

Des antiémétiques contre les vomissements liés à une gastro-entérite chez les enfants et adolescents ?

Analyse : N. Janssen, T. Claeys et I. Hoffman, Dienst kindergastroenterologie, UZ Gasthuisberg Leuven

Référence : Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 9.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité des antiémétiques chez les enfants et adolescents de moins de 13 ans en cas de vomissements provoqués par une gastro-entérite ?

Contexte

Les gastro-entérites sont les principales causes de vomissements chez les enfants de moins de 3 ans et constituent un motif fréquent de consultation pour des enfants dans des services d'urgence. Des vomissements persistants peuvent entraîner une déshydratation (e.a. suite à l'échec d'une réhydratation orale) ; les médecins prescrivent souvent un antiémétique pour ce motif¹. L' American Academy of Pediatrics (AAP) recommandait cependant en 1996 d'éviter un recours systématique aux antiémétiques chez les enfants en raison des effets indésirables potentiels et de l'efficacité douteuse de ces médicaments².

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyses

Sources consultées

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (2010), MEDLINE (de 1966 à juillet 2010) EMBASE (de 1980 à juillet 2010)
- listes de références des publications identifiées par voie électronique
- abstracts de conférences en gastroentérologie
- consultation des membres du Cochrane UGPD Group, d'experts cliniciens et des chercheurs des études publiées.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : RCTs comparant antiémétiques (par voie orale, intraveineuse ou rectale) versus placebo ou absence de traitement
- inclusion de 7 RCTs en **double aveugle** : ondansétron oral vers placebo (4 études), ondansétron IV versus dexaméthasone (1 étude), ondansétron IV versus métoprololamide et versus placebo (1 étude), dimenhydrinate rectal versus placebo (1 étude)
- administration intraveineuse unique dans la plupart des études ; dans 1 étude, 6 doses orales sur 48 heures d'ondansétron ; plusieurs suppositoires de dimenhydrinate en fonction de l'amélioration observée dans 1 étude.

Population étudiée

- 1 020 (36 à 243 par étude) enfants âgés de 5 mois à 12 ans présentant des vomissements en lien avec un diagnostic clinique de gastro-entérite
- exclusion : enfants avec des vomissements liés à une anesthésie générale, une chimiothérapie, une affection chirurgicale, une infection systémique ou un trouble métabolique.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : délai entre la première administration du médicament et l'arrêt des vomissements
- critères secondaires : satisfaction des parents, nombre moyen d'épisodes de vomissements, nombre de patients nécessitant une hospitalisation ou une réhydratation intraveineuse (durant le séjour en service d'urgence et dans les 72 heures après la sortie de celui-ci), nombre de patients reconsultant ce service, nombre de sujets avec reprise possible d'une réhydratation orale, effets indésirables du traitement
- méta-analyses en **modèle d'effets fixes** pour les études homogènes au point de vue population, voie d'administration des médicaments, sans hétérogénéité statistique pour les résultats.

Résultats

- critère de jugement primaire : mentionné dans 1 seule étude, avec le dimenhydrinate (suppositoires) : délai pour l'arrêt des vomissements de 0,6 versus 0,94 pour le placebo, soit une différence de 0,34 jour en moins, $p=0,036$
- critères secondaires :
 - ~ ondansétron par voie orale versus placebo (méta-analyse de 3 études) :
 - diminution du nombre d'hospitalisations après consultation des urgences (RR de 0,40 ; NST de 17 (IC à 95% de 10 à 100) mais non du nombre d'hospitalisations 72 heures après la sortie des urgences
 - diminution de la nécessité d'une réhydratation intraveineuse durant le séjour aux urgences (RR de 0,41 ; NST de 5 (IC à 95% de 4 à 8)) et 72 heures après la sortie de ce service (RR de 0,57 ; NST de 6 (IC à 95% de 4 à 13))
 - arrêt des vomissements plus fréquents : RR de 1,34 ; NST de 5 (IC à 95% de 3 à 7)
 - nouvelle consultation des urgences et effets indésirables : pas de différence significative
 - ~ ondansétron intraveineux versus placebo (1 étude) : moins d'hospitalisations : RR de 0,21 avec IC à 95% de 0,05 à 0,81
 - ~ ondansétron IV versus métoprololamide et versus placebo (1 étude) :
 - nombre de patients avec arrêt des vomissements dans les 24 heures : 58% sous ondansétron, 33% sous métoprololamide et 17% sous placebo
 - diarrhée plus fréquente sous ondansétron oral ou intraveineux (4 études).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'ondansétron oral augmente la proportion de patients arrêtant de vomir et réduit le nombre de ceux nécessitant une réhydratation intraveineuse et une hospitalisation immédiate. L'ondansétron intraveineux et le métoprololamide réduisent les nombres d'épisodes de vomissements et d'hospitalisations, et le dimenhydrinate administré en suppositoires réduit la durée des vomissements.

Financement de l'étude : Ministry of Health Bahrain, School of Medicine Cardiff University UK, Glaxo Wellcome Research and Development UK, GlaxoSmithKline (GSK) et Sandoz Pharmaceuticals Allemagne.

Conflits d'intérêt des auteurs : aucun conflit d'intérêt en lien avec cette synthèse méthodique n'est déclaré.

