mal. Enfant. 2013. *(31)* pp.21–26.

Fardet, L. Cortisone-info Le site d'information sur la cortisone et la corticothérapie. 2015. Disponible sur : http://www.cortisone-info.fr/. (page consultée le 26/03/2015)

Faure, S. Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse. Actualités pharmaceutiques 2008. *47(470)* pp.10–20.

Faure, S. Anti-inflammatoires stéroïdiens. Actualités pharmaceutiques . 2009. *48(487)* pp. 51-56.

Fauser, A.A., Pizzocaro, G., Schueller, J., Khayat, D., Wilkinson, P. A double-blind, randomised, parallel study comparing intravenous dolasetron plus dexamethasone and intravenous dolasetron alone for the management of fractionated cisplatin-related nausea and vomiting. Support. Care Cancer. 2000. *8(1)* pp. 49–54.

Fredrikson, M., Hursti, T.J., Steineck, G., Fürst, C.J., Börjesson, S., Peterson, C. Delayed chemotherapy-induced nausea is augmented by high levels of endogenous noradrenaline. Br. J. Cancer. 1994. *70(4)* pp. 642-645.

Gebbia, V., Testa, A., Valenza, R., Cannata, G., Tirrito, M.L., Gebbia, N. Oral granisetron with or without methylprednisolone versus metoclopramide plus methylprednisolone in the management of delayed nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy. A prospective randomized trial. Cancer. 1995. *76(10)* pp.1821–1828.

Gez, E., Sulkes, A., Ochayon, L., Gera, C., Nathan, S., Cass, Y., Rubello, E., Biran, S. Methylprednisolone versus metoclopramide as antiemetic treatment in patients receiving adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil (CMF) chemotherapy: a randomized crossover blind study. J. Chemother. Florence Italy 1989. *1(6)* pp.365–368.

Girod, V., Grelot, L. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. Hépato-Gastro Oncol. Dig. 2001. *8(4)* pp.279–286.

Glauser, T. Infantile Spasm (West Syndrome). Medscape. 2014. Disponible sur : http://emedicine.medscape.com/article/1176431-overview. (page consultée le 20/05/2015)

Go, C.Y., Mackay, M.T., Weiss, S.K., Stephens, D., Adams-Webber, T., Ashwal, S., Snead, O.C. Evidence-based guideline update : Medical treatment of infantile spasms Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2012. *78(24)* pp.1974–1980.

Goulard, P. Traitement des nausées et vomissements lors de chimiothérapies anticancéreuses. Association Francophone des Pharmaciens Hospitaliers de Belgique 2008. Disponible sur : http://www.afphb.be/doc/afphb/grtr/bopp/site/Chapitre18. (page consultée le 04/03/2015)

Grangeasse, L., Limat, S., Woronoff-Lemsi, M.-C. Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes. Soins. 2008. *52(714)* pp. 59-61.

Grunberg, S.M. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. Ann. Oncol. 2007. *18(2)* pp. 233–240.

Guérit, J.-M., Debatisse, D. Bases neurophysiologiques et principes d'interprétation de l'électroencéphalogramme en réanimation. Réanimation. 2007. *16(6)* pp.546–552.

Guilpain, P., Le Jeunne, C. Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes. Presse Médicale. 2012. *41(4)* pp.378–383.

Gupta, R., Appleton, R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. Arch. Dis. Child. 2005. *90(4)* pp.379–384.

Hancock, E.C., Osborne, J.P., Edwards, S.W. Treatment of infantile spasms. In Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Collaboration, ed. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd),. 2013. 69 p.

HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de Commission de la Transparence Sabril®. 2011. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/sabril_21-09-2011_avis_10035.pdf. (page consultée le 04/06/2015)

HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de Commission de la Transparence Synacthène®. 2013. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13158_SYNACTHENE_RI_Avis1_CT13158.pdf. (page consultée le 04/06/2015)

Herrstedt, J., Aapro, M.S., Smyth, J.F., Del Favero, A. Corticosteroids, dopamine antagonists and other drugs. Support. Care Cancer. 1998. *6(3)* pp.204–214.

Hirano, Y., Oguni, H., Shiota, M., Nishikawa, A., Osawa, M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. Brain Dev. 2015. *37(1)* pp. 18–22.

Ho, C.-M., Ho, S.-T., Wang, J.-J., Tsai, S.-K., Chai, C.-Y. Dexamethasone has a central antiemetic mechanism in decerebrated cats. Anesth. Analg. 2004. *99(3)* pp. 734–739.

Hu, W.-P., You, X.-H., Guan, B.-C., Ru, L.-Q., Chen, J.-G., Li, Z.-W. Substance P potentiates 5-HT3 receptor-mediated current in rat trigeminal ganglion neurons. Neurosci. Lett. 2004. *365(2)* pp.147–152.

Ibrahim, E.M., Al-Idrissi, H.Y., Ibrahim, A., Absood, G., Al-Dossary, E., Al-Jammaa, A., Al-Ethan, S., Eliopoulos, A. Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone: randomized, double-blind, crossover study with high-dose metoclopramide in patients receiving cancer chemotherapy. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1986. *22(3)* pp. 283–288.

Ioannidis, J.P., Hesketh, P.J., Lau, J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. J. Clin. Oncol. 2000. *18(19)* pp. 3409–3422.

Ito, M., Kumagai, T., Yamazaki, Y., Sekijima, K., Sakakibara, K., Matsutomo, Y., Hijikigawa, F., Yamada, H. Long-term prognosis of patients with West syndrome in Japan: medical aspects. Brain Dev. 2001. *23* pp. 692–694.

