

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

VANDEPUTTE François-Xavier, né le 12/08/1989 à COSNE-COURS-sur-LOIRE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 15 Mars 2019

Vomissements : doit-on les traiter ?

Balance bénéfice-risque des antiémétiques : Revue de la littérature et méta-analyse

dans le cadre du Projet REB (Rebuild the Evidence Base)

Directeurs de thèse :

Madame VAILLANT-ROUSSEL Hélène, Maître de Conférences des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur MENINI Thibault, Chef de Clinique des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur RUIVARD Marc, Professeur des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame VENNAT Brigitte, Doyen de l'UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand, Professeur des Universités

Monsieur CLEMENT Gilles, Professeur des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur PEREIRA Bruno, Docteur en biostatistiques, CHU Clermont-Ferrand, DRCI

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'Auvergne

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENALT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine

M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire

M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mlle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mlle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mlle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mlle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

M. LIBERT Frédéric
Mlle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mlle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

Remerciements

Monsieur le Professeur Marc RUIVARD, Chef de service de Médecine Interne CHU Estaing,
Vous me faites l'honneur d'être membre et président du jury de cette thèse.
Je vous remercie d'avoir accepté d'avoir apporté votre regard et votre attention à ce travail.
Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Madame le Professeur Brigitte VENNAT,
Doyen de l'UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand,
Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.
Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Mr le Professeur Gilles CLEMENT,
Professeur Universitaire du Département de Médecine Générale, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand,
Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.
Pour votre dévouement pour la formation en médecine générale, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur VAILLANT-ROUSSEL Hélène,
Maitre de Conférences des Universités, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter et de codiriger ce travail de thèse,
Je vous remercie d'avoir placé votre confiance en moi, à travers ce travail, merci de votre grande disponibilité et de votre soutien sans lesquels ce travail n'aurait pas eu cette consistance.
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements les plus sincères.

Mr Bruno PEREIRA,
Docteur, CHU Clermont-Ferrand, DRCI,
Vous me faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse,
Je vous remercie d'avoir accordé votre attention à ce travail.
Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance.

Dr Thibault Menini,
Docteur, Chef de Clinique des Universités, UFR de Médecine de Clermont-Ferrand,
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter et de codiriger ce travail de thèse.
Travailler avec vous aura été réellement enrichissant, sur ce travail de thèse et sur le plan personnel.
Soyez assuré de ma reconnaissance, et de mes remerciements les plus sincères.

Mme Pinol-Domenech pour son aide précieuse dans la construction de l'équation de recherche.

Autres remerciements

A Maman et Papa, votre présence à mes côtés tout au long de ce périple m'a été essentielle. Votre soutien inconditionnel aura été précieux, par ces kilomètres parcourus la première année, par votre réconfort et votre bienveillance, Merci.

A Anaïs, merci de m'accompagner, merci de ton soutien, de ta bonne humeur, qui me donnent une dose de bonheur chaque jour. A l'avenir qui promet d'être un beau voyage.

A Marie-Pierre, merci d'avoir éveillé ma curiosité

A Paule-Marie, nous avons partagé à un moment, un quotidien similaire, à 300 km l'un de l'autre, merci d'avoir été une oreille et un réconfort dans ces moments-là.

A Pierre-Emmanuel, pour m'avoir fait découvrir Led Zeppelin. J'espère que ta réussite sera grande, et que les pièces n°0 continueront à meubler notre maison.

A Jérôme, nous avons refait le monde à maintes reprises, pris de bonnes résolutions, merci pour ces bons moments.

A Ludovic, pour m'avoir appris à jouer à la belote, à nos révisions à la Tour d'Auvergne, à nos vacances annuelles depuis 10 ans, à toutes nos discussions, nos projets, à tous ces instants d'amitié.

A Louis, aux matchs de l'ASM, aux concerts à la coopé.

A Louis et Ludo pour ces confetttes magiques.

A Thibault, à notre trait d'union qu'est la musique.

A JB, assis côte à côte sur les bancs dans l'amphi en P1 puis sur un télésiège à Pralognan ! A Rémi pour ce lit partagé en Martinique, à Fanny, pour ces nuits de travail communes à Sainte-Marie, à Anaïk, Carolyne, Charlotte, Margaux, Steven, Adrien, Raphael, merci pour ces vacances, merci à cette famille qui s'agrandit à vitesse grand V.

A Natasha, Marion et JC, Axelle et Anthime, parce que sans vous, Pupu sans Pépère n'aurait jamais donné les Prépuces.

A Ellen, depuis toutes ces années, à Lucas et Benoit, Ludo Miraillet, PAT, Chaton, à ces instants de vie étudiante consommée sans modération.

A Marine et Clara, à cette épopée européenne inoubliable.

A Suzanne, pour compléter le trio musical, et pour partager cette passion du vin.

A Marie et Fanny, pour cette amitié de voisinage.

A l'équipe Montluçonnaise n°1, qui a m'a fait découvrir la vie de l'internat, Alan à nos soirées au Perceval, Arthur, Mourad, Maeva, Rémi M, Vincent.

A l'équipe Montluçonnaise n°2, l'équipe de Pédiatrie-Gynécologie aura été comme les 2 doigts de la main, merci PH, Clémentine, JB, Shaam...

A tous mes maîtres de stage, merci d'avoir formé le médecin que je suis aujourd'hui.

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
MATERIEL ET METHODE	16
1. PROTOCOLE	16
2. SOURCES	17
3. RECUEIL DES DONNÉES	18
4. CRITERES DE JUGEMENT	19
5. BIAIS	20
6. ANALYSES STATISTIQUES	21
RESULTATS	22
1. ÉTUDES ET POPULATION	22
2. ANALYSES	24
3. RISQUE DE BIAIS	33
4. HETEROGENEITE DES ANALYSES	34
5. ANALYSES ADDITIONNELLES	35
DISCUSSION	40
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE DES ETUDES INCLUSES DANS LA REVUE SYSTEMATIQUE	46
REFERENCES	49
ANNEXES	52
SERMENT D'HIPPOCRATE	64

Liste des tableaux et figures

Tableaux

TABLEAU 1 : INDICATION ET SERVICE MEDICAL RENDU (SMR) DES ANTIEMETIQUES, AMM : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	13
TABLEAU 2 : REMBOURSEMENT DES ANTIEMETIQUES EN FRANCE EN 2017	14
TABLEAU 3 : EFFICACITE VS PLACEBO : RR POUR LES VARIABLES BINAIRES	26
TABLEAU 4 : EFFICACITE VS PLACEBO : SMD POUR LES VARIABLES QUANTITATIVES CONTINUES.....	27
TABLEAU 5 : EFFICACITE VS PLACEBO : TAILLE D'EFFET GLOBALE	28
TABLEAU 6 : EFFICACITE VS PLACEBO : TAILLE D'EFFET PAR MOLECULE	28
TABLEAU 7 : EFFICACITE COMPARATIVE ENTRE MOLECULES POUR LES VARIABLES BINAIRES	29
TABLEAU 8 : AUTRES ANALYSES DE L'EFFICACITE VS PLACEBO : RR POUR NON HOSPITALISATION OU NON RECOURS A UN AUTRE TRAITEMENT	31
TABLEAU 9 : AUTRES ANALYSE DE L'EFFICACITE VS PLACEBO : NOMBRE MOYEN DE VOMISSEMENTS	32
TABLEAU 10 : RISQUES DE BIAIS.....	33
TABLEAU 11 : EFFICACITE VS PLACEBO APRES ANALYSE DE SENSIBILITE : VARIABLES BINAIRES	36
TABLEAU 12 : EFFICACITE VS PLACEBO APRES ANALYSE DE SENSIBILITE : TAILLE D'EFFET GLOBALE PAR ETUDE	36
TABLEAU 13 : EFFICACITE VS PLACEBO APRES ANALYSE DE SENSIBILITE : TAILLE D'EFFET GLOBALE PAR MOLECULE	37
TABLEAU 14 : EFFICACITE VS PLACEBO : ANALYSE STRATIFIEE SELON L'AGE	38
TABLEAU 15 : EFFICACITE VS PLACEBO : ANALYSE STRATIFIEE SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION	39

Figures

FIGURE 1 : POURCENTAGE DES VENTES DES ANTIEMETIQUES EN MEDECINE AMBULATOIRE EN 2017.....	14
FIGURE 2 : DIAGRAMME DE FLUX.....	23
FIGURE 3 : EFFICACITE VS PLACEBO : FUNNEL PLOT POUR LES VARIABLES BINAIRES.....	26
FIGURE 4 : EFFICACITE VS PLACEBO : FUNNEL PLOT POUR LES VARIABLES CONTINUES	27
FIGURE 5 : AUTRES ANALYSES DE L'EFFICACITE VS PLACEBO : FUNNEL PLOT POUR NON HOSPITALISATION OU NON RECOURS A UN AUTRE TRAITEMENT	31
FIGURE 6 : AUTRES ANALYSE DE L'EFFICACITE VS PLACEBO : FUNNEL PLOT POUR NOMBRE MOYEN DE VOMISSEMENTS.....	32

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

CJP : Critère de Jugement Principal

CJS : Critère de Jugement Secondaire

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

DCI : Dénomination Commune Internationale

GEA : Gastro-Entérite Aigue

IV : Intraveineux

NNH : Number Needed to Harm

NNN : Nombre Nécessaire pour Nuire

NNT : Number Needed to Treat

NS : Nombre de Sujets

NST : Nombre de Sujets à Traiter

NVI : Nausées et Vomissements Indifférenciés

REB : Reconstruire l'Evidence Base

RO : Réhydratation Orale

RR : Risque Relatif

SMD : Standardized Mean Difference

SMR : Service Médical Rendu

VA : Voie d'administration

Introduction

Les origines des nausées et des vomissements sont variables dans les consultations de premier recours. En médecine ambulatoire, l'étiologie principale (1) est la gastro-entérite aiguë (GEA) dont la prévalence approche les 8% du total des consultations de SOS Médecins au cours de la période hivernale, selon les chiffres du bulletin hebdomadaire Gastro-entérite aiguë de Santé Publique France (y sont incluses les données du réseau sentinelle diarrhée, les données de surveillance des GEA des services hospitaliers (Oscour) et les données des GEA SOS Médecins). (2)

Les médicaments anti-nauséeux/antiémétiques sont largement prescrits dans le but de soulager ces symptômes. Le dictionnaire Vidal® regroupe une dizaine de molécules à visée antiémétiques. Elles sont rangées dans la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) comme antiémétiques (antagoniste de la sérotonine 5HT3 : sétrons, autre antiémétique), ou médicaments stimulant la motricité intestinale (métoclopramide, dompéridone) (3).

Principe Actif contenu dans	Indications AMM	SMR	Année	Taux de Remboursement
Metoclopramide (PRIMPERAN, ANAUSIN METOCLOPRAMIDE, PROKINYL)	Prévention et/ou le traitement des nausées et vomissements, incluant ceux associés à la chimiothérapie, à la radiothérapie, à une intervention chirurgicale et à la migraine	Modéré	2018	30%
	Chez les enfants, à partir de 1 an, il est réservé au traitement de seconde intention des nausées et vomissements post-opératoires (voie IV uniquement) et à la prévention des nausées et vomissements retardés induits par une chimiothérapie (voies orales et IV uniquement)			
Ondansetron (ZOPHREN, SETOFILM)	Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.	Important	2018	65%
	Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant à partir de 6 mois.			
	Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à partir de 6 mois			
	Traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte.			
	Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant à partir d'1 mois.			
Prométhazine (PHENERGAN)	Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire. Insomnies occasionnelles, Insomnies transitoires.	Faible (15%)	2011	15%
Domperidone (MOTILUUM, PERIDIS, OROPERIDYS)	Soulagement des symptômes de type nausées et vomissements chez l'adulte et l'enfant	Adulte : Faible (15%)	2015	15%
		Enfant : Insuffisant		0
Metopimazine (VOGALENE, VOGAUB)	Formes orales et suppositoires : Traitement symptomatique des nausées et vomissements.	Adulte : Modéré	2018	30%
	Solution injectable : Traitement symptomatique des nausées et vomissements	Enfant : Faible		
	Prévention et traitement des vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse.	Chimio : Modéré		

Tableau 1 : Indication et service médical rendu (SMR) des antiémétiques, AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Le tableau 1 récapitule les principales indications dans lesquelles ces spécialités ont obtenu des autorisations de mise sur le marché (AMM) ainsi que les derniers services médicaux rendus (SMR). L'AMM concerne pour certains antiémétiques uniquement les nausées induites par la chimiothérapie, ou péri-opératoires. Les SMR ont été réévalués ces dernières années à la baisse, en raison de données de pharmacovigilance rapportant des effets indésirables graves (neurologiques et cardiologiques essentiellement).

Principe Actif	Base de remboursement	Nombre de boîtes	Montant remboursé
METOPIMAZINE	14 989 180 €	5 793 012	5 357 807 €
DOMPERIDONE	4 362 914 €	3 053 180	1 490 408 €
METOCLOPRAMIDE	2 337 357 €	1 057 650	1 073 866 €
SETRONS	5 596 948 €	418 489	5 343 965 €
PROMETAZINE	23 475 €	27 575	12 836 €
PROCHLORPERAZINE	NC	NC	NC
	27 309 874 €	10 349 906	13 278 882 €

Tableau 2 : Remboursement des antiémétiques en France en 2017

En 2017, la sécurité sociale (4) a remboursé environ 13 millions d'euros pour ces médicaments sur un montant soumis au remboursement de 27 millions d'euros, soit environ 10 millions de boîtes vendues sur prescription médicale en médecine ambulatoire (Tableau 2).

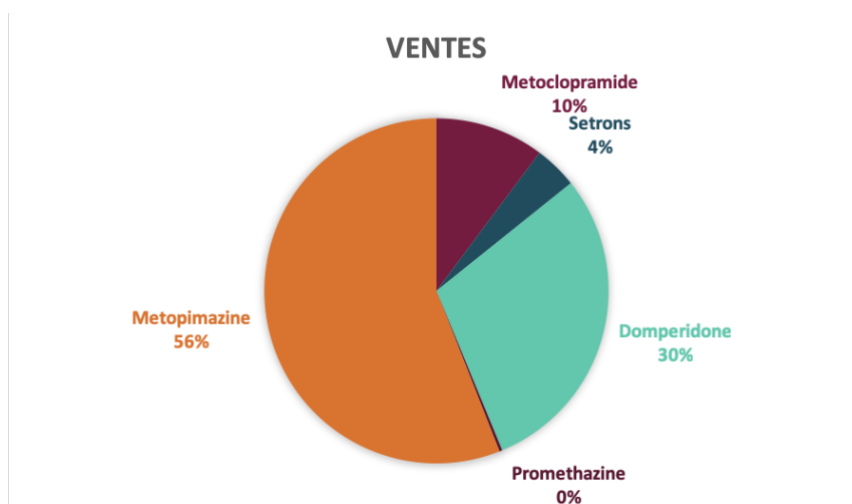


Figure 1 : Pourcentage des ventes des antiémétiques en médecine ambulatoire en 2017

Ces médicaments ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses jusqu'en 2015. Les principales sont celles de la *Cochrane*. En 2011, une méta-analyse de la *Cochrane* a évalué les antiémétiques dans les vomissements liés à la gastro-entérite aiguë chez les enfants et les adolescents (w17). En 2015, une autre méta-analyse a évalué les antiémétiques chez l'adulte aux urgences dans les traitements des nausées et des vomissements. Il n'y avait pas d'étude concernant le métopimazine, mais seulement des résultats sur l'ondansétron et le métoclopramide (w20).