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique est correctement réalisée. La recherche dans la littérature est large. L'inclusion des études a été réalisée par 2 des auteurs, indépendamment l'un de l'autre, avec intervention d'un troisième en cas de divergence. Le critère de jugement primaire choisi n'est mentionné que dans une seule étude. Les auteurs ont cependant inclus 6 autres études répondant aux autres critères d'inclusion, estimant que leurs résultats étaient importants pour estimer l'efficacité des antiémétiques dans la population concernée par cette recherche. Il existe une grande hétérogénéité entre ces 7 études au point de vue critères d'inclusion, intervention, critères primaires et suivi post intervention. En raison de cette hétérogénéité, les auteurs n'ont pu sommer que les résultats de 3 études, en modèle d'effets fixes. Une analyse en modèle d'effets aléatoires montre des résultats similaires. La qualité méthodologique de toutes les études a été contrôlée, en recherchant les risques de biais ; un risque élevé de biais est observé pour 5 études et imprécisable pour les 2 autres. Les processus de randomisation et d'insu sont insuffisamment précisés dans 2 études avec mention incomplète des résultats. La proportion de sorties d'étude est insuffisamment décrite dans 4 études sur 7. La plupart des études mentionnent une **analyse en intention de traiter** mais les auteurs de cette synthèse émettent des doutes sur la réalité de cette analyse.

Mise en perspective des résultats

Les résultats de cette synthèse méthodique ne sont pas globalement transposables en pratique de médecine générale : 6 études parmi les 7 incluses sont réalisées dans des services d'urgence et la majorité des patients sont en état de déshydratation légère à modérée. Dix-sept enfants doivent être traités en service d'urgence par ondansétron oral pour éviter une hospitalisation, mais la fiabilité de ce résultat est faible (IC à 95% de 10 à 100) avec une absence de différence pour le nombre total d'hospitalisations après 3 jours. Une différence entre ondansétron oral et placebo est nette en termes de réhydratation intraveineuse moins fréquente avec un NST de 5 pendant le séjour et 6 dans les 72 heures après la sortie des urgences. L'intérêt de ce critère est cependant douteux pour la pratique de la médecine générale. Outre le contexte des études et la spécificité particulière des critères, il faut également souligner que les études avec l'ondansétron oral le comparent à un placebo et non à des médicaments actifs tels que le métoclopramide ou la dompéridone par exemple.

Cette synthèse apporte peu d'éléments neufs par rapport à une précédente synthèse méthodique de Szajewska et coll. en 2007³ qui incluait 4 RCTs (reprises dans la synthèse actuelle) évaluant l'ondansétron versus placebo chez des enfants avec vomissements suite à une gastro-entérite. Les auteurs concluaient à des preuves insuffisantes pour utiliser systématiquement de l'ondansétron. Il n'y avait aucune différence pour les hospitalisations ni pour l'arrêt des vomissements 24 heures après l'administration du médicament.

Malgré une hétérogénéité clinique importante en termes de population d'étude et du mode d'administration du médicament, De Camp et coll. ont réalisé en 2008⁴ une synthèse méthodique de 6 études (toutes aussi incluses dans la synthèse actuelle) évaluant l'ondansétron oral et intraveineux. Ces auteurs concluent en faveur d'une utilisation de l'ondansétron pour un groupe spécifique (mais non spécifié !) d'enfants vomissant suite à une gastro-entérite. Cette même synthèse méthodique incluait aussi 5 études plus anciennes (de 1968 à 1980), se déroulant à l'hôpital,

avec un nombre limité d'enfants (n=49 et 60), comparant des médicaments par voie rectale. Les résultats de la seule étude avec le dompéridone versus métoclopramide sont trop subjectifs pour en tirer des conclusions. Les autres médicaments évalués ne sont pas (ou plus) enregistrés en Belgique.

La synthèse de Fedorowicz inclut une étude avec le dimenhhydrinate (suppositoires) : ce médicament réduit la durée des vomissements de 8 heures versus placebo. Le taux de sorties d'étude est élevé et les résultats rapportés de manière incomplète. La prise de poids est le critère primaire de cette étude et non l'arrêt des vomissements. Les effets indésirables ne sont pas systématiquement recherchés dans les études reprises ; 4 des 5 études avec l'ondansétron montrent qu'il provoque davantage de diarrhées que le placebo.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse montre que l'administration d'ondansétron peut diminuer la nécessité d'une réhydratation intraveineuse et d'hospitalisation chez des enfants arrivant en service d'urgences et présentant une gastro-entérite avec déshydratation légère à modérée. Ses résultats ne sont pas extrapolables à la médecine générale.

Pour la pratique

La qualité des guides de pratique internationaux concernant la gastro-entérite chez l'enfant a été récemment évaluée⁵. Les auteurs de cette analyse ont trouvé 8 guides de qualité variable, présentant des recommandations non concordantes, et concluent que le meilleur traitement d'un enfant présentant une gastro-entérite en première ligne de soins ne peut actuellement être tout-à-fait précisé. L'intérêt du métoclopramide et de la dexaméthasone n'est pas suffisamment prouvé.

La RBP belge⁶ concernant la gastro-entérite mentionne qu'il n'y a aucune RCT qui compare l'effet d'antiémétiques disponibles en Belgique avec celui d'un placebo chez des adultes atteints de gastro-entérite aiguë. Pour les enfants, l'effet des antiémétiques est mentionné comme peu convaincant. Le métoclopramide et la dompéridone peuvent entraîner des effets indésirables importants, tels que des dystonies extrapyramidales (le métoclopramide plus fréquemment que la dompéridone) et un allongement de l'espace QT (dompéridone). Le recours à l'ondansétron expose à des effets indésirables, dont la diarrhée (aggravée), selon NICE⁷ et des conclusions ne sont pas possibles pour son utilisation en pratique ambulatoire selon le NHG-standaard⁸. En Belgique, il ne possède que les indications nausées et vomissements post chimiothérapie, post radiothérapie ou postopératoires. La présente synthèse méthodique ne modifie pas les recommandations actuelles.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be