Jacqueline, M., Mignot, T., Manivet, P. Collection Pharma mémo. Tome Exercices (ed Vernazobres-Grego, Paris). 2012. 268 p.

Jacquemin, D., Broucker,D. Manuel de soins palliatifs - 4e édition: Clinique, psychologie, éthique (ed Dunod, Paris). 2014. p. 303.

Jaseja, H. A plausible explanation for superiority of adreno-cortico-trophic hormone (ACTH) over oral corticosteroids in management of infantile spasms (West syndrome). Med. Hypotheses. 2006. *67(4)* pp. 721–724.

Jaseja, H. Justification of vigabatrin administration in West syndrome patients? Warranting a re-consideration for improvement in their quality of life. Clin. Neurol. Neurosurg. 2009. *111(2)* pp. 111–114.

Jaseja, H., Jaseja, B. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy in infantile spasms (IS): Current evidence for its superior therapeutic efficacy. Clin. Neurol. Neurosurg. 2013. *115(9)* pp.1919–1920.

Jones, A.L., Hill, A.S., Cunningham, D., Soukop, M., Hutcheon, A.W., Cassidy, J., Kaye, S.B., Sikora, K., Carney, D.N. Comparison of dexamethasone and ondansetron in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. The Lancet. 1991. *338(8765)* pp. 483–487.

Jones, K., Go, C., Boyd, J., Ochi, A., McCoy, B., Puka, K., Snead III, O.C. Vigabatrin as first line treatment for infantile spasms, not related to tuberous sclerosis complex. Pediatr. Neurol. 2015. Biomed Central.

Jorand, N. L'analyse fonctionnelle et la structuration du milieu auprès d'un enfant atteint d'un syndrome de West. D.E. Psychomotricien. Toulouse. Université Toulouse III Paul Sabatier. 2014. 99 p.

Jordan, K., Kasper, C., Schmoll, H.-J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. Eur. J. Cancer. 2005. *41(2)* pp. 199–205.

Jordan, K., Jahn, F., Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting : a comprehensive review. Annals of Oncology. 2015. Biomed Central.

Koolman, J., Röhm, K.-H., Kamoun, P., Wirth, J. Atlas de poche de biochimie (ed Flammarion Médecine-Sciences, Paris). 1999. 462 p.

Lux, A.L., Edwards, S.W., Hancock, E., Johnson, A.L., Kennedy, C.R., Newton, R.W., O'Callaghan, F.J., Verity, C.M., Osborne, J.P. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2004. *364*(9447) pp. 1773–1778.

Maggio, N., Segal, M. Stress and corticosteroid modulation of seizures and synaptic inhibition in the hippocampus. Exp. Neurol. 2012. *234(1)* pp. 200–207.

Mailliez, A., Bonneterre, J. Nausées et vomissements chimio-induits : physiopathologie, prophylaxie et recommandations. Bull. Cancer (Paris). 2010. *97*(2) pp. 233–243.

Mendonca, T., Joseph, R. A Case Study on West Syndrome. Indian J. Res. 2014. *3(4)* pp. 204-205.

Milh, M., Villeneuve, N. Épilepsies graves de l'enfant : diagnostic électroclinique et étiologique, principes de prise en charge. EMC - Pédiatrie - Mal. Infect. 2013. *8(1)* pp. 1–11.

Minami, M., Endo, T., Yokota, H., Ogawa, T., Nemoto, M., Hamaue, N., Hirafuji, M., Yoshioka, M., Nagahisa, A., Andrews, P.L. Effects of CP-99, 994, a tachykinin NK1 receptor antagonist, on abdominal afferent vagal activity in ferrets: evidence for involvement of NK1 and 5-HT3 receptors. Eur. J. Pharmacol. 2001. *428(2)* pp. 215–220.

Minami, M., Endo, T., Hirafuji, M., Hamaue, N., Liu, Y., Hiroshige, T., Nemoto, M., Saito, H., Yoshioka, M. Pharmacological aspects of anticancer drug-induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. Pharmacol. Ther. 2003. *99(2)* pp. 149–165.

Monassier, L. Les anti-inflammatoires stéroïdiens. Module de Pharmacologie générale DCEM 1. Faculté de Médecine de Strasbourg. 2005. Disponible sur : http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_23_Les_anti_inflammatoires_steroidiens.pdf. (page consultée le : 08/04/2015)

More, A., Colin, D., Whitehouse, W. Infantile Spasms and West Syndrome Guideline. Children's epilepsy workstream in trent. 2011. Disponible sur : http://nottinghamchildhealth.org.uk/clinicalguidelines/Neurosciences/ (page consultée le : 08/07/2015)

Morrow, G.R., Hickok, J.T., Andrews, P.L.R., Stern, R.M. Reduction in serum cortisol after platinum based chemotherapy for cancer: A role for the HPA axis in treatment-related nausea. Psychophysiology. 2002. *39(4)* pp. 491–495.

Münstedt, K., Borces, D., Bohlmann, M.K., Zygmunt, M., von Georgi, R. Glucocorticoid administration in antiemetic therapy. Cancer. 2004 *101(7)* pp. 1696–1702.

Muster, D. Médicaments de l'inflammation. EMC - Stomatologie. 2005. *1(1)* pp. 21–29.

Najari, S. Le syndrome de West (A propos de 72 cas). Thèse de doctorat en médecine. Fès. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah.2012. 113 p.