Dans le cadre du projet REB (Reconstruire l'Evidence Base) (5), nous nous sommes donc interrogés sur la balance bénéfices-risques actuelle des antiémétiques dans les nausées indifférenciées chez l'adulte et l'enfant. Nous avons pour cela mené une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais contrôlés randomisés.

Matériel et Méthode

1. Protocole

Nous avons effectué une revue de la littérature au travers d'une recherche bibliographique dans les principales bases de données médicales numériques : *Medline (via PubMed), Cochrane, Embase, Clinical Trials*. Les recommandations PRISMA (5bis) ont été utilisées pour réaliser cette revue. La recherche a été arrêtée au 18/04/2018, date de soumission du protocole PROSPERO (disponible en annexe) sous le numéro CRD42018091878 : *Efficacy and safety of antiemetics (not related to chemotherapy, radiotherapy or surgery)*.

Les critères d'éligibilité étaient :

- Essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle (ECR),
- Comparaison des antiémétiques entre eux ou versus placebo,
- Publication en langue française ou anglaise,
- Évaluation de l'efficacité et de la sécurité des antiémétiques dans les vomissements

indifférenciés à l'exclusion des :

- Mal des transports,
- Nausées et vomissements au cours de la grossesse,
- Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie,
- Nausées et vomissements induits par la radiothérapie,
- Nausées et vomissements péri-opératoire.

Nous n'avons pas posé de restriction sur le lieu de l'étude (ambulatoire/hospitalier), la posologie des traitements, l'année de publication de l'essai ou encore l'âge des participants.

2. Sources

Notre équation de recherche (disponible en annexe) pour les bases *PubMed* et *Cochrane* a été établie par N. Pinol-Domenech, bibliothécaire, référente en méthodologie documentaire de la bibliothèque universitaire santé de Clermont-Ferrand. Nous avons regroupé les molécules sous les termes *antiémétiques* sans les détailler par DCI. Les autres mots clés de l'équation étaient *effets secondaires*, avec tous les mots synonymes ou équivalents. L'équation *Embase* a été établie par les bibliothécaires de la bibliothèque interuniversitaire santé de Paris à partir de l'équation *Medline*.

Les résultats de notre recherche électronique ont été importés sur la base *Zotero*. La sélection a d'abord été faite selon le titre puis si besoin selon le résumé. Les doublons ont été retirés. Les méta-analyses ont été exclues mais leurs contenus ont été lus en vue de la discussion. Une deuxième sélection a été effectuée sur la lecture complète des articles.

Ce travail a été réalisé de manière indépendante par deux membres de l'équipe (TM et FXV). Les discordances de sélection ont été discutées entre eux deux et modérées par un troisième membre (HVR) si besoin.

3. **Recueil des données**

Les données extraites des articles incluaient :

- Caractéristiques des populations,
- Détail de l'intervention et conditions du contrôle,
- Méthodologie des études,
- Modes de recrutement et état des études,
- Critères de jugement,
- Indicateurs d'acceptabilité,
- Détails des interventions et fonctionnement *selon PROSPERO*,
- Biais.

4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal (CJP) était défini par l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des antiémétiques. L'évaluation de l'efficacité était définie par le changement dans la sévérité des nausées. La variable pouvait être qualitative ou quantitative. L'évaluation de la sécurité était définie par les effets secondaires : syndrome extrapyramidal, syndrome parkinsonien, somnolence, allergie, troubles cardiaques, autres.

Les critères de jugement secondaires (CJS) étaient : le temps de réduction dans la sévérité des nausées ou des vomissements, la durée et l'efficacité des antiémétiques, la satisfaction des patients.

Nous avons calculé le nombre de sujets à traiter (NST) ou number need to treat (NNT), défini par le nombre de personnes à traiter pendant une période déterminée (celle de l'étude) pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée, c'est-à-dire le nombre de patients à traiter dans les études pour avoir un réel effet antiémétique (6). Ce paramètre a été calculé uniquement à partir des variables quantitatives binaires et déterminé de manière globale, puis par molécule.

De manière comparative nous avons cherché à calculer le nombre nécessaire pour nuire (NNN) ou number needed to harm (NNH), c'est-à-dire le nombre de personnes qu'il faut traiter pour observer un évènement négatif (effet indésirable nuisible ou décès) consécutif à l'intervention pendant une période de traitement déterminée (7).

5. **Biais**

La qualité méthodologique des articles inclus a été évaluée à l'aide de l'outil *The Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* (8) par 2 auteurs, de manière indépendante (FXV, TM) puis, modérée par un autre auteur (HVR). Les éléments analysés étaient définis selon la grille de la Cochrane, présentée en annexe. Pour chaque item, le risque de biais a été évalué comme étant « élevé », « faible » ou « incertain » quand les informations étaient insuffisantes pour conclure. La qualité de l'essai était définie comme « haute », « moyenne » ou « basse », après l'évaluation globale des items.

Dans l'évaluation du biais de publication, nous avons récupéré les protocoles enregistrés préalablement à la publication de l'article. Si le protocole n'était pas disponible ou si des précisions étaient nécessaires, et si le contact de l'auteur dans l'article était disponible, nous avons écrit par mail à ce dernier en vue d'obtenir des précisions.

Les essais qui avaient des données non exploitables (incomplètes ou imprécises) ont été écartés de l'analyse finale.

6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel Stata (StataCorp, College Station, US) par BP. Les caractéristiques de chacune des études considérées dans le cadre de cette méta-analyse ont été résumées et présentées sous la forme de moyennes $\pm$ écart-type et nombre (%).

Des modèles à effets aléatoires (approche de DerSimonian et Laird) ont été mis en œuvre pour estimer les tailles d'effet (standardized mean difference (SMD) pour les variables de nature quantitative continue et risques relatifs (RR) pour les variables binaires) et leurs intervalles de confiance à 95 %. Afin de pouvoir combiner RR et SMD quand la pertinence clinique le permettait, les estimations proposées par Chinn ont été considérées (9).

Le SMD ou taille d'effet correspond à la différence absolue moyenne du score entre le groupe intervention et le groupe témoin divisée par la déviation standard de toutes les mesures selon l'instrument utilisé (10). Il correspond donc à l'ampleur de l'effet d'un groupe par rapport à un autre. Elle est considérée comme faible si inférieure à 0.3, moyenne si comprise entre 0.3 et 0.8, forte si supérieure à 0.8. Il faut appliquer la même direction à toutes les variables pour établir un SMD global (11).

L'hétérogénéité statistique entre les essais a été évaluée par l'examen des forest plot, des intervalles de confiance et du test d'hétérogénéité reposant sur le critère le plus couramment utilisé pour mesurer l'importance de l'hétérogénéité entre les études à savoir la statistique I^2 . Les valeurs de I^2 sont comprises entre 0 % et 100 % et sont généralement considérées comme faibles si $I^2 < 25$ %, modestes si $I^2 > 25$ % et $I^2 < 50$ % et élevées si $I^2 > 50$ % (12).

Le biais de publication a été évalué à la lecture du test d'Egger.

Au regard de ces résultats, des analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer l'effet sur les tailles d'effet de l'exclusion d'études pouvant être considérées comme de qualité moindre ou discutable. Des analyses en sous-groupes ont également été réalisées.

Résultats

1. Études et population

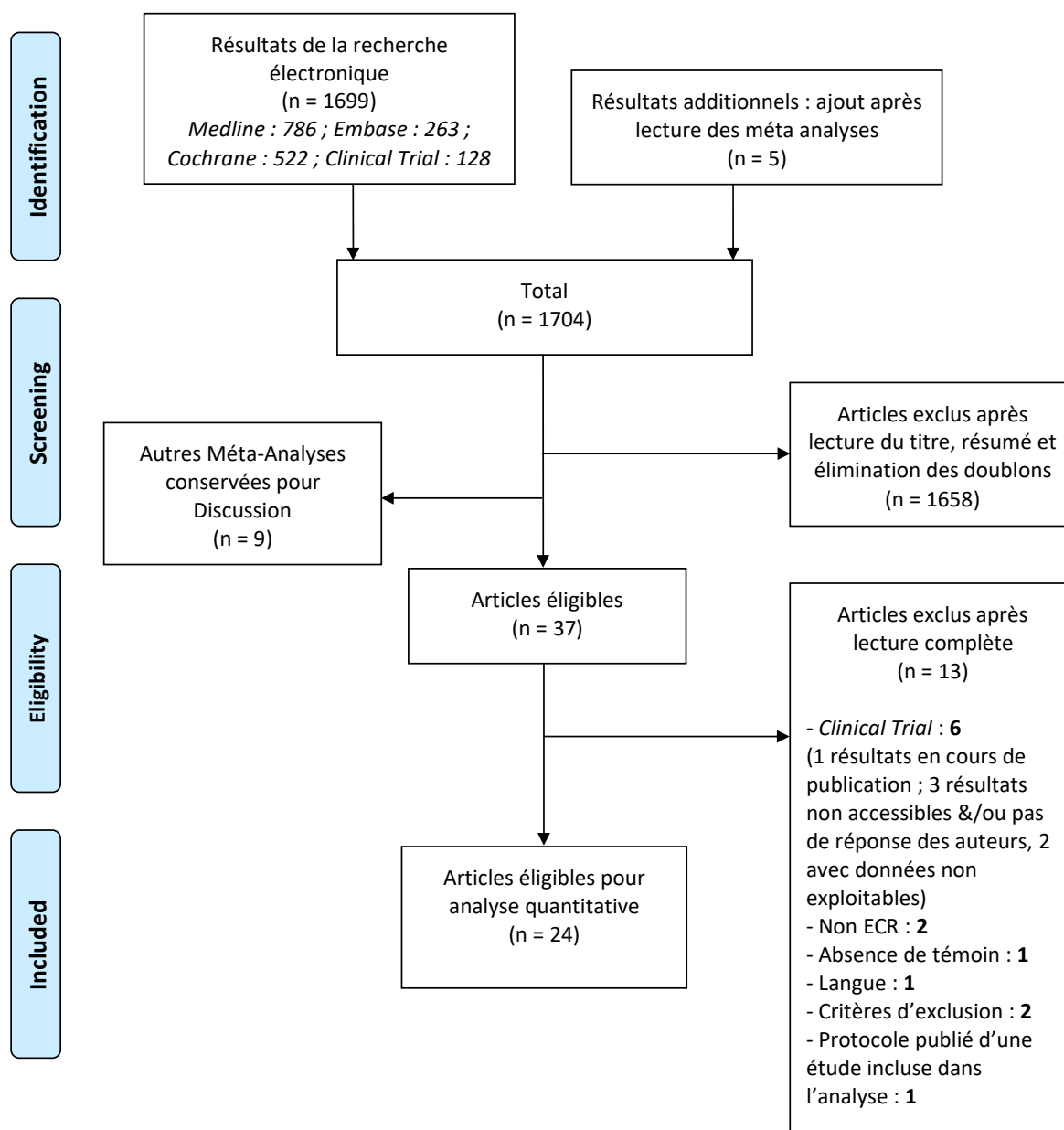
Les résultats détaillés de la sélection des articles sont présentés dans le diagramme de flux (Figure 2). Les caractéristiques des essais inclus sont présentées dans l'annexe.

A partir des équations de recherche nous avons identifié 1699 articles sur les bases de données. Cinq articles ont été récupérés après lecture des méta-analyses. Nous avons donc 1704 articles ; 1658 articles ont été exclus, 37 étaient éligibles. Sur les 37 articles, 24 (w2, 6-12, 14-16, 18, 21, 22,27, 31-39) ont été considérés éligibles à l'analyse quantitative. Treize ont été exclus pour diverses raisons (disponible en annexe) : 3 articles n'étaient pas des ECR, 2 concernaient le domaine péri-opératoire, 1 était le protocole publié d'une étude éligible, 1 était en italien, les données de 3 études de *Clinical Trial* n'ont pas pu être récupérées en dépit de plusieurs tentatives de contact des auteurs, 2 articles n'ont pas été inclus puisque les auteurs nous ont précisé que des données étaient manquantes dans leurs études, 1 article de *Clinical Trials* a été exclu du fait que les résultats étaient en cours de publication sans que nous y ayons accès.

Le nombre total de patients inclus dans notre méta-analyse était de 3453 patients. Quinze ECR concernaient les enfants, 8 les adultes, et 1 traitait des deux à la fois. La voie d'administration était intraveineuse (IV) pour 12 études (50%), orale pour 9 (38%). Les 3 restantes étaient soit en voie intramusculaire, soit en voie inhalée, soit en voie rectale (disponible en annexe). Les indications étaient regroupées en : *nausées et vomissements indifférenciés*, essentiellement pour l'adulte, et *gastro-entérite aiguë*, essentiellement pour les enfants. Tous les essais ont été réalisés en milieu hospitalier. Un seul article avait une date de publication antérieure à 2000. Dix ont été publiés entre 2000 et 2009, et 13 entre 2010 et 2018 (dont 5 à partir de 2015).



Flow Diagram : Antiemetics (PRISMA 2009)



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org

Figure 2 : Diagramme de flux

2. Analyses

a. Efficacité

L'analyse des variables binaires retrouvait une efficacité globale statistiquement significative versus placebo : $RR = 1,24$ ($IC_{95} = 1,11 - 1,39$). L'analyse par classe de molécule antiémétiques retrouvait une efficacité statistiquement significative uniquement pour l'ondansétron : $RR = 1,35$ ($IC_{95} = 1,19 - 1,54$). On ne retrouvait pas d'efficacité statistiquement significative pour le métoclopramide, le granisétron, la dexaméthasone, le diménhydrinate et la dompéridone (Tableau 3).

L'analyse des variables continues retrouvait un SMD global statistiquement significatif versus placebo évalué à 0,83 ($IC_{95} = 0,30 - 1,36$). L'analyse par classe de molécule antiémétiques retrouvait une efficacité statistiquement significative pour la prométhazine $SMD = 1,28$ ($IC_{95} = 0,81 - 1,75$), l'isopropyl alcool $SMD = 2,97$ ($IC_{95} = 2,33 - 3,62$) et le dropéridol $SMD = 0,78$ ($IC_{95} = 0,19 - 1,37$). On ne retrouvait pas d'efficacité statistiquement significative pour le métoclopramide, l'ondansétron et la prochlorpérazine (Tableau 4).

Nous avons combiné variables binaires et continues pour obtenir une taille d'effet globale. Le SMD global, était statistiquement significatif, à 0,247 ($IC_{95} = 0,162 - 0,332$) (Tableau 5). L'analyse par classe de molécule antiémétiques retrouvait une efficacité significative pour le dropéridol $SMD = 0,78$ ($IC_{95} = 0,19 - 1,37$), pour l'ondansétron $SMD = 0,173$ ($IC_{95} = 0,106 - 0,241$) et pour la prométhazine $SMD = 1,281$ ($IC_{95} = 0,815 - 1,747$). On ne retrouvait pas d'efficacité statistiquement significative pour la dexaméthasone, le diménhydrinate, la dompéridone, le granisétron, le métoclopramide et la prochlorpérazine (Tableau 6).