Netzer, F. Anti-Inflammatoires Stéroïdiens - Conférence Internat 2010 Paris V. 2010. Disponible sur : http://cipl.pharma.free.fr/

Nguyen-Khoa, A. La corticosurrénale-Conférence Internat 2010 Paris V. 2010. Disponible sur http://cipl.pharma.free.fr/

NIH (National Institutes of Health). Phase 3 Study of Adjunctive Ganaxolone in Adults With Drug-resistant Partial Onset Seizures, With Long-term Open-label Extension. 2013. Disponible sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01963208. (page consultée le 04/06/2015)

OMéDIT (Observatoire régional des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques). Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse. Commission anti-cancer Région Centre. 2014. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/site/defaut.php. (page consultée le : 27/04/2015)

Orliaguet, G., Gall, O., Benabess-Lambert, F. Nouveautés concernant les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Le praicien en anesthésie réanimation. 2013. *17*(5) pp. 228–237.

Patil, C., Jadhav, S., Doifode, S., Baig, M. Neuroactive steroids and their role in epilepsy. Int. J. Basic Clin. Pharmacol. 2012. *1(3)* pp. 150-159.

Pavone, P., Falsaperla, R., Ruggieri, M., Praticò, A.D., Pavone, L. West Syndrome Treatment: New Roads for an Old Syndrome. Front. Neurol. 2013. *4*. pp. 1-2.

Pavone, P., Striano, P., Falsaperla, R., Pavone, L., Ruggieri, M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. Brain Dev. 2014. *36*(9) pp. 739–751.

Pellock, J.M., Hrachovy, R., Shinnar, S., Baram, T.Z., Bettis, D., Dlugos, D.J., Gaillard, W.D., Gibson, P.A., Holmes, G.L., Nordli, D.R., O'Dell, C., Shields, W., Trevathan, E., Wheless, J. Infantile spasms: A U.S. consensus report. Epilepsia. 2010. *51*(10) pp. 2175–2189.

Peyrade, F. Gestion ambulatoire des nausées et vomissements chimio-induits. Centre Antoine Lacassagne, INRIA Sophia Antipolis. 2009. Disponible sur : http://www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/09_nausee/gestionambulatoiredesnauseeetvomissement.pdf. (page consultée le 04/03/2015)

Philippe, D. Mise à disposition d'une information personnalisée destinée aux patients traités par chimiothérapie au centre hospitalier de Bar-le-Duc. Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de Pharmacie. Nancy. Université Henri Poincaré - Nancy 1. 2011. 198 p.

Pillon, F. Les corticoïdes. Actualités pharmaceutiques. 2011. *50(503)* pp. 14-21.

Pires, M.-E., Ilea, A., Bourel, E., Bellavoine, V., Berquin, P., Auvin, S. Utilisation du régime cétogène en troisième ligne dans les spasmes infantiles. Arch. Pédiatrie. 2013. *20(4)*. 427 p.

Pospiech, A., Yemnga, B., De Kock, M. Prise en charge des nausées et des vomissements postopératoires : une priorité. Ed Louvain med. 2014. pp. 77-85. Disponible sur : http://www.louvainmedical.be/images/pdf/2014PDF_auteurs_W/PospiechA_Fev2014_Nausees.pdf. (page consultée le : 03/06/2015)

Roger, J., Bureau, M., Dravet, C.H., Genton, P., Tassinari, C.A. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent (John Libbey Eurotext, Montrouge). 2010. 624 p.

Roila, F., Tonato, M., Basurto, C., Bella, M., Passalacqua, R., Morsia, D., DiCostanzo, F., Donati, D., Ballatori, E., Tognoni, G. Antiemetic activity of high doses of metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide alone in cisplatin-treated cancer patients: a randomized double-blind trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. J. Clin. Oncol. 1987. *5*(1) pp. 141–149.

Roila, F., Donati, D., Tamberi, S., Margutti, G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. Support. Care Cancer. 2014. *10*(2) pp. 88–95.

Roila, F., Herrstedt, J., Aapro, M., Gralla, R.J., Einhorn, L.H., Ballatori, E., Bria, E., Clark-Snow, R.A., Espersen, B.T., Feyer, P. On behalf of the ESMO/MASCC Guidelines Working Group. 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. *21(Supplement 5)* pp. v232–v243.

Rojas, C., Slusher, B.S. Pharmacological mechanisms of 5-HT3 and tachykinin NK1 receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. Eur. J. Pharmacol. 2012. *684*(1-3) pp. 1–7.

Romundstad, L., Breivik, H., Stubhaug, A. Les corticoïdes diminuent-ils la douleur et les nausées–vomissements postopératoires ? Le praticien en anesthésie reanimation. 2008. *12*(8) pp. 154–157.

Roscoe, J.A., Heckler, C.E., Morrow, G.R., Mohile, S.G., Dakhil, S.R., Wade, J.L., Kuebler, J.P. Prevention of delayed nausea: a University of Rochester Cancer Center

Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2012. *30*(27) pp. 3389–3395.

Rupprecht, R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. Psychoneuroendocrinology. 2003. *28*(2) pp. 139–168.

Saint-Martin, A., Burger, M.-C. Le régime cétogène : un régime de l'extrême ? Médecine des maladies Métaboliques. 2013. *7(2)* pp. 139-143.

Shaw, K., Zhang, M. Ganaxolone formulations and methods for the making and use thereof. Brevet CA2631233 C. 08/11/2011.

Shi, X., Zou, L.-P., Yang, G., Ding, Y.-X. Prenatal stress exposure hypothesis for infantile spasms. Med. Hypotheses. 2012. *78*(6) pp. 735–737.

Shields, W.D. Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences. Epilepsy Curr. 2006. *6*(3) pp. 63–69.

Sneader, W. Chapitre 16 Adrenal Cortex Hormones. In Drug Discovery, (ed John Wiley & Sons, Hoboken). 2005. pp. 179–185.

Stafstrom, C.E. Animal Models of Infantile Spasms: Is the Holy Grail Finally in Sight? Epilepsy Curr. 2008. *8(5)* pp. 131–133.

Suna, E., Pinar, E., Sadi, V. Comparaison of granisetron plus dexamethasone versus an antiemetic cocktail containing midazolam and diphenhydramine for chemotherapy induced nausea and vomiting in children. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology. 2013. *34(4)* pp. 270-273.

Suzuki, T., Sugimoto, M., Koyama, H., Mashimo, T., Uchida, I. Inhibitory effect of glucocorticoids on human-cloned 5-hydroxytryptamine3A receptor expressed in xenopus oocytes. Anesthesiology. 2004. *101*(3) pp. 660–665.

Tanihata, S., Oda, S., Nakai, S., Uchiyama, T. Antiemetic effect of dexamethasone on cisplatin-induced early and delayed emesis in the pigeon. Eur. J. Pharmacol. 2004. *484*(2-3) pp. 311–321.

Vardy, J., Chiew, K.S., Galica, J., Pond, G.R., Tannock, I.F. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. Br. J. Cancer. 2006. *94*(7) pp. 1011–1015.

Vexiau, G. Spasmes Infantiles : Comparaison de deux cohortes rétrospectives prises en charge à 40 ans d'intervalle à Nancy. Thèse de doctorat en médecine. Université de Lorraine. 2013. 72 p.

VIDAL. Vidal 2010 le dictionnaire. (Issy-les-Moulineaux: Vidal). 2010. pp. 1883-1884. pp. 1955-1957.

Ville, D. Traitements médicamenteux dans l'épilepsie de l'enfant. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon. 2012. Disponible sur : http://www.dev.acophra.fr/wp-content/uploads/ (page consultée le 05/03/2015)

Ville, D., Chiron, C., Laschet, J., Dulac, O. The ketogenic diet can be used successfully in combination with corticosteroids for epileptic encephalopathies. Epilepsy Behav. 2015. *48* pp. 61–65.

Wang, J., Wang, J., Zhang, Y., Yang, G., Shang, A.-J., Zou, L.-P. Proteomic analysis on infantile spasm and prenatal stress. Epilepsy Res. 2014. *108*(7) pp. 1174–1183.

Wang, Y.-J., Zhang, Y., Liang, X.-H., Yang, G., Zou, L.-P. Effects of adrenal dysfunction and high-dose adrenocorticotropic hormone on NMDA-induced spasm seizures in young Wistar rats. Epilepsy Res. 2012. *100*(162) pp. 125–131.

Wanigasinghe, J., Arambepola, C., Sri Ranganathan, S., Sumanasena, S., Attanapola, G. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in West syndrome. Pediatr. Neurol. 2015. Biomed Central.

West, W. Peculiar Infantile Convulsions. The Lancet. 1841. pp. 724-725.

Yang, G., Zou, L.-P., Wang, J., Ding, Y.-X. Epigenetic regulation of glucocorticoid receptor and infantile spasms. Med. Hypotheses. 2011. *76*(2) pp. 187–189.

Thériaque. Monographie du Solupred®. Banque de données sur tous les médicaments disponibles en France. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. 2015. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#. (page consultée le 07/07/2015)

Annexe 1 : Potentiel émétisant des anticancéreux (OMéDIT, 2014)

POTENTIEL HAUTEMENT ÉMÉTISANT GROUPE I : fréquence vomissements > 90%	POTENTIEL MOYENNEMENT ÉMÉTISANT GROUPE II : fréquence vomissements 30 à 90%		
Altrétamine Carmustine > 250 mg/m² Cisplatine > 50 mg/m² Cyclophosphamide > 1,5 g/m² Dacarbazine Méchloréthamine Melphalan haute dose Pertuzumab Procarbazine Streptozocine Trabectedine	Aldesleukine > 12-15 MUb/m² Amifostine Amsacrine Azacitidine Bendamustine Busulfan > 4 mg/j Carboplatine Carmustine < 250 mg/m² Cisplatine < 50 mg/m² Cyclophosphamide < 1,5 g/m² Cyclophosphamide per os	Cytarabine > 1 g/m² Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Épirubicine Étoposide per os Fotemustine Idarubicine i.v. et per os Ifosfamide Imatinib Irinotécan	Lomustine Melphalan i.v.> 50 mg/m² Méthotrexate 250-1 000 mg/m² Mitoguazone Oxaliplatine > 75 mg/m² Pentostatine Raltitrexed Témozolomide Trétinoïne Trioxyde d'arsenic Vinorelbine per os
POTENTIEL ÉMÉTISANT FAIBLE **GROUPE III : fréquence vomissements 10 à 30%**		**POTENTIEL ÉMÉTISANT TRÈS FAIBLE** **GROUPE IV : fréquence vomissements < 10%**	
5-fluorouracile Aflibercept Amifostine ≤ 300mg/m² Bexarotène Cabazitaxel Capécitabine Catumoxamab Cytarabine 100-200 mg/m² Dasatinib Dexrazoxane Docétaxel Doxorubicine liposomale Eribuline Estramustine Etoposide Étoposide i.v. Etoposide Phosphate Floxuridine	Fludarabine per os Gemcitabine Ixabépilone Mercaptopurine Méthotrexate 50-250 mg/m² Mitomycine C Mitoxantrone Nilotinib Paclitaxel Paclitaxel albumine Panitumumab Pemétrexed Pralatrexate Romidepsin Tamoxifène Temsirolimus Thiotepa Topotécan i.v.et per os Vindesine Vorinostat	Alemtuzumab Asparaginase Bévacizumab Bléomycine Bortézomib Brentuximab Busulfan Catumaxomab Cétuximab Chlorambucil Cladribine Cytarabine < 100 mg/m² Décitabine Denileukin diftitox Erlotinib Fludarabine i.v. Gefitinib Gemtuzumab Hydroxyurée Ozogamycine Interféron alpha	Ipilimumab Lapatinib Lénalidomide Melphalan per os Méthotrexate < 50 mg/m² Nélarabine Ofatumumab Panitumumab Pegaspargase Peginterféron Pentostatine Rituximab Sorafenib Sunitinib Thalidomide Thioguanine Trastuzumab Valrubicine Vinblastine Vincristine Vinflunine Vinorelbine i.v.