La valeur globale du NNT, calculé à partir des variables binaires, était évaluée à 6,7. L'analyse par molécule antiémétique retrouvait un NNT évalué à 5 pour l'ondansétron. Les résultats n'étaient pas significatifs pour les autres molécules.

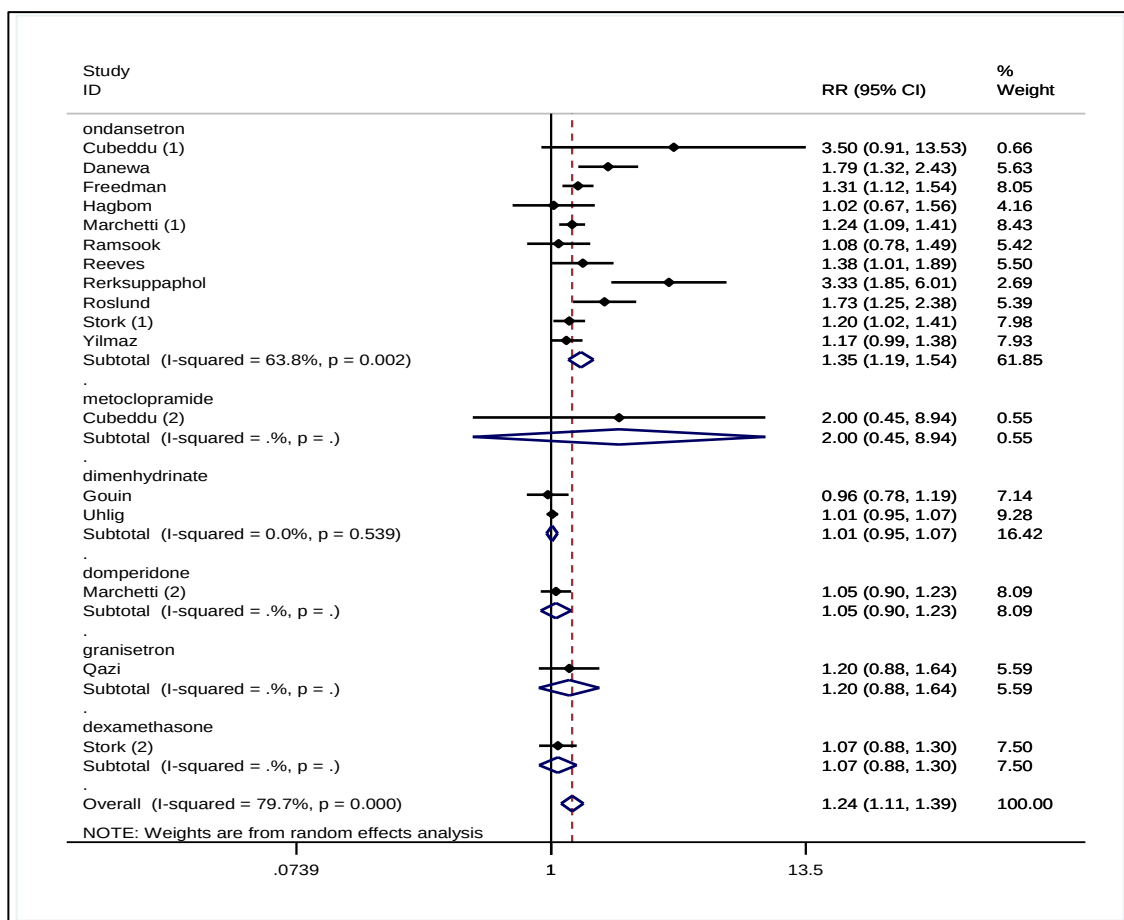


Tableau 3 : Efficacité vs placebo : RR pour les variables binaires

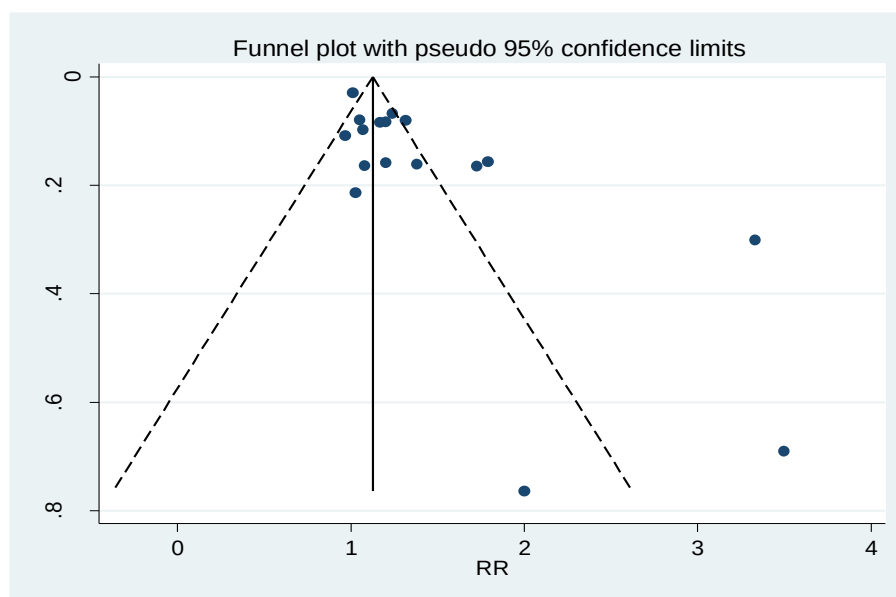


Figure 3 : Efficacité vs placebo : funnel plot pour les variables binaires

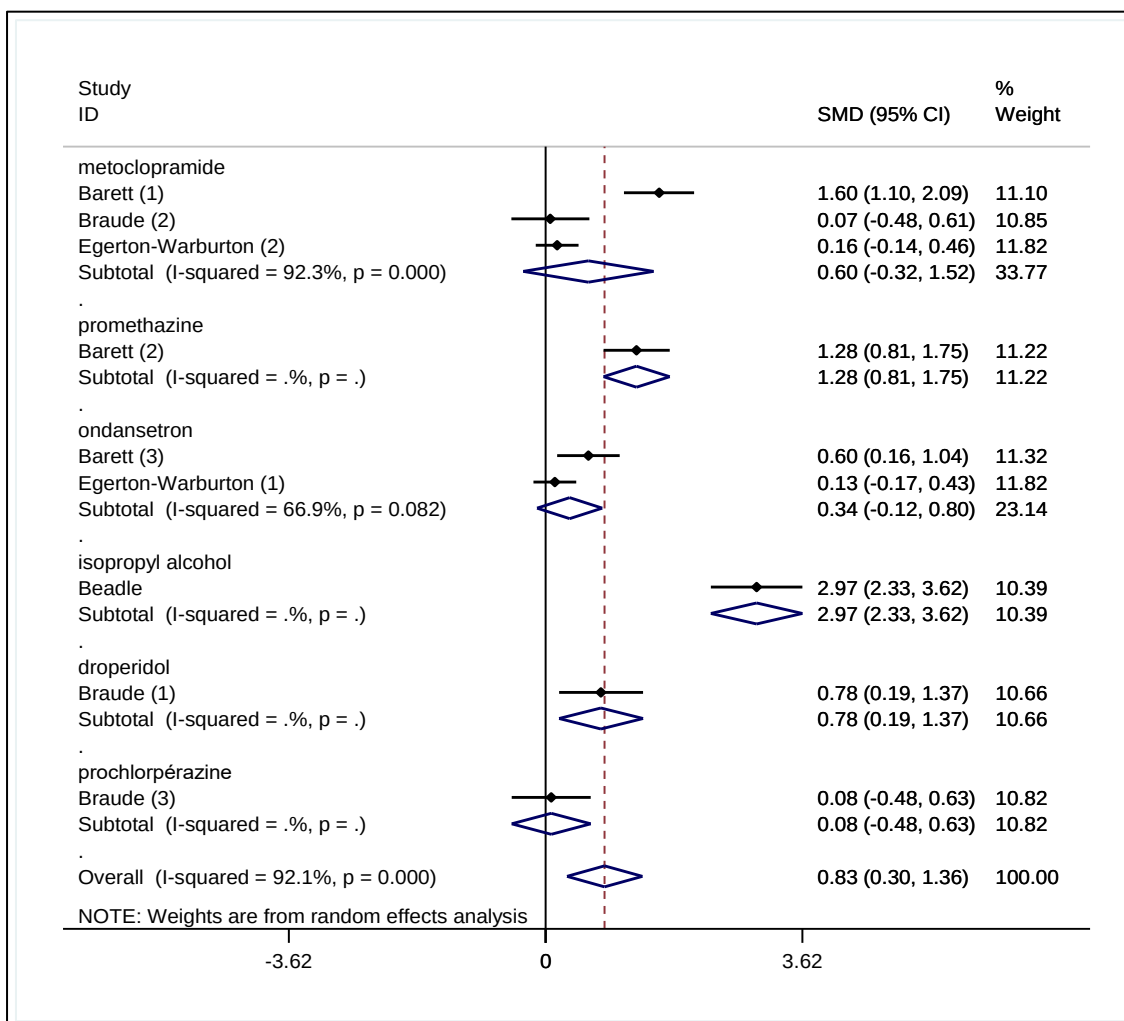


Tableau 4 : Efficacité vs placebo : SMD pour les variables quantitatives continues

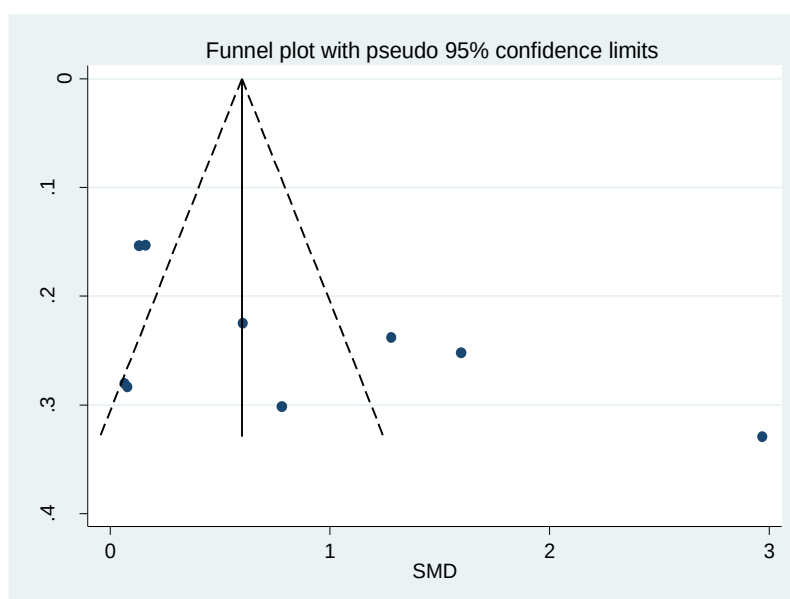


Figure 4 : Efficacité vs placebo : funnel plot pour les variables continues

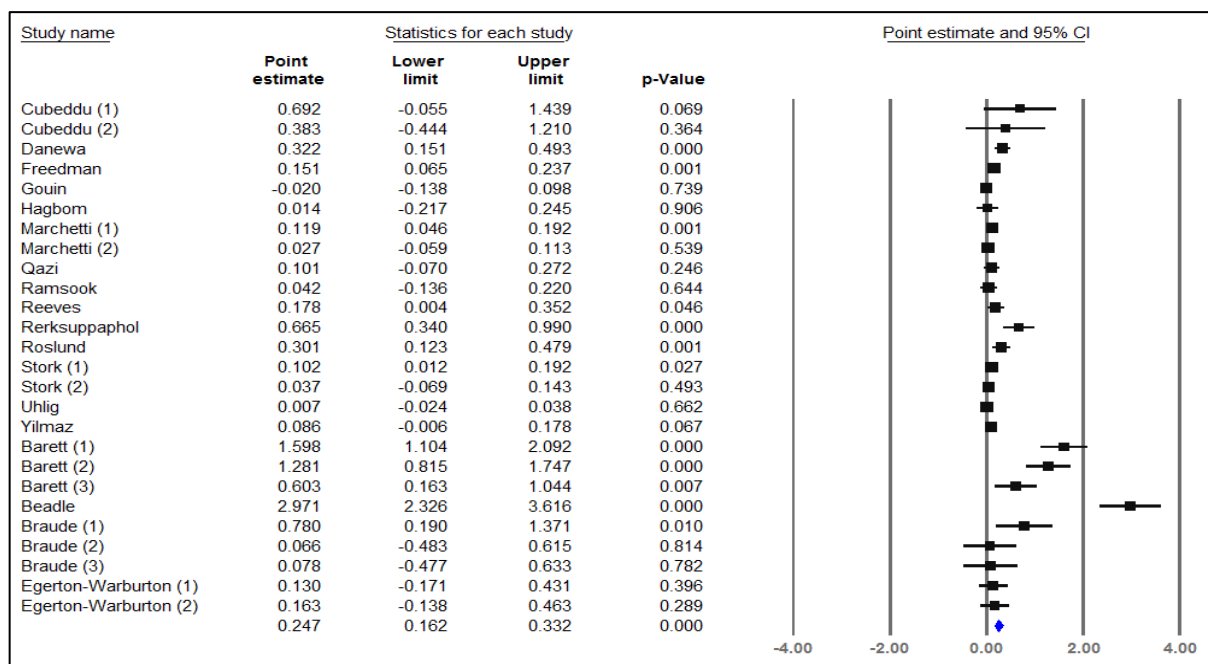


Tableau 5 : Efficacité vs placebo : taille d'effet globale

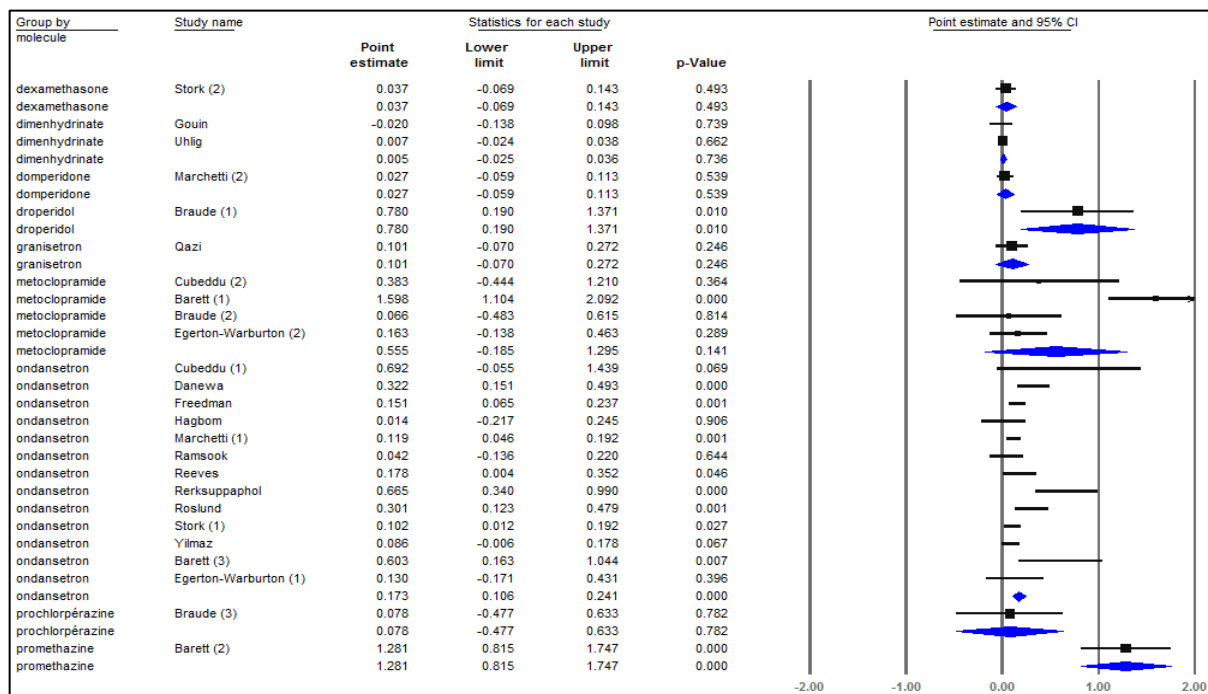


Tableau 6 : Efficacité vs placebo : taille d'effet par molécule

Un comparatif entre molécules a été réalisé pour celles qui étaient étudiées dans plusieurs études mesurant des variables binaires (succès de réhydratation orale, arrêt des vomissements) (Tableau 1). Nous avons ainsi pu comparer l'ondansétron avec le métoclopramide à partir de 3 ECR. Le résultat était en faveur de l'ondansétron avec un RR = 1,23 (IC95 = 1,07 – 1,41) (Tableau 7).