Annexe 2 : Aspect psycho-oncologique des vomissements anticipés (Audhoui, Chamba, Dupeyron *et al.*, 2005)

L'AVIS DU SPÉCIALISTE

« Eviter le cercle vicieux anticipatoire »

Le Dr Sarah Dauchy, psychiatre, est responsable de l'unité de psycho-oncologie de l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif)

Peut-on prévenir ou atténuer les nausées et vomissements chimio-induits ?

Les atténuer, oui, mais essentiellement en ce qui concerne les nausées et vomissements anticipatoires, qui débutent parfois à la seule évocation de la chimiothérapie. L'objectif est d'éviter tout ce qui peut renforcer le cercle vicieux anticipatoire : « Je pense à la chimiothérapie, j'ai peur de vomir, je sens que je vais vomir, je vomis. » Un exemple célèbre est celui d'une patiente qui croise son cancérologue en faisant ses courses et que sa simple vue suffit à faire vomir devant lui. La première cure est vraiment importante. Une mauvaise expérience entraîne la fois d'après une angoisse encore plus forte : l'expérience traumatique fait le lit de la nausée anticipatoire. Il importe à la fois d'informer les patients et de traiter d'emblée les nausées par des antiémétiques adaptés.

Les techniques cognitivocomportementales donnent de bons résultats, qu'il s'agisse de relaxation ou de distraction cognitive. Elles aident le patient à contrôler ses symptômes et pensées angoissantes en fixant sa pensée sur une expérience plus positive que la chimiothérapie. D'autres techniques semblent donner de bons effets sur l'anxiété mais sont encore insuffisamment étudiées, comme la musicothérapie et l'aromathérapie.

Pourquoi le risque est-il augmenté chez les femmes et les sujets jeunes ?

A ma connaissance, il n'y a pas d'explication pharmacologique. L'anxiété étant plus importante chez la femme, il est dès lors logique que les nausées, symptômes liés à l'anxiété, soient plus fréquentes. Les patients jeunes confient un sentiment de solitude accru. La question n'est pas tant l'impossibilité à verbaliser que l'impossibilité à être entendu par l'entourage. Cela peut renforcer certains symptômes physiques en partie liés à l'anxiété comme les nausées, que l'entourage peut entendre. ❑

Annexe 3 : Protocoles thérapeutiques antiémétiques utilisés au cours des chimiothérapies antinéoplasiques(OMéDIT, 2014)

Protocole Antiémétique n° 1

- 30 mn **avant** la chimiothérapie : METHYL PREDNISOLONE 40 mg en IVD
  ALTERNATIVE : METOCLOPRAMIDE injectable IV 10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)
- si échec → protocole n° 2 au prochain cycle

Protocole Antiémétique n° 2

- 1 h **avant** la chimiothérapie : SÉTRON **per os** puis de nouveau **8 h à 12 h** après
  +/- MÉTHYLPREDNISOLONE 1 mg/kg
- si échec → passage immédiat au protocole n° 3

Protocole Antiémétique n° 3

- 10 min **avant** la chimiothérapie : SÉTRON (ondansétron (max.16 mg) – granisétron (1 mg) – palonosétron (0,250 mg)) **injectable** en 1 administration
  + MÉTHYLPREDNISOLONE 1 mg/kg en IVD
- si échec → traitement de secours : METOCLOPRAMIDE injectable IV 10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)
- éventuellement **relais oral** par : SÉTRON en lyoc 2 administrations par jour pendant 2 à 3 jours (sauf si administration de palonosétron : corticoïdes J2-J3)

Protocole Antiémétique n° 4
potentiel HAUTEMENT émétisant comprenant du cisplatine > 70 mg/m²
ou facteurs de risques personnels ≥ 5
et chimiothérapie comprenant **anthracycline et du cyclophosphamide** ou **melphalan** à haute dose

1 - chimiothérapie **hautement** émétisante comprenant du **cisplatine > 70 mg/m²**
SÉTRON injectable et DEXAMÉTHASONE PO ou IV 12 mg J1
+ APREPITANT* PO (EMEND®)
1 gélule **125** mg**
ou 1 gélule **80** mg si protocole contenant du cyclophosphamide ou ifosfamide ou trabectidine
puis relais oral : APREPITANT **80 mg** : 1 gélule le matin sur les 2 jours suivant la fin de la chimiothérapie
(Prescription bipack – Ville)
DEXAMÉTHASONE 8 mg : J2 à J4
PAS DE RELAIS PER OS DES SETRONS