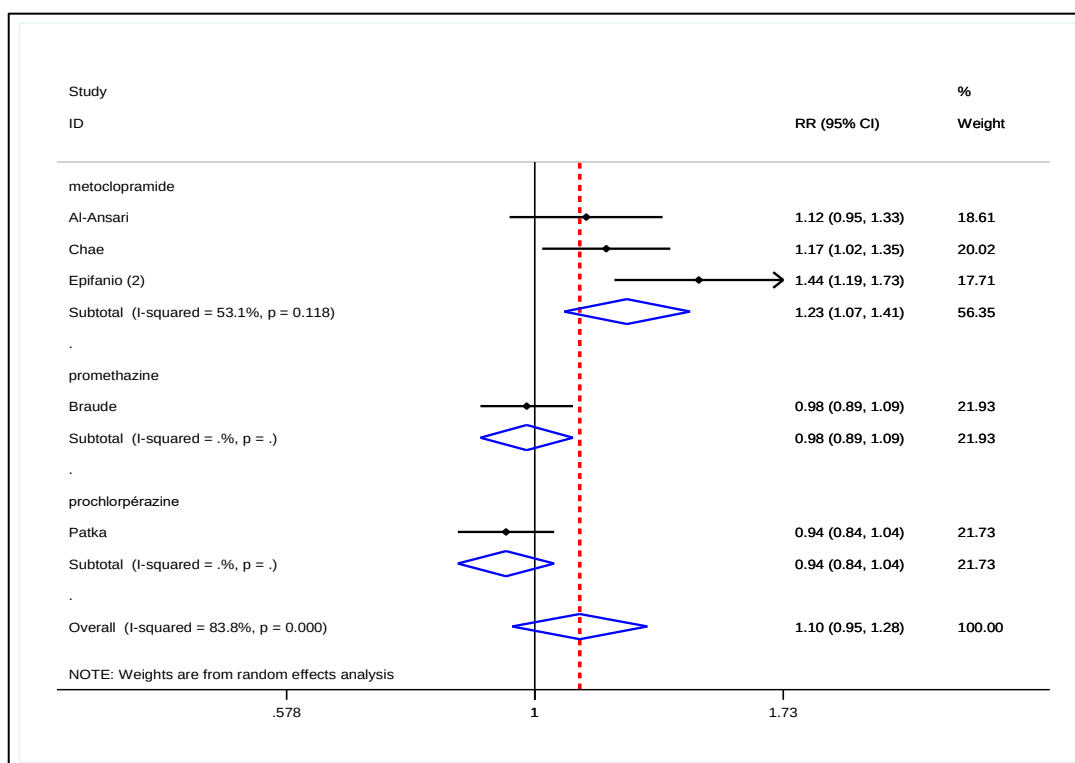


Tableau 7 : Efficacité comparative entre molécules pour les variables binaires

b. Sécurité

Les effets secondaires des molécules n'ont pas pu être évalués par des données statistiques, celles-ci étant insuffisantes. Il n'a donc pas été possible de calculer de NNH.

Les principaux effets secondaires retrouvés étaient :

- akathisie,
- céphalées,
- somnolence et effets sédatifs.

c. Critères de jugement secondaires

Nous n'avons pas pu recueillir de données concernant les critères de jugements secondaires définis dans le protocole PROSPERO.

d. Autres données

Nous avons extrait d'autres données. Différents critères étaient retrouvés : absence de recours à une autre thérapeutique, non hospitalisation. Nous les avons regroupés et orientés dans un même sens pour obtenir un effet global. Les variables analysées étaient binaires. Le RR global versus placebo calculé était estimé à 1,06 (IC95 = 1,01 – 1,11) (Tableau 8).

Une autre analyse a été réalisée sur le nombre moyen de vomissements versus placebo. Le SMD global était estimé à -0,39 (IC95 = - 0,68 – -0,10) statistiquement significatif (Tableau 9).

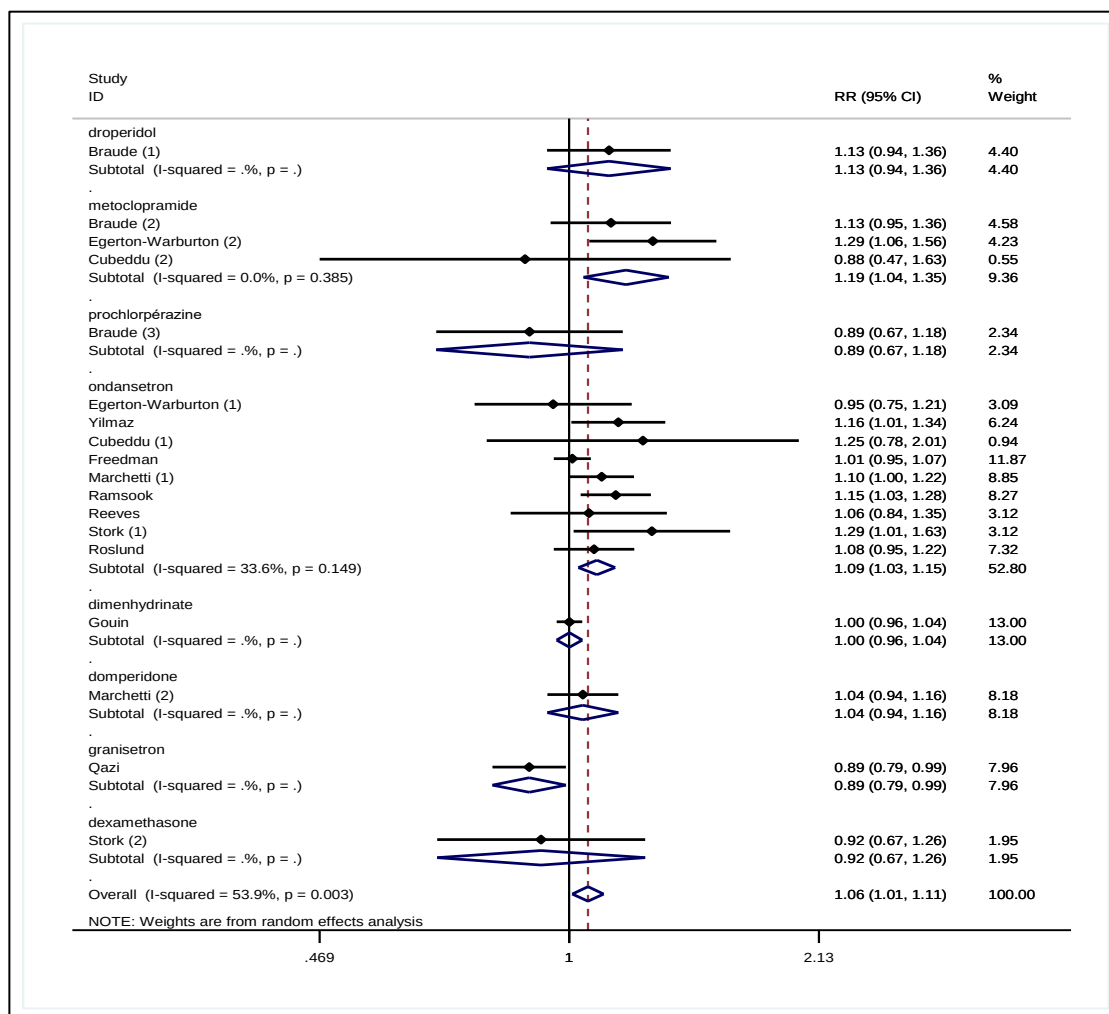


Tableau 8 : Autres analyses de l'efficacité vs placebo : RR pour non hospitalisation ou non recours à un autre traitement

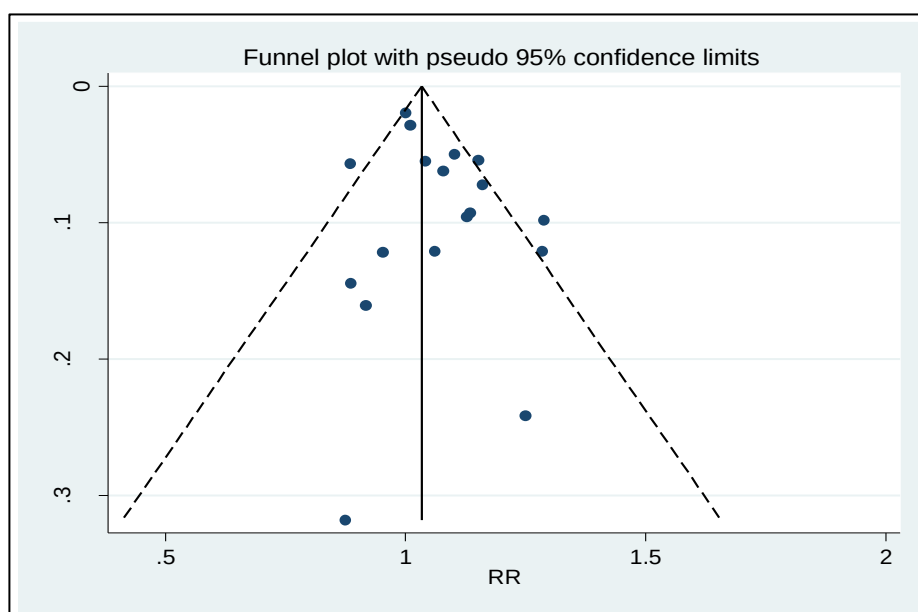


Figure 5 : Autres analyses de l'efficacité vs placebo : funnel plot pour non hospitalisation ou non recours à un autre traitement

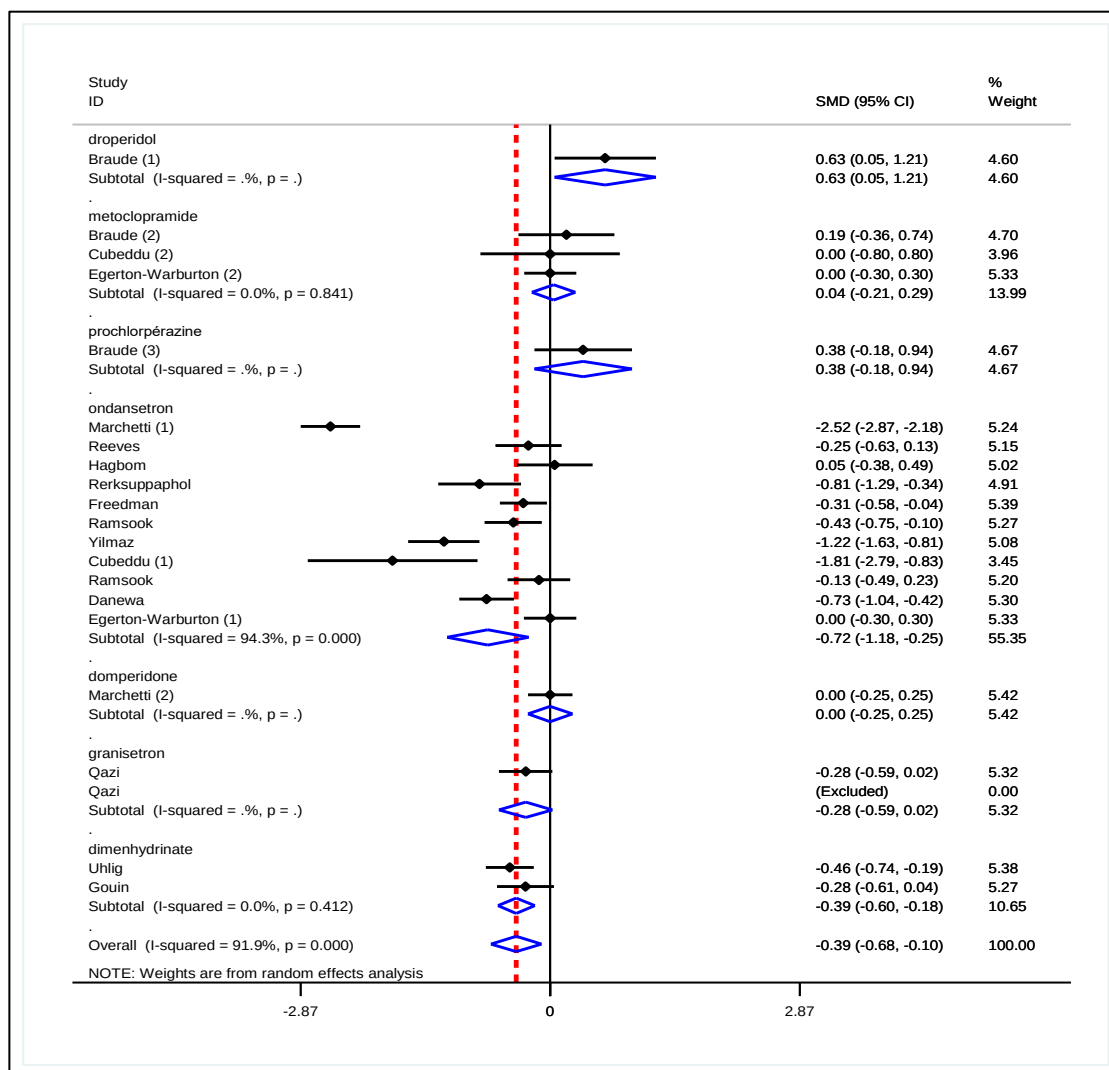


Tableau 9 : Autres analyse de l'efficacité vs placebo : nombre moyen de vomissements

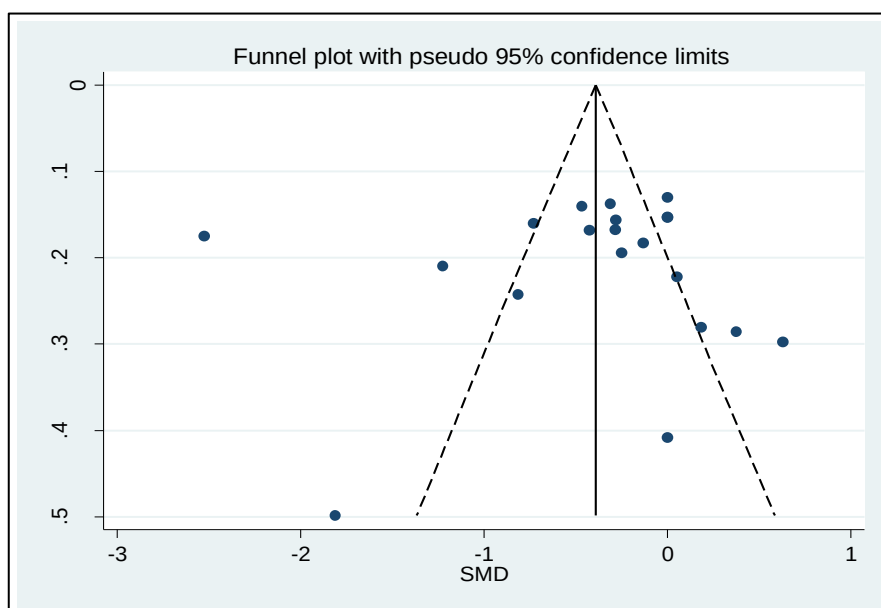


Figure 6 : Autres analyse de l'efficacité vs placebo : funnel plot pour nombre moyen de vomissements

3. Risque de biais

L'analyse du risque de biais selon la méthode *Cochrane* (Tableau 10) nous a permis de classer les études en 3 catégories : haute, moyenne et basse qualité. Après analyse des biais, nous avons classé 4 essais en « haute qualité », 9 essais ont été jugés de « qualité moyenne », et 11 ont été évaluées de « basse qualité ». (13–26)

Auteur	Pub	SRa	AC	Srep	BPP	BOA	OB	IOD
Barett	2009							
Beadle	2015							
Braude 2008	2008							
Braude 2006	2006							
Egerton-Warburton	2014							
Ersnt	2000							
Al-Ansari	2011							
Chae	2011							
Cubeddu (AS)	1997							
Danewa	2015							
Epifanio (AS)	2017							
Freedman	2006							
Gouin	2012							
Hagbom	2017							
Marchetti	2016							
Patka (AS)	2011							
Qazi	2014							
Ramsook	2002							
Reeves	2002							
Rerksuppaphol (AS)	2010							
Roslund	2008							
Stork	2006							
Uhlig (AS)	2009							
Yilmaz	2010							

setrons	18	3	9	6
metoclopramide	7	1	2	4
promethazine	3	2	1	
prochlorperazine	3		2	1
domperidone	1		1	
IPA	1	1		
droperidol	1			1
dexamethasone	1			1
bromopride	1			1
dimenhydrinate	2		1	1

Tableau 10 : Risques de Biais

En décomposant par molécule, les études sur le métoclopramide étaient classées de « qualité basse » pour 4 études sur 7. Pour l'ondansétron, 6 sur 18 étaient de « qualité basse », 9 étaient de qualité « moyenne », 3 étaient de « haute qualité ». Pour la prométhazine, la qualité des études était « basse » ou « moyenne ». Pour les autres molécules, la qualité était considérée comme « basse » (sauf pour l'Isopropyl alcool où la qualité était « haute »).

4. Hétérogénéité des analyses

Les forest plot montrent pour certaines études des intervalles de confiance assez larges (Tableaux 3, 4, 6). L'analyse des funnel plot nous a permis de mettre en évidence une certaine hétérogénéité des données (Figures 3, 4, 6). Celle-ci, exprimée par le I^2 , a été évaluée à 79,7% pour l'analyse des variables binaires (Tableau 3), et 92,1% pour l'analyse des variables continues (Tableau 4). Le test pour l'ondansétron retrouvait un I^2 à 63,9% en binaire, et 66,9% en quantitatif continu. Les analyses sur le métoclopramide trouvaient en quantitatif continu un I^2 à 92,3%. Nous avons donc retrouvé une hétérogénéité statistique élevée.

5. Analyses additionnelles

a. Analyse de sensibilité

L'analyse de l'efficacité combinée à l'analyse du risque de biais et de l'hétérogénéité nous a incité à faire des analyses de sensibilité. Les funnel plot nous ont ainsi permis d'extraire 6 études pour lesquelles les données statistiques semblaient très différentes des autres (Figures 3, 4, 6). L'analyse du risque de biais est venue confirmer cette information pour 5 de ces 6 études. Ces 5 ECR (*Cubeddu (w11)*, *Epifanio (w15)*, *Patka (w31)*, *Rerksuppaphol (w35)*, et *Uhlig (w38)*) ont donc été exclues de la méta-analyse pour l'analyse de sensibilité. L'étude de *Beadle (w7)* a été exclue également après lecture du funnel plot (Figure 4).

Cette analyse additionnelle sur l'efficacité des antiémétiques conclut de manière similaire à notre première analyse, mais le résultat est encore plus modeste. L'analyse concernant les variables binaires (arrêt des nausées et des vomissements) retrouve un RR global = 1,2 (IC 95 = 1,11 – 1,31). Le détail par molécule est présenté dans le tableau 11 : seul l'ondansétron a un effet significatif avec un I^2 à 38,6%. Le critère combiné global associant variables binaires et continues (Tableau 12) donne une taille d'effet avec un SMD global = 0,182 (IC 95 = 0,105 – 0,258), *comparativement au SMD initial avant analyse de sensibilité : SMDi = 0,247 (IC95 = 0,162 – 0,332)*.

Le détail par molécule (Tableau 13) donne pour l'ondansétron une taille d'effet faible statistiquement significative avec SMD = 0,145 (IC95 = 0,091 – 0,198). Le dropéridol avec un SMD = 0,780 (IC 95 = 0,190 – 1,371) et la prométhazine avec un SMD = 1,281 (IC 95 = 0,815 – 1,747) ont une taille d'effet importante statistiquement significative mais ces résultats ne portaient que sur une seule étude à chaque fois. Le métopoclopramide, la dompéridone, la dexaméthasone, le diménhydrinate et la prochlorpérazine ont des résultats non significatifs.

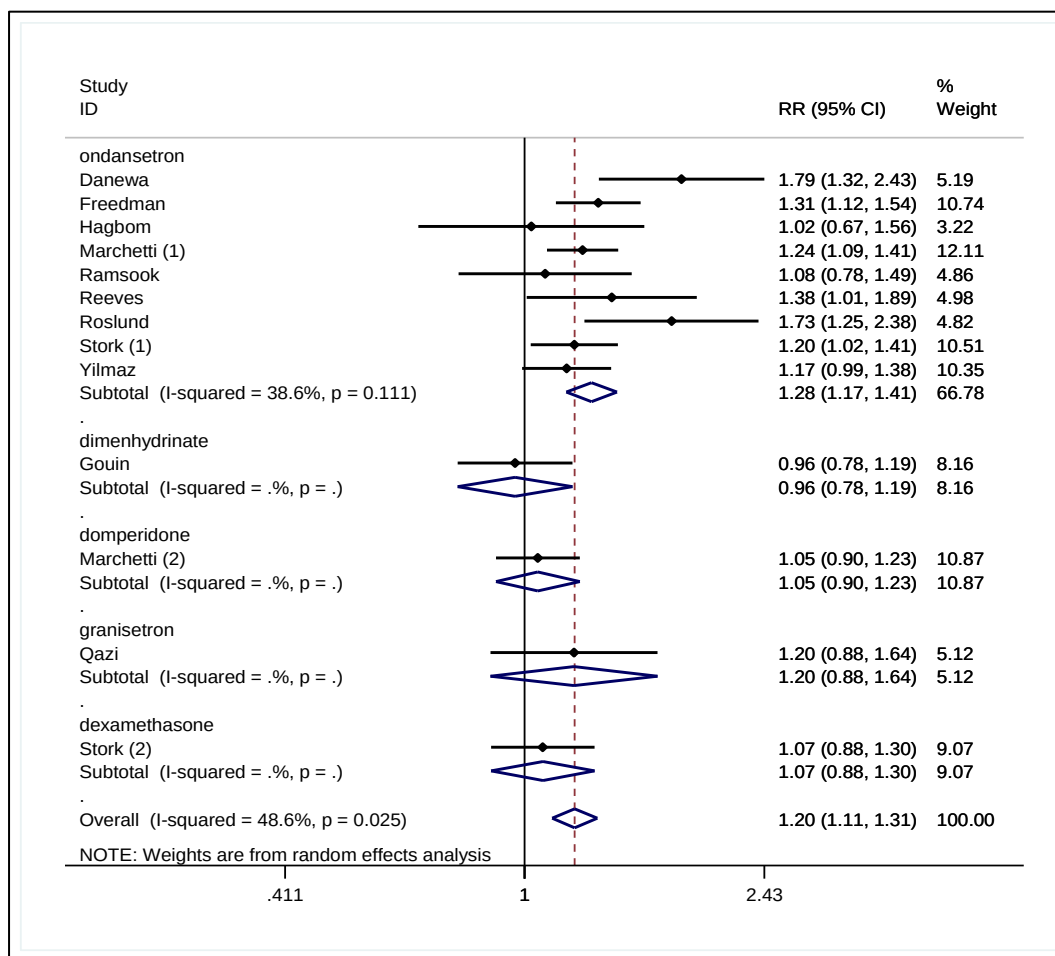


Tableau 11 : Efficacité vs placebo après analyse de sensibilité : variables Binaires

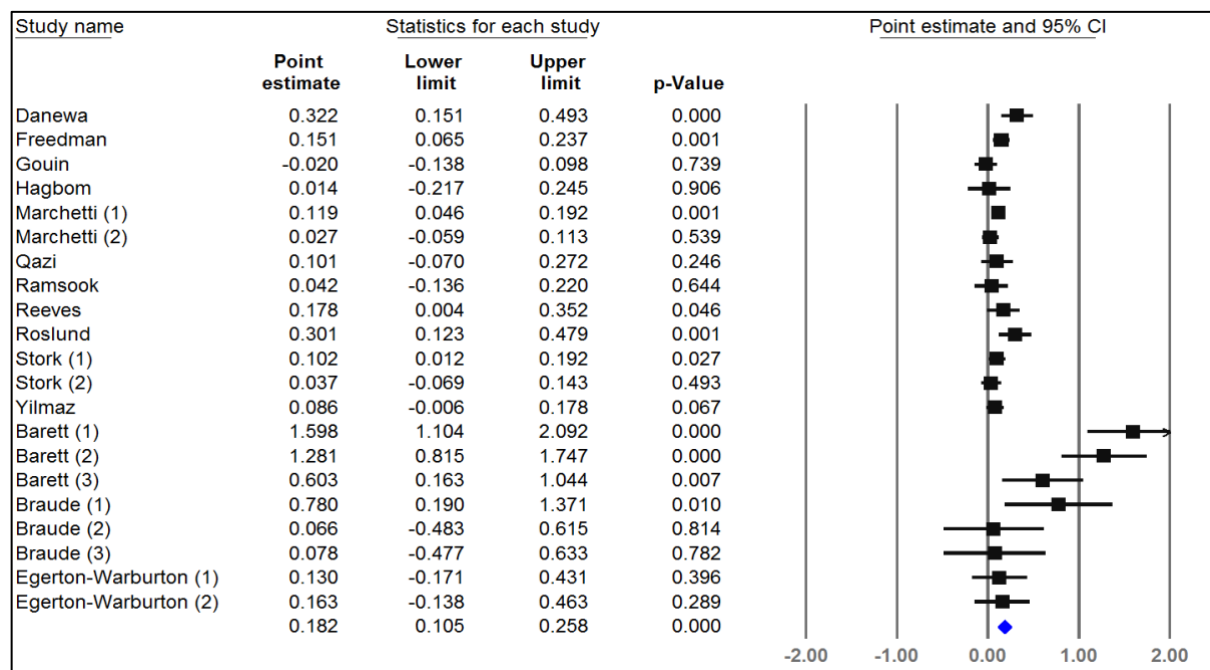


Tableau 12 : Efficacité vs placebo après analyse de sensibilité : taille d'effet globale par étude

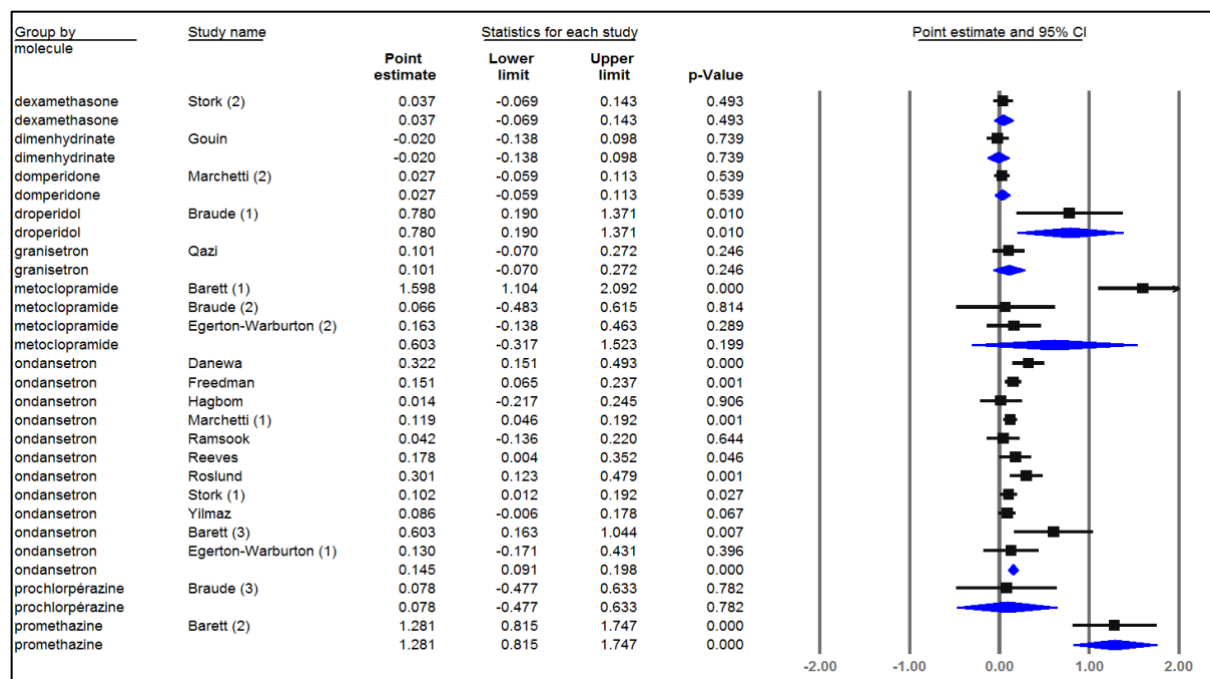


Tableau 13 : Efficacité vs placebo après analyse de sensibilité : taille d'effet globale par molécule

b. Analyse en sous-groupes

Nous avons ensuite analysé l'effet de certains paramètres. Des analyses en sous-groupes ont ainsi été menées, avec une stratification selon l'âge et la voie d'administration (IV ou orale).

i. i/ Age :

L'analyse selon l'âge (Tableau 14) concernant l'efficacité des antiémétiques retrouve une taille d'effet faible statistiquement significative pour les enfants avec un $SMD_{\text{enfants}} = 0,291$ (IC95 = 0,168 – 0,413) et faible statistiquement significative pour les adultes avec un $SMD_{\text{adultes}} = 0,175$ (IC95 = 0,075 – 0,276). L'hétérogénéité était importante avec un I^2 à 68,7% pour les adultes et 91% pour les enfants.