2 - chimiothérapie **moyennement** émétisante avec **facteurs de risques personnels ≥ 5** et comprenant **une anthracycline et du cyclophosphamide** (FEC, AC) ou **melphalan** à haute dose
SÉTRON injectable et DEXAMÉTHASONE cp pour voie orale ou IV 12 mg J1.
+ APREPITANT* PO (EMEND®)
1 gélule **125** mg**
ou 1 gélule **80** mg si protocole contenant du cyclophosphamide ou Ifosfamide
puis relais oral : APREPITANT **80 mg** : 1 gélule le matin sur les 2 jours suivant la fin de la chimiothérapie
(Prescription bipack – Ville)
PAS DE POURSUITE DE LA DEXAMÉTHASONE
PAS DE RELAIS PER OS DES SETRONS

* EMEND® oral : à prendre 1 h avant la chimio

OMéDIT – Commission Anticancéreux : fiche "Thérapeutiques antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse" 3/4
Disponible sur le site www.omedit-centre.fr

** EMEND® est un substrat du cytochrome 3A4 :
- en cas de traitement par cyclophosphamide, ifosfamide ou trabectidine, la posologie d'EMEND ® doit être réduite à 80 mg J1 J2 J3
- en cas de traitement avec d'autres substrats du CYP3A4, la posologie d'EMEND ® pourra être réévaluée en cas de signes d'intolérance et/ou de toxicité

NB ← : EMEND® n'est pas un protocole de rattrapage
← : thérapeutiques de secours : anxiolytiques – neuroleptiques (ex CHLOPROMAZINE)

Tableau d'équivalence des corticoïdes, en association avec EMEND®

Corticoïdes	Posologies arrondies (mg)	Posologies arrondies (mg)
Dexaméthasone	12	8
Méthylprednisone	64	44
Prednisone	80	55

Le passage d'un corticoïde à l'autre doit se faire avec prudence.

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS ANTICIPÉS

Donner un anxiolytique la veille au coucher et le matin de la chimiothérapie :
1 comprimé d'ALPRAZOLAM® 0,5 mg ou de LORAZEPAM® 1 mg

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS RETARDÉS

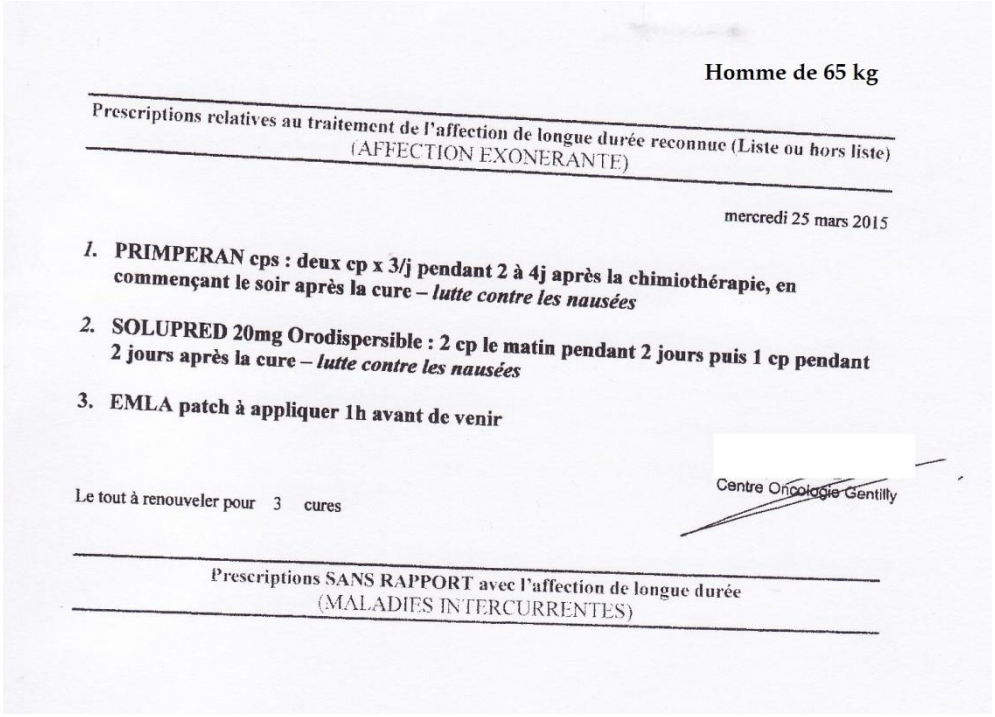
- Les vomissements survenant au-delà de 24 heures concernent principalement les chimiothérapies comprenant du cisplatine ou du cyclophosphamide
- Les SÉTRONS sont inefficaces dans la prévention des vomissements retardés
- L'APREPITANT est efficace dans la prévention des vomissements retardés des chimiothérapies hautement émétisantes comprenant du cisplatine (cf protocole n° 4)
- En cas d'action émétisante prolongée malgré un protocole de prévention :
METOCLOPRAMIDE 10 mg per os : 10 mg à renouveler maximum 2 fois (soit 30 mg/jour max.)

Annexe 4 : Règles hygiéno-diététique à mettre en œuvre pour la prise en charge des NVCI (Estocq, 2006)

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

- Bien faire les soins de bouche avant et après chaque repas.
- Prendre les médicaments anti-nauséeux environ 1/2 h avant le repas.
- Consommez de préférence des préparations froides.
- Consommez de préférence des aliments nécessitant peu d'effort de mastication.
- Evitez de séjourner dans les locaux où il peut y avoir des odeurs de cuisine.
- Faites de petits repas.
- Mangez lorsque vous en avez envie même en dehors des horaires conventionnels de repas.
- Boire entre les prises alimentaires des boissons gazeuses (coca-cola, schweppes, eau gazeuse aromatisé ou non).
- Essayez de ne pas penser au repas.

Annexe 5 : Ordonnances à visée antiémétique délivrées en officine de ville



Homme de 65 kg

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (Liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

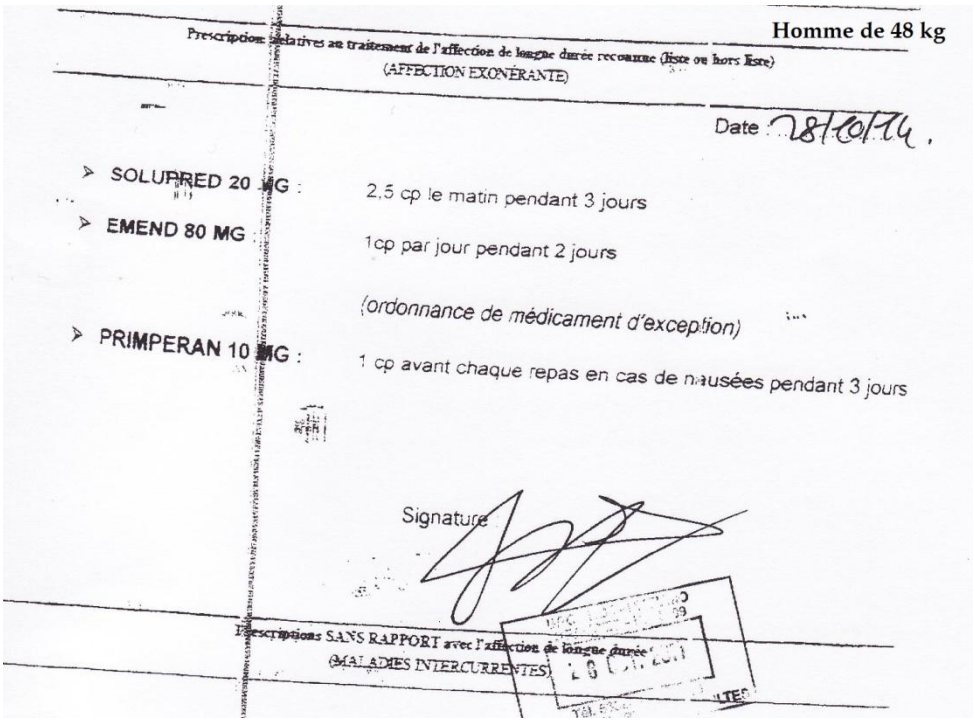
mercredi 25 mars 2015

1. **PRIMPERAN cps : deux cp x 3/j pendant 2 à 4j après la chimiothérapie, en commençant le soir après la cure – *lutte contre les nausées***
2. **SOLUPRED 20mg Orodispersible : 2 cp le matin pendant 2 jours puis 1 cp pendant 2 jours après la cure – *lutte contre les nausées***
3. **EMLA patch à appliquer 1h avant de venir**

Le tout à renouveler pour 3 cures

Centre Oncologie Gentilly

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)



Homme de 48 kg

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

Date 28/10/14.

- SOLUPRED 20 MG : 2,5 cp le matin pendant 3 jours
- EMEND 80 MG : 1cp par jour pendant 2 jours

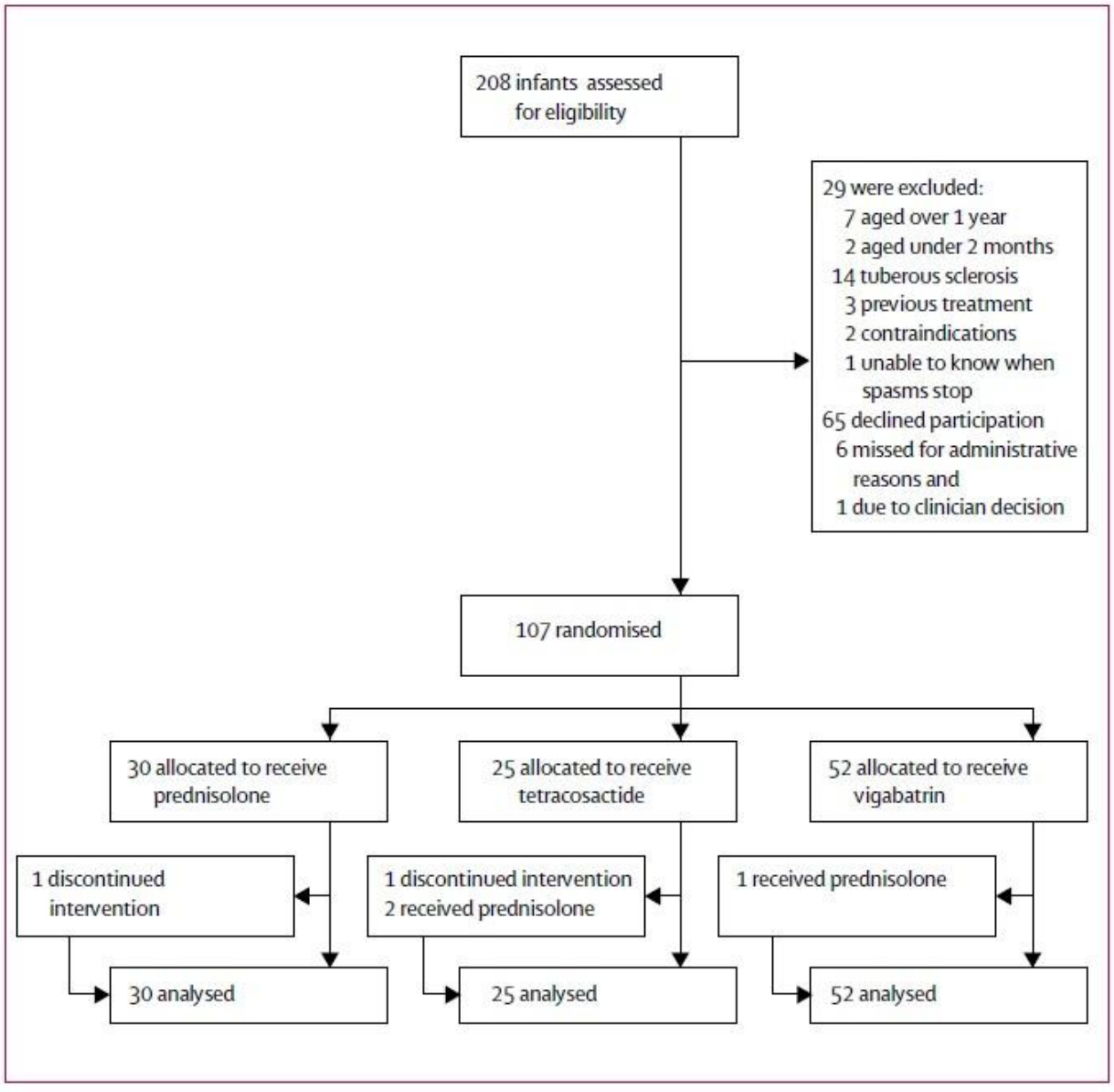
(ordonnance de médicament d'exception)