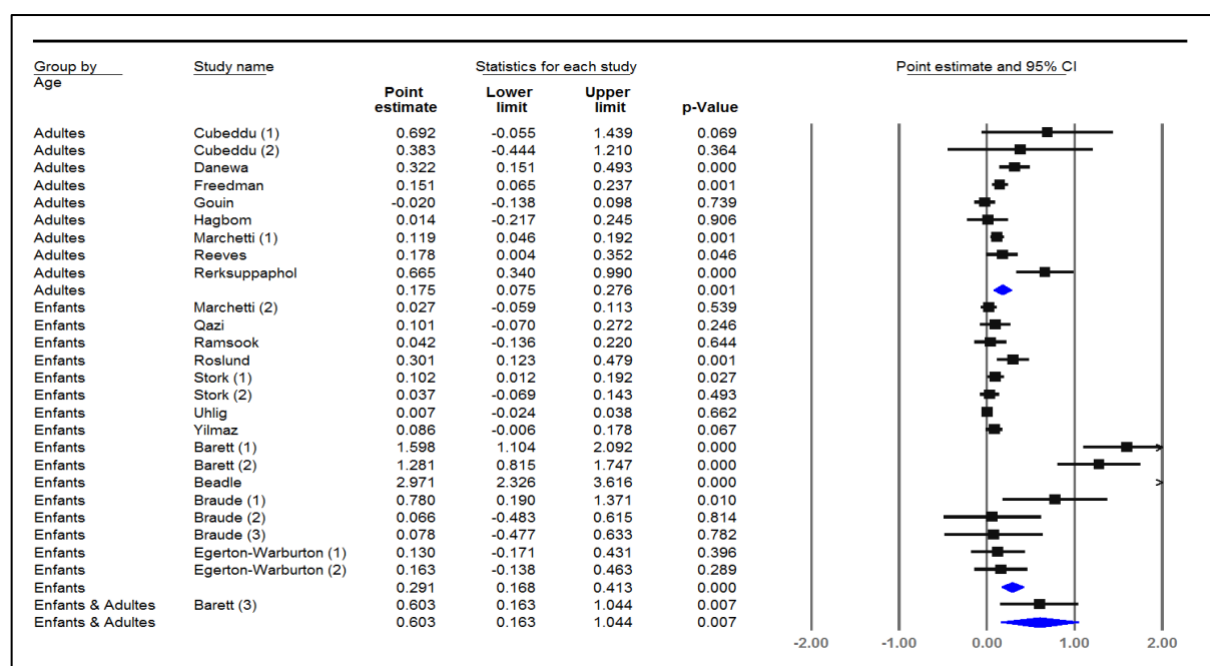


Tableau 14 : Efficacité vs placebo : analyse stratifiée selon l'âge

ii. Voie d'administration

L'analyse pour la voie d'administration (Tableau 15) nous a permis de comparer les voies IV et orale. L'analyse concernant la voie IV retrouve une taille d'effet moyenne statistiquement significative avec un $SMD_{IV} = 0,306$ (IC95 = 0,150 – 0,462). Pour la voie orale, le SMD_{orale} était faible statistiquement significative, évalué à 0,253 (IC 95 = 0,123 – 0,383). L'hétérogénéité était importante avec un I^2 à 88% pour la voie IV et 90% pour la voie orale.

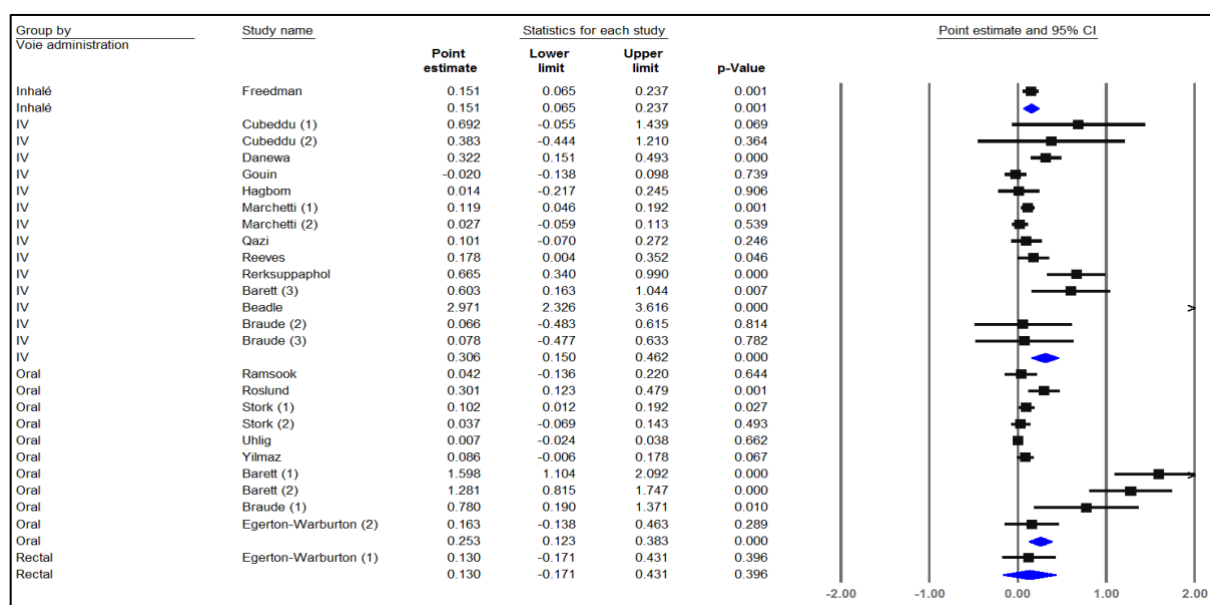


Tableau 15 : Efficacité vs placebo : analyse stratifiée selon la voie d'administration

Discussion

1. Preuve

La Figure 1, présentée en introduction, reprend les pourcentages des ventes des antiémétiques en médecine ambulatoire en 2017. Elle fait apparaître que la molécule la plus vendue était la métopimazine (VOGALENE®) avec 56% des boîtes vendues. Nous n'avons pas recensé d'ECR sur cette molécule dans notre revue dans les indications qui nous intéressaient. Le nombre de boîtes vendues a connu une augmentation de 30% entre 2011 et 2013 selon la revue *Prescrire* (27,28). Cette augmentation s'est faite après des rapports de pharmacovigilance défavorables pour le métoclopramide et la dompéridone (29). Seule une des études étudiées dans notre travail abordait la dompéridone alors que la molécule représente 30% des boîtes vendues en médecine ambulatoire. On peut donc s'interroger sur ce constat, la vente de 85% des médicaments antiémétiques, prescrits en médecine ambulatoire dans les nausées indifférenciées, n'est pas basée sur un niveau de preuve suffisant. Vingt études sur les 24 (83%) étudiaient l'ondansétron, or celui-ci ne représente que 10% des ventes et n'a l'AMM en France que pour les nausées radio ou chimio induites et en post-opératoire. Bien que cette molécule ait été étudiée ici dans les nausées indifférenciées, cela n'est pas représentatif de son utilisation en médecine ambulatoire en France.

Concernant l'efficacité des antiémétiques, notre méta-analyse conclue à une taille d'effet en faveur des antiémétiques de façon globale avec un effet modeste. Cet effet est lié uniquement à l'efficacité de l'ondansétron, les autres molécules n'ayant pas eu de résultat significatif sur les variables binaires. L'ondansétron permet de donner un effet global positif car c'est la molécule qui a été la plus étudiée et qui pèse 67% des données dans cette méta-analyse. Il en est de même si on exclue les études de basse qualité. Au final, la seule molécule ayant fait la preuve de son efficacité modeste dans les nausées et vomissements indifférenciés, n'a pas l'AMM dans cette indication.

Avant l'analyse de sensibilité le NNT pour l'ondansétron est de 5. Cela signifie donc qu'il faut traiter 5 patients pour avoir un réel effet de la molécule. Il paraît plus pertinent de donner le NNT uniquement pour l'ondansétron et non de façon globale pour les antiémétiques testés dans cette revue, les autres antiémétiques n'ayant pas donné la preuve de leur efficacité sur les variables binaires.

Concernant la sécurité des antiémétiques, nous ne pouvons pas conclure. Les données dans les études étaient très souvent manquantes, ou insuffisantes en vue d'analyses statistiques. On peut s'étonner que les données de sécurité ne soient pas recueillies de manière aussi systématique et exhaustive que les données d'efficacité. En leur absence, la balance bénéfice-risque est donc difficile à établir. Les mises à jour récentes des SMR et des AMM sur ces médicaments ont été faites sur la base de rapports de pharmacovigilance. Elles ont conduit au déremboursement du dompéridone chez l'enfant sur la base d'un rapport bénéfice-risque défavorable (30–35). Ces dernières années, la revue *Prescrire* a publié, à plusieurs reprises, des données sur les troubles cardiaques ou neurologiques induits par la métopimazine, la dompéridone, ou encore le métoclopramide (27,28,36). Le manque de données dans les différentes études est souvent mis en avant.

L'analyse en sous-groupe pour la voie d'administration retrouve une supériorité de la voie IV sur la voie orale, bien qu'assez faible. Cela pose le problème de son application en soins premiers, la voie IV étant rarement utilisée dans cette indication.

L'analyse en sous-groupe selon l'âge met en évidence une taille d'effet plus importante chez l'enfant. Cette donnée semble intéressante, compte tenu de l'importance de la prévention de la déshydratation chez l'enfant qui présente des vomissements.

Cette revue de la littérature nous a permis de mettre en évidence l'absence d'étude évaluant l'efficacité des antiémétiques dans le contexte des soins premiers. L'ondansétron étant la principale molécule étudiée dans notre revue et la seule ayant fait preuve d'efficacité, on peut se poser la question de l'étudier dans notre pratique courante et donc d'une éventuelle AMM dans les indications des nausées et vomissements indifférenciés. Son coût est à prendre en compte : l'ondansétron (ZOPHREN®) dosé à 4 milligrammes (mg) a un prix égal à 4 euros par comprimé contre 0,06 euros pour un comprimé de métoclopramide 10 mg (PRIMPERAN®) et 0,17 euros pour un comprimé lyophilisé de métopimazine (VOGALENE®).

L'efficacité de l'ondansétron est la moins mauvaise avec un NNT évalué à 5. Ce chiffre remet clairement en question l'intérêt du traitement antiémétique dans le traitement des nausées et vomissements indifférenciés en soins premiers. Dans la majorité des cas, la GEA est en effet une maladie qui est spontanément résolutive en 24 à 48 heures (37). L'absence de preuve évidente de l'innocuité, combinée au manque de preuve d'efficacité des antiémétiques dans une démarche de décision médicale partagée interroge sur la prescription de ce type de traitement.

Nous avons pu utiliser les méta-analyses pour comparer notre revue. On ne trouve pas de revue de littérature qui a étudié à la fois les vomissements chez l'enfant et chez l'adulte. Chez l'enfant, seule la gastro-entérite a été étudiée. Dans l'analyse de la *Cochrane* de 2011 (w17), le CJP était le temps avant arrêt des vomissements et, comme dans notre analyse, il n'y avait pas de preuve d'efficacité. Sur le critère « proportion de patients avec arrêt des vomissements » qui est identique à notre CJP, le RR était identique au nôtre. Dans l'analyse de la *Cochrane* de 2015 chez l'adulte (w20), les critères analysés ne correspondaient pas à notre CJP mais à l'utilisation d'un traitement de secours.

2. Limites

L'ajout de certaines études (w30, w31, w39) figurant dans les méta-analyses de la *Cochrane* a permis de mettre en évidence une lacune de notre équation de recherche. Néanmoins, ces études ont été analysées pour compenser ce manque.

Notre protocole a défini des critères de jugement secondaires que nous n'avons pas pu évaluer en raison de la quasi absence de données dans les études. Ce protocole ayant été établi préalablement à l'analyse, il n'était pas possible de déterminer par avance le contenu des études.

L'analyse du risque des biais apporte une autre limite aux résultats. Après évaluation selon la grille *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials*, seuls 4 ECR (16%) étaient de haute qualité et avaient un risque de biais qualifié de « faible ». Selon les risques de biais, 9 ECR (38%) ont été évalués de qualité « moyenne » et pour les 11 autres (46%) de qualité « basse ». En comparant avec l'analyse des biais des méta-analyses de la *Cochrane* (w17, w20), on retrouve pour une même grille d'évaluation, des nuances. On peut expliquer ces différences par la variabilité interhumaine de l'évaluation.

L'hétérogénéité des données était très grande, supérieure à 65%. On peut l'attribuer à la combinaison des critères de jugement quantitatifs continus et binaires, et aux différents critères de jugement qui n'étaient pas tous identiques (disponible en annexe). Les délais d'évaluation dans les études étaient différents et les échelles visuelles utilisées n'étaient pas toujours les mêmes. Les données du CJP de chaque étude étaient très hétérogènes. Pour quelques études, dans le but de permettre la comparaison, nous avons utilisé des critères qui étaient des CJS dans les études, diminuant ainsi la puissance possible des études pour montrer une différence.

3. En pratique

Considérer que les antiémétiques sont efficaces dans les nausées et les vomissements indifférenciés n'est pas étayé par les résultats de cette méta-analyse. L'ondansétron apporte le meilleur niveau d'efficacité avec son NNT à 5. L'étude de l'ondansétron en médecine de ville pourrait être une piste à explorer afin d'avoir une molécule efficace dans l'indication des nausées et vomissements indifférenciés notamment dans les GEA. Pour des symptômes spontanément résolutifs, il n'est pas sûr que cela soit pertinent.

Un autre frein à la prescription de ces antiémétiques est la sécurité. Il apparaît nécessaire de conduire une étude de niveau de preuve suffisant afin de conclure quant à la sécurité de ces différentes molécules d'autant plus que leurs efficacités restent à prouver dans les indications étudiées dans notre travail.

Conclusion

Il semble que les antiémétiques aient une efficacité limitée par rapport au placebo et que leurs risques soient insuffisamment évalués. La place de l'ondansétron est à discuter dans ces indications en médecine ambulatoire. Cette étude remet en question la pertinence de la prescription des antiémétiques dans les vomissements aigus, l'évolution étant spontanément favorable en l'absence de traitement.

Pierre CLAVELOU
Doyen-Directeur



A handwritten signature in black ink, likely belonging to Marc RUIVARD, positioned above the official stamp.