- PRIMPERAN 10 MG : 1 cp avant chaque repas en cas de nausées pendant 3 jours

Signature

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

Annexe 6 : Profil de l'étude UKISS (Lux, Edwards, Hancock *et al.*, 2004)



Annexe 7 : Schémas thérapeutiques utilisant la prednisolone dans le syndrome de West (More, Colin et Whitehouse, 2011)

* **Exemple 1 : Disparition des spasmes en 7 J.**

Semaine 1	Prednisolone à 10 mg 4 fois/J
Semaine 2	Prednisolone à 10 mg 4 fois/J
Semaine 3	Prednisolone à 10 mg 3 fois/J
Semaine 4	Prednisolone à 10 mg 2 fois/J
Semaine 5	Prednisolone à 10 mg 1 fois/J
Semaine 6	Arrêt

* **Exemple 2 : Les spasmes ne disparaissent pas en 7 J ou réapparaissent lors de la semaine 2.**

Semaine 1	Prednisolone à 10 mg 4 fois/J
Semaine 2	Prednisolone à 20 mg 3 fois/J
Semaine 3	Prednisolone à 20 mg 2 fois/J
Semaine 4	Prednisolone à 20 mg 1 fois/J
Semaine 5	Prednisolone à 10 mg 1 fois/J
Semaine 6	Arrêt

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23/09/2015

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Solène PIERREL

Sujet :

EFFETS THERAPEUTIQUES INATTENDUS DES CORTICOÏDES : UTILISATION EN ONCOLOGIE ET EN NEUROLOGIE

Jury :
Président: Christine CAPDEVILLE-ATKINSON, Professeur
Juges :
Françoise LAPICQUE, Maître de conférences hospitalo-universitaire
Alexandre HARLE, Assistant hospitalo-universitaire
Antoine CONCHON, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 20 juillet 2015

Le Président du Jury Directeur de Thèse

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON

Vu et approuvé,

Nancy, le 24.09.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 12.09.2015

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président
Martial DELIGNON

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 7054

N° d'identification :

TITRE

EFFETS THERAPEUTIQUES INATTENDUS DES CORTICOÏDES : UTILISATION EN ONCOLOGIE ET EN NEUROLOGIE

Thèse soutenue le 23 septembre 2015

Par Solène PIERREL

RESUME :

La corticothérapie est indiquée dans le traitement de nombreuses et diverses maladies parmi lesquelles figurent les pathologies allergiques ou de l'immunité, les affections respiratoires, dermatologiques, ou oculaires. Tous les domaines de la thérapeutique humaine et animale sont concernés. Ces molécules sont très largement prescrites pour leurs effets thérapeutiques attendus : elles possèdent des propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et antiallergiques. Pourtant, bien que connus de longue date, les glucocorticoïdes n'ont pas encore dévoilé tous leurs secrets. Si les effets secondaires à leur emploi sont aujourd'hui largement élucidés, leur mécanisme pharmacologique fondamental reste particulièrement trouble.

Comment expliquer leur action antiémétique, et leur utilisation quasi systématique dans les protocoles de chimiothérapie antinéoplasique ? Comment peuvent-ils agir en tant qu'antiépileptique chez les nourrissons atteints du syndrome de West ? C'est à travers l'étude de ces deux cas concrets d'effets thérapeutiques inattendus des stéroïdes, que ce travail a permis d'apporter les preuves d'un bénéfice curatif pour les patients. De plus, les mécanismes pharmacologiques fondamentaux mis en jeu - qu'ils soient avérés ou hypothétiques - apportent des éléments de compréhension supplémentaires à l'action de ces médicaments. Si leur efficacité en monothérapie est prouvée, c'est en association qu'ils induisent un bénéfice thérapeutique de premier ordre par synergie avec d'autres molécules.

MOTS CLES : Glucocorticoïdes, Antiémétique, Chimiothérapie, Anticonvulsivant, Syndrome de West

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	**Laboratoire de Pharmacologie, Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie**	**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** **3**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**