CHU de CLERMONT-FERRAND
MÉDECINE INTERNE - CHU ESTAING
Professeur Marc RUIVARD
N° A.D.E.L.I. : 63 10 4570 5
N° RPPS : 10001275246
Tél. : 04.73.750.085 • Fax : 04.73.750.361

Bibliographie des études incluses dans la revue systématique

- w1. Agorastos I, Zissis NP, Kaprinis I, Goulis G. Double-blind evaluation of domperidone in acute vomiting and dyspeptic disorders. *J Int Med Res.* 1981;9(2):143-7.
- w2. Al-Ansari K, Alomary S, Abdulateef H, Alshawagfa M, Kamal K. Metoclopramide versus ondansetron for the treatment of vomiting in children with acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2011;53(2):156-60.
- w3. Alhashimi D, Al-Hashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 avr 2009;(2):CD005506.
- w4. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 oct 2006;(4):CD005506.
- w5. Alhashimi D, Alhashimi H, Fedorowicz Z. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;(3):CD005506.
- w6. Barrett TW, DiPersio DM, Jenkins CA, Jack M, McCoin NS, Storrow AB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of ondansetron, metoclopramide, and promethazine in adults. *Am J Emerg Med.* mars 2011;29(3):247-55.
- w7. Beadle KL, Helbling AR, Love SL, April MD, Hunter CJ. Isopropyl Alcohol Nasal Inhalation for Nausea in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* juill 2016;68(1):1-9.e1.
- w8. Braude D, Soliz T, Crandall C, Hendey G, Andrews J, Weichenthal L. Antiemetics in the ED: a randomized controlled trial comparing 3 common agents. *Am J Emerg Med.* mars 2006;24(2):177-82.
- w9. Braude D, Crandall C. Ondansetron versus promethazine to treat acute undifferentiated nausea in the emergency department: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* mars 2008;15(3):209-15.
- w10. Chae J, Taylor DM, Frauman AG. Tropisetron versus metoclopramide for the treatment of nausea and vomiting in the emergency department: A randomized, double-blinded, clinical trial. *Emerg Med Australas EMA.* oct 2011;23(5):554-61.
- w11. Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, Gonzalez V, Guariguata J, Seijas J, et al. Antiemetic activity of ondansetron in acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 1997;11(1):185-91.
- w12. Danewa AS, Shah D, Batra P, Bhattacharya SK, Gupta P. Oral Ondansetron in Management of Dehydrating Diarrhea with Vomiting in Children Aged 3 Months to 5 Years: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* févr 2016;169:105-109.e3.
- w13. Deswal S. Placebo-controlled Randomized Trial Evaluating Efficacy of Ondansetron in Children with Diarrhea and Vomiting: Critical Appraisal and Updated Meta-analysis: Pediatricians Viewpoint. *Indian Pediatr.* févr 2016;53(2):153.

- w14. Egerton-Warburton D, Meek R, Mee MJ, Braitberg G. Antiemetic use for nausea and vomiting in adult emergency department patients: randomized controlled trial comparing ondansetron, metoclopramide, and placebo. *Ann Emerg Med.* nov 2014;64(5):526-532.e1.
- w15. Epifanio M, Portela J de L, Piva JP, Ferreira CHT, Sarria EE, Mattiello R. Bromopride, metoclopramide, or ondansetron for the treatment of vomiting in the pediatric emergency department: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J).* févr 2018;94(1):62-8.
- w16. Ernst AA, Weiss SJ, Park S, Takakuwa KM, Diercks DB. Prochlorperazine versus promethazine for uncomplicated nausea and vomiting in the emergency department: a randomized, double-blind clinical trial. *Ann Emerg Med.* août 2000;36(2):89-94.
- w17. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 sept 2011;(9):CD005506.
- w18. Freedman SB, Adler M, Seshadri R, Powell EC. Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Engl J Med.* 20 avr 2006;354(16):1698-705.
- w19. Freedman SB, Pasichnyk D, Black KJL, Fitzpatrick E, Gouin S, Milne A, et al. Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2015;10(6):e0128754.
- w20. Furyk JS, Meek RA, Egerton-Warburton D. Drugs for the treatment of nausea and vomiting in adults in the emergency department setting. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 sept 2015;(9):CD010106.
- w21. Gouin S, Vo T-T, Roy M, Lebel D, Gravel J. Oral dimenhydrinate versus placebo in children with gastroenteritis: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* juin 2012;129(6):1050-5.
- w22. Hagbom M, Novak D, Ekström M, Khalid Y, Andersson M, Lindh M, et al. Ondansetron treatment reduces rotavirus symptoms-A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *PloS One.* 2017;12(10):e0186824.
- w23. Kita F, Hinotsu S, Yorifuji T, Urushihara H, Shimakawa T, Kishida K, et al. Domperidone with ORT in the treatment of pediatric acute gastroenteritis in Japan: a multicenter, randomized controlled trial. *Asia Pac J Public Health.* mars 2015;27(2):NP174-183.
- w24. Kumar P. Placebo-controlled Randomized Trial Evaluating Efficacy of Ondansetron in Children with Diarrhea and Vomiting: Critical Appraisal and Updated Meta-analysis: Pediatric Gastroenterologists Viewpoint. *Indian Pediatr.* févr 2016;53(2):152-3.
- w25. Leung AKC, Robson WLM. Acute gastroenteritis in children: role of anti-emetic medication for gastroenteritis-related vomiting. *Paediatr Drugs.* 2007;9(3):175-84.
- w26. Marchetti F, Maestro A, Rovere F, Zanon D, Arrighini A, Bertolani P, et al. Oral ondansetron versus domperidone for symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis in children: multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 10 févr 2011;11:15.
- w27. Marchetti F, Bonati M, Maestro A, Zanon D, Rovere F, Arrighini A, et al. Oral Ondansetron versus Domperidone for Acute Gastroenteritis in Pediatric Emergency Departments: Multicenter Double Blind Randomized Controlled Trial. *PloS One.* 2016;11(11):e0165441.

- w28. Marchetti F., Bonati M., Maestro A., Zanon D., Rovere F., Arrighini A., et al. Oral rehydration and the use of ondansetron and of domperidone in acute gastroenteritis: An Italian multicentric trial. *Medico E Bambino*. 2017;36(1):21-9.
- w29. Mathew JL. Placebo-controlled Randomized Trial Evaluating Efficacy of Ondansetron in Children with Diarrhea and Vomiting: Critical Appraisal and Updated Meta-analysis: Evidence-based Medicine Viewpoint. *Indian Pediatr*. févr 2016;53(2):149-52.
- w30. Ordog GJ, Vann PW, Owashi ND, Wasserberger J, Herman LS, Balasubramaniam S. Intravenous prochlorperazine for the rapid control of vomiting in the emergency department. *Ann Emerg Med*. avr 1984;13(4):253-8.
- w31. Patka J, Wu DT, Abraham P, Sobel RM. Randomized Controlled Trial of Ondansetron vs. Prochlorperazine in Adults in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. févr 2011;12(1):1-5.
- w32. Qazi K, BinSalleeh HM, Shah UH, AlGhamedi N, Tamim H, Mubasher M, et al. Effectiveness of granisetron in controlling pediatric gastroenteritis-related vomiting after discharge from the ED. *Am J Emerg Med*. sept 2014;32(9):1046-50.
- w33. Ramsook C, Sahagun-Carreón I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med*. avr 2002;39(4):397-403.
- w34. Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. avr 2002;109(4):e62.
- w35. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Efficacy of intravenous ondansetron to prevent vomiting episodes in acute gastroenteritis: a randomized, double blind, and controlled trial. *Pediatr Rep*. 6 sept 2010;2(2):e17.
- w36. Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. juill 2008;52(1):22-29.e6.
- w37. Stork CM, Brown KM, Reilly TH, Secreti L, Brown LH. Emergency department treatment of viral gastritis using intravenous ondansetron or dexamethasone in children. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. oct 2006;13(10):1027-33.
- w38. Uhlig U, Pfeil N, Gelbrich G, Spranger C, Syrbe S, Huegle B, et al. Dimenhydrinate in children with infectious gastroenteritis: a prospective, RCT. *Pediatrics*. oct 2009;124(4):e622-632.
- w39. Yilmaz HL, Yildizdas RD, Sertdemir Y. Oral ondansetron for reducing vomiting secondary to acute gastroenteritis in children – a double-blind randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 janv 2010;31(1):82-91.
- w40. Zanoboni A., Forgione A., Zanussi C. Antiemetic efficacy and safety of L-sulpiride in patients with digestive and other disorders. Preliminary observations. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 1987;41(6):903-14.

Références

1. Cours [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item345/site/html/4.html>
2. Santé Publique France. Bulletin hebdomadaire gastro-entérite aiguë. 2017.
3. VIDAL - Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/atc/>
4. ameli.fr - Dépenses par type de risque [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/depenses-d-assurance-maladie/depenses-par-type-de-risque/depenses-mensuelles-2017.php>
5. Rémy Boussageon, Caroline Huas, Cédric Rat, Denis Pouchain, Philippe Vorilhon, Hélène Vaillant-Roussel. Reconstruire l'Evidence Base pour une décision médicale partagée. *exercer*. févr 2017;130:90-4.
- 5 bis. D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6.
6. Nombre de sujets à traiter [Internet]. Minerva Website. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/445>
7. Quid du NNH (Number Needed to Harm) sur la base d'une méta-analyse ? [Internet]. Minerva Website. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2067>
8. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 oct 2011;343:d5928.
9. Chinn S. A simple method for converting an odds ratio to effect size for use in metaanalysis. *Stat Med*. 2000;19:3127-31.
10. Faraone SV. Interpreting Estimates of Treatment Effects. *Pharm Ther*. déc 2008;33(12):700-11.
11. Tom Poelman, Vakgroep Huis- artsgeneeskunde en Eerstelijnsge- zondheidszorg, UGent. Comment interpréter une différence moyenne standardisée (DMS) ? *minerva*. mai 2014;13(4):51.
12. Tom Poelman, Vakgroep Huis- artsgeneeskunde en Eerstelijnsge- zondheidszorg, UGent. Comment interpréter un funnel plot ? *minerva*. mars 2014;13(2):26.
13. Beldjoudi N. Registres de publications clinical trials. :22.
14. Dr Dheeraj Shah. Role of oral ondansetron in mangement of dehydrating diarrhea with vomiting a randomized controlled study. 2012.
15. A Randomised Placebo Controlled Trial of Antiemetic Agents in Adult Emergency Department Patients with Nausea or Vomiting. [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12609000549224>

16. A RCT of Ondansetron and Promethazine in the Treatment of Nausea and Vomiting in the Emergency Department - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00429832>
17. A Trial Comparing the Effect of Oral Dimenhydrinate Versus Placebo in Children With Gastroenteritis [Internet]. [cité 5 févr 2019].
18. Brazilian Registry of Clinical Trials [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5ky3ks/>
19. Can 5-HT3 receptor antagonists be used to limit vomiting in rota- and norovirus infections? [Internet]. [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005700-15/SE>
20. Comparison of Ondansetron, Metoclopramide and Promethazine for the Treatment of Nausea and Vomiting in the Adult ED - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00655642>
21. Doubleblind randomized multicenter trial to investigate the influence of dimenhydrinate suppositories vs. placebo on oral rehydration in infants and children with infectious enteritis and vomiting [Internet]. [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003943-30/DE>
22. Inhalation Intervention for Nausea in the Emergency Department - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092441>
23. Ondansetron Versus Metoclopramide in Treatment of Vomiting in Gastroenteritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01165866>
24. Ondansetron vs Prochlorperazine for Nausea and Vomiting in the Emergency Department - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00590317>
25. Symptomatic Treatment of Acute Gastroenteritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257672>
26. Tropisetron versus metoclopramide for nausea and vomiting in the emergency department: a randomised, double blinded, clinical trial [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=308404>
27. Métopimazine : restrictions d'utilisation pour ce neuroleptique « caché ». Rev Prescrire. mai 2017;37(403):338-9.
28. La métopimazine aussi expose à des troubles cardiaques. Rev Prescrire. janv 2018;38(411):24-6.
29. AFSSAPS. Contre-indication des spécialités à base de métoclopramide (Primpéran® et génériques) chez l'enfant et l'adolescent et renforcement des informations sur les risques neurologiques et cardiovasculaires [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.esculape.com/medicament/Metoclopramide-Afssaps2012.pdf>
30. CT-12136_MOTILIUM_PIC_REEV_RI_Avis1_CT12136.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12136_MOTILIUM_PIC_REEV_RI_Avis1_CT12136.pdf

31. CT-15607_VOGAENE_PIC_RI_Avis2_CT15607.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15607_VOGAENE_PIC_RI_Avis2_CT15607.pdf

32. CT-16058_ZOPHREN PISRI_Avis 2_CT16058.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16058_ZOPHREN%20PISRI_Avis%202_CT16058.pdf

33. CT-16383_PRIMPERAN_PIS_RI_Avis2_CT16383.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16383_PRIMPERAN_PIS_RI_Avis2_CT16383.pdf

34. domperidone_reevaluation__synthese.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-03/domperidone_reevaluation__synthese.pdf

35. phenergan_14_12_2011_avis_ct11603_11240.pdf [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/phenergan_14_12_2011_avis_ct11603_11240.pdf

36. Métoprolol, dompéridone : morts subites, arythmies ventriculaires. Rev Prescrire. mai 2016;36(391):351-4.

37. Bruley des Varannes S, Ducrotte P, Bueno L, Chassany O, Coffin B, Dapoigny M, et al. Profil symptomatique et modalités de prise en charge des gastro-entérites aiguës de l'adulte en médecine générale: Résultats d'une enquête transversale à grande échelle portant sur 17 273 patients. Presse Médicale. 1 févr 2009;38(2):177-84.

38. BEKINDA (Ondansetron 24 mg Bimodal Release Tablets) for Vomiting Due to Presumed Acute Gastroenteritis or Gastritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02246439>

39. Antiemetic Efficacy of Ondansetron Versus Metoclopramide - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619201>

40. Uncomplicated Nausea and Vomiting in the Emergency Department - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00778011>

41. Efficacy of Ondansetron on Vomiting Due to Acute Gastroenteritis in Pediatric During Winter - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028910>

42. Ondansetron Administration to Children With Gastroenteritis, Vomiting and SOME Dehydration in EDs in Pakistan - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01870648>

43. Ondansetron Administration to WELL Children With Gastroenteritis Associated Vomiting in EDs in Pakistan - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01870635>

Annexes

Annexe I : Caractéristiques des études

Etude	Année	Population	Molécules	VA	Indication	CIP	NS	Biais				
								SRA	AC	Srep	lbp	ROA
Barrett Beardle Braude Braude	2009	Adultes	ondansetron, metoclopramide, promethazine, placebo	IV	NVI	EVA nausée H0.5-H0 (0-100)	42/43/45/41					
	2015	Adultes	isopropyl alcohol, placebo	inhale	NVI	EVN nausée M10 (0-10)	37					
	2006	Adultes	droperidol, metoclopramide, prochlorperazine, placebo	IV	NVI	EVN nausée H0.5-H0 (0-100)	22/25/24/26					
	2008	Adultes	ondansetron, promethazine	IV	NVI	EVN nausée H0.5-H0 (0-100) patients ne vomissant pas H0.5	60/60					
Egerton-Warburton Ernst Kallid Al-Ansari Chae	2014	Adultes	ondansetron, metoclopramide, placebo	IV	NVI	EVA nausée moyen H0.5-H0 (0-100)	87/88/83					
	2000	Adultes	prochlorperazine, promethazine	IV	GEA	EVA nausée moyen H0.5-H0 (0-100)	42/42					
	2011	Enfants	ondansetron, metoclopramide	IV	GEA	succès de réhydratation orale	84/83					
	2011	Adultes	tropisetron, metoclopramide	IV	NVI	patients ne vomissant pas à H3	50/50					
Cubeddu	1997	Enfants	ondansetron, metoclopramide, placebo	IV	GEA	patients ne vomissant pas H0-H24	12/12/12.					
Danawa	2015	Enfants	ondansetron, placebo	oral	GEA	succès de réhydratation orale	85/85					
Epifanio	2017	Enfants	bromopride, metoclopramide, placebo	IM	NVI	arrêt des vomissements H2.4	59/58/58					
Freedman	2006	Enfants	ondansetron, placebo		GEA	succès de réhydratation orale	107/107					
Goulin	2012	Enfants	dimenhhydrinate, placebo	oral	GEA	succès de réhydratation orale	74/70					
Hagbom	2017	Enfants	ondansetron, placebo	oral	GEA	arrêt des vomissements	40/41					
Marchetti	2016	Enfant	ondansetron, domperidone, placebo	oral	GEA	succès de réhydratation orale	119/118/119					
Patka	2011	Adultes	ondansetron, prochlorperazine	IV	NVI	patients ne vomissant pas à H0.5	32/32					
Qazi	2014	Enfant	granisetron, placebo	oral	GEA	arrêt des vomissements aux urgences arrêt des vomissements H2.4 post-urgences	83/82					
Ramsook	2002	Enfant	ondansetron, placebo	oral	GEA	arrêt des vomissements aux urgences arrêt des vomissements H2.4	74/71					
Reeves	2002	Enfants-Adultes	ondansetron, placebo	IV	GEA	arrêt des vomissements H2.4	54/53					
Riet/supaphol	2010	Enfants	ondansetron, placebo	IV	GEA	arrêt des vomissements	37/37					
Roslund	2008	Enfant	ondansetron, placebo	oral	GEA	arrêt des vomissements à H0.5	51/55					
Stork	2006	Enfants	ondansetron, dexamethasone, placebo	IV	GEA	Non Hospitalisation	46/47/44					
Uhlrig	2009	Enfants	dimenhhydrinate, placebo	rectal	GEA	Non Hospitalisation	122/115					
Yilmaz	2010	Enfants	ondansetron, placebo	oral	GEA	succès de réhydratation orale H8	55/54					

Annexe II : PROPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the PI(E)COS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

Efficacy and safety of antiemetics (not related to chemotherapy, radiotherapy or surgery)

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

18/04/2018

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

18/12/2018

5. * Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review.

The review has not yet started: Yes

PROSPERO International prospective register of systematic reviews	 National Institute for Health Research
---	--

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).

6. * Named contact:
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.
Hélène Vaillant-Roussel

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:
Dr Vaillant-Roussel

7. * Named contact email:
Give the electronic mail address of the named contact.
helene.vaillant_rousseau@uca.fr

8. Named contact address
Give the full postal address for the named contact.
Université Clermont Auvergne, Faculté de médecine, 28 place Henri Durant, 63000 Clermont Ferrand

9. Named contact phone number.
Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.
+33675481578

10. * Organisational affiliation of the review.
Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.
Clermont Auvergne University

Organisation web address:

11. Review team members and their organisational affiliations.
Give the title, first name, last name and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.
Assistant/Associate Professor Helene Vaillant-Roussel, Clermont Auvergne University
Mr François-Xavier Vandepitte, Clermont Auvergne Université
Dr Thibault Mennil, Clermont Auvergne University

12. * Funding sources/sponsors:

PROSPERO International prospective register of systematic reviews	 National Institute for Health Research
---	--

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.
none

13. * Conflicts of interest.
List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.
None

14. Collaborators.
Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.
Professor Philippe Voilfon, Clermont Auvergne University
Assistant/Associate Professor Remy Boussegou, Lyon University
Ms Nathalie Piniol-Domenec, Librarian in Clermont Auvergne University

15. * Review question.
State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PICO(S) where relevant.
Are the efficacy and safety of antiemetics (not related to chemotherapy, radiotherapy and surgery) proven by randomized controlled trials?

16. * Searches.
Give details of the sources to be searched, search dates (from and to), and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.
The sources will be: Embase, Cochrane Library, PubMed/MEDLINE and clinical trials. All studies in English and in French will be used.

17. URL to search strategy.
Give a link to the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies).
 Alternatively, upload your search strategy to CTR in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.
Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.
nausea and vomiting, no matter the etiology except chemotherapy, radiotherapy and after surgery.

19. * Participants/population.
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.
Inclusion criteria: all ages, adults or children, both gender/exclusion criteria: none

20. * Intervention(s), exposure(s).
Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be

reviewed.
antiemetics, no matter the etiology except chemotherapy and after surgery

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

placebo or reference drug

22. * Types of study to be included.

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

23. Context.

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Primary outcome(s).

Give the pre-specified primary (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

efficacy: 1. Change in nausea severity, as defined in the study; 2. Change in vomiting frequency, as defined in the study; safety: extrapyramidal syndrome, parkinson's syndrome, drowsiness, allergy, anticholinergic effect, cardiac effect, ...

Timing and effect measures end of the trials

25. * Secondary outcome(s).

List the pre-specified secondary (additional) outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for primary outcomes. Where there are no secondary outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

1. Time to symptom improvement2. Time to reduction in nausea severity3. Time to reduction in vomiting severity4. Duration of efficacy of antiemetic therapy5. Patient satisfaction with antiemetic therapy

Timing and effect measures

26. Data extraction (selection and coding).

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

Titles and/or abstracts of studies retrieved using the search strategy will be screened independently by two reviewers to identify studies that potentially meet the inclusion criteria outlined above. The full text of these potentially eligible studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by two reviewers (TM and FXV). Any disagreement between them over the eligibility of particular studies will be resolved through discussion with a third reviewer (HVR). Extracted information will include: study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; details of the intervention and control conditions; study methodology; recruitment and study completion rates; outcomes and times of measurement; indicators of acceptability to users; suggested mechanisms of intervention action; information for assessment of the risk of bias. Two reviewers (TM and FXV) will extract data independently. Discrepancies will be identified and resolved through discussion with a third author where necessary. (HVR).

Missing data will be requested from study authors

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State whether and how risk of bias will be assessed (including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved), how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

Two review authors (TM and FXY) will independently assess the risk of bias in included studies using Cochrane's tool by considering the following characteristics: Selection bias: sequence generation and allocation concealment; Performance bias: blinding of participants and personnel; Detection bias: blinding of outcome assessment; Attrition bias: incomplete outcome data; Reporting bias: selective reporting; Other potential biases.

28. * Strategy for data synthesis

Give the planned general approach to synthesis, e.g. whether aggregate or individual participant data will be used and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. It is acceptable to state that a quantitative synthesis will be used if the included studies are sufficiently homogenous.

A narrative description of the included studies will detail the type of intervention, population characteristics and outcomes. Appropriate effect measures will be used to summarise the effects of the study interventions and may include risk ratios (for dichotomous outcomes) or standardised mean differences (for continuous outcomes). If the data allow, we intend to conduct a meta-analysis. This meta-analysis will take into consideration an assessment of heterogeneity and the need for sensitivity analyses. We will use the GRADE system to classify the quality of evidence in one of four levels—high, moderate, low, and very low.

29. * Analysis of subgroups or subsets

Give details of the plans for the separate presentation, exploration or analysis of different types of participants (e.g. by age, disease status, ethnicity, socioeconomic status, presence or absence of comorbidities); different types of intervention (e.g. drug dose, presence or absence of particular components of intervention), different settings (e.g. country, acute or primary care sector, professional or family care), or different types of study (e.g. randomised or non-randomised).

30. * Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

Type of review

Cost effectiveness
No

Diagnostic
No

Epidemiologic
No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

Intervention
Yes

Meta-analysis
No

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical
No

Prevention
No

Prognostic
No

Prospective meta-analysis (PMA)
No

Qualitative synthesis
No

Review of reviews
No

Service delivery
No

Systematic review
Yes

Other
No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse
No

Blood and immune system
No

Cancer
No

Cardiovascular
No

Care of the elderly
No

Child health
No

Complementary therapies
No

Crime and justice
No

Dental
No

Digestive system
No

Ear, nose and throat
No

Education
No

Endocrine and metabolic disorders
No

Eye disorders
No

General interest

No

Genetics
No

Health inequalities/health equity
No

Infections and infestations
No

International development
No

Mental health and behavioural conditions
No

Musculoskeletal
No

Neurological
No

Nursing
No

Obstetrics and gynaecology
No

Oral health
No

Palliative care
No

Perioperative care
No

Physiotherapy
No

Pregnancy and childbirth
No

Public health (including social determinants of health)
No

Rehabilitation
No

Respiratory disorders
No

Service delivery
No

Skin disorders
No

Social care
No

Surgery
No

Tropical Medicine
No

Urological
No

Wounds, injuries and accidents
No

Violence and abuse
No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.
English

There is not an English language summary

32. Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

France

33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one
Give the link to the published protocol.

Alternatively, upload your published protocol to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

antimetabolitesrandomized controlled trialsnauseavomitingefficacy

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

to our knowledge, there is no work on the same topic

38. * Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

40. Details of final report/publication(s).

This field should be left empty until details of the completed review are available.

Give the link to the published review.

Annexe III : Équations de recherche

1. PubMed

("antiemetics"[MH] OR "anti-emetic effect"[TW] OR "antiemetic drugs"[TW] OR "anti-emetic agent"[TW] OR "anti emetic effects"[TW] OR "antiemetic effects"[TW] OR "anti-emetic effects"[TW] OR "antiemetics"[TW] OR "antiemetic"[TW] OR "anti emetics"[TW] OR "antiemetic agents"[TW] OR "anti-emetics"[TW] OR "anti emetic effect"[TW])

AND

("dose-response relationship, drug"[MH] OR "dose response relationship, drug"[TW] OR "drug dose-response relationship"[TW] OR "drug dose-response relationships"[TW] OR "dose-response relationship, drug"[TW] OR "side effects"[TW] OR efficacy[TW] OR Benefits[TW] OR safety[TW] OR utility[TW] OR efficiency[TW] OR Effectiveness[TW])

OR ("Antiemetics/administration and dosage"[Mesh] OR "Antiemetics/adverse effects"[Mesh] OR "Antiemetics/therapeutic use"[Mesh] OR "Antiemetics/toxicity"[Mesh])

AND (randomized[TW] AND trial[TW])

NOT (Chemotherapy[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract] OR radiotherapy[Title/Abstract])

2. Cochrane

("antiemetics" OR "anti-emetic effect" OR "antiemetic drugs" OR "anti-emetic agent" OR "anti emetic effects" OR "antiemetic effects" OR "anti-emetic effects" OR "antiemetics" OR "antiemetic" OR "anti emetics" OR "antiemetic agents" OR "anti-emetics" OR "anti emetic effect")

AND

("dose-response relationship, drug" OR "dose response relationship, drug" OR "drug dose-response relationship" OR "drug dose-response relationships" OR "dose-response relationship, drug" OR "side effects" OR efficacy OR Benefits OR safety OR utility OR efficiency OR Effectiveness)

AND (randomized AND trial)

NOT (Chemotherapy OR surgery OR radiotherapy)

3. Embase

('antiemetic agent'/exp OR 'antiemetic activity'/exp) AND ('dose response'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'safety'/exp OR 'productivity'/exp) NOT ('chemotherapy':ab,ti OR surgery:ab,ti OR radiotherapy:ab,ti)

AND (randomized AND trial)

4. Clinical Trials: VOMITING

Annexe IV : Justification des articles exclus après lecture complète dans le diagramme de flux

- Agorastos : critère d'exclusion (w1)
- Zanoboni : critère d'exclusion (w40)
- Kita : non ECR (w23)
- Leung : non ECR (w25)
- Ordog : non ECR (30)
- Marchetti : Protocole d'une étude (w26)
- NCT02246439 (38), NCT02619201 (39), NCT00778011 (40) : pas de réponse de l'auteur
- NCT02028910 (41), NCT01870648 (42) : manque de données pour analyse
- NCT01870635 (43): paru après la date fixé dans le PROSPERO
- Marchetti (2017) : langue italienne (w28)

Annexe V : Outils d'évaluation des risques de biais

Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials

RANDOM SEQUENCE GENERATION Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	The investigators describe a random component in the sequence generation process such as: - Referring to a random number table; - Using a computer random number generator; - Coin tossing; - Shuffling cards or envelopes; - Throwing dice; - Drawing of lots; - Minimization*. *Minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	The investigators describe a non-random component in the sequence generation process. Usually, the description would involve some systematic, non-random approach, for example: - Sequence generated by odd or even date of birth; - Sequence generated by some rule based on date (or day) of admission; - Sequence generated by some rule based on hospital or clinic record number. Other non-random approaches happen much less frequently than the systematic approaches mentioned above and tend to be obvious. They usually involve judgement or some method of non-random categorization of participants, for example: - Allocation by judgement of the clinician; - Allocation by preference of the participant; - Allocation based on the results of a laboratory test or a series of tests; - Allocation by availability of the intervention.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'.

OTHER BIAS Bias due to problems not covered elsewhere in the table.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	The study appears to be free of other sources of bias.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	There is at least one important risk of bias. For example, the study: - Had a potential source of bias related to the specific study design used; or - Has been claimed to have been fraudulent; or - Had some other problem.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	There may be a risk of bias, but there is either: - Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; or - Insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias.
BLINDING OF PARTICIPANTS AND PERSONNEL Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: - No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; - Blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Any one of the following: - No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; - Blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: - Insufficient information to permit judgment of 'Low risk' or 'High risk'; - The study did not address this outcome.

	- For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; 'As-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomization; - Potentially inappropriate application of simple imputation.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: - Insufficient reporting of attrition/exclusions to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk' (e.g. number randomized not stated, no reasons for missing data provided); - The study did not address this outcome.

ALLOCATION CONCEALMENT Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Participants and investigators enrolling participants could not foresee assignment because one of the following, or an equivalent method, was used to conceal allocation: - Central allocation (including telephone, web-based and pharmacy-controlled randomization); - Sequentially numbered drug containers of identical appearance; - Sequentially numbered, opaque, sealed envelopes.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Participants or investigators enrolling participants could possibly foresee assignments and thus introduce selection bias, such as allocation based on: - Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); - Assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or non-opaque or not sequentially numbered); - Alternation or rotation; - Date of birth; - Case record number; - Any other explicitly unconcealed procedure.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. This is usually the case if the method of concealment is not described or not described in sufficient detail to allow a definite judgement – for example if the use of assignment envelopes is described, but it remains unclear whether envelopes were sequentially numbered, opaque and sealed.
SELECTIVE REPORTING Reporting bias due to selective outcome reporting.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Any of the following: - The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; - The study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon).
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Any one of the following: - Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; - One or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; - One or more reported primary outcomes were not pre-specified

	(unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); - One or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; - The study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Insufficient information to permit judgement of 'Low risk' or 'High risk'. It is likely that the majority of studies will fall into this category.

BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: - No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding; - Blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Any one of the following: - No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; - Blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding.
Criteria for the judgment of 'Unclear risk' of bias.	Any one of the following: - Insufficient information to permit judgment of 'Low risk' or 'High risk'; - The study did not address this outcome.

INCOMPLETE OUTCOME DATA Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.	
Criteria for a judgment of 'Low risk' of bias.	Any one of the following: - No missing outcome data; - Reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); - Missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; - For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; - For continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; - Missing data have been imputed using appropriate methods.
Criteria for the judgment of 'High risk' of bias.	Any one of the following: - Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; - For dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate;

Annexe VI : Justification de l'évaluation des risques de biais

[illegible]

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil national de l'ordre des médecins)

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.