

**Prévention et traitement des nausées
et vomissements induits par la
chimiothérapie ou la radiothérapie
chez l'adulte**

Mise à jour

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CEPO)

Octobre 2012

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique, à l'adresse suivante :
www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISBN 978-2-550-66242-6 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2012

La mise à jour du guide *Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte* a été préparée par le Comité des pharmaciens. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux.

La première version de ce guide a été publiée en mai 2009. La liste complète des personnes ayant initialement contribué à ce travail est présentée à l'Annexe I.

Rédaction

M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

Révision interne

Comité des pharmaciens

M^{me} Karine Almanric, présidente, pharmacienne, Hôpital Cité de la Santé (CSSS de Laval)

M^{me} Geneviève Béliveau, pharmacienne, Hôpital régional de Rimouski (CSSS de Rimouski-Neigette)

M^{me} Andrée Ducharme, pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M^{me} Annick Dufour, pharmacienne, Hôpital Charles-LeMoine

M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Sophie Fortier, pharmacienne, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

M^{me} Dominique Goulet, pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHU de Québec)

M^{me} Christine Hamel, pharmacienne, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins (CSSS La Pommeraie, jusqu'à la fin juillet 2012)

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

M^{me} Mélanie Masse, pharmacienne, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

M. Yves Rousseau, pharmacien, Hôpital Royal Victoria (CUSM, jusqu'à la fin juin 2012)

Révision externe

D^r Nathaniel Bouganim, oncologue médical, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

M^{me} Amélie Chartier, pharmacienne, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

M^{me} Anne Dionne, pharmacienne, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)

D^r Benoît Laliberté, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Martin Rouillard, chirurgien-oncologue, Hôtel-Dieu d'Arthabaska (CSSS d'Arthabaska-et-de-l'Érable)

D^{re} Louise Yelle, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

| | |
|-------------------|--|
| Exécutif : | <p>D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)</p> <p>D^{re} Isabelle Roy, vice-présidente jusqu'en août 2012, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)</p> <p>D^r Ghislain Cournoyer, vice-président depuis septembre 2012, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)</p> <p>M^{me} Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)</p> |
|-------------------|--|

| | |
|------------------|--|
| Membres : | <p>M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital Cité de la Santé de Laval (membre depuis septembre 2012)</p> <p>M. Gino Boily, Ph.D., méthodologiste, CEPO</p> <p>M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (membre depuis septembre 2012)</p> <p>M. Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste, CEPO</p> <p>M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (membre jusqu'en juin 2012)</p> <p>D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)</p> <p>M^{me} Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)</p> <p>M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital Général Juif (CUSM)</p> <p>D^{re} Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)</p> <p>D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ</p> <p>M. Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, CEPO</p> <p>M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM</p> <p>M^{me} Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)</p> <p>D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)</p> <p>D^r Gilles Pineau, directeur, Direction adjointe en oncologie, représentant de l'INESSS</p> <p>D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)</p> <p>D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-LeMoine</p> <p>D^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont</p> <p>M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's (membre jusqu'en juin 2012)</p> <p>D^r François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)</p> |
|------------------|--|

MISE EN CONTEXTE

Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), en collaboration avec le Comité des pharmaciens, a publié au mois de mai 2009 un guide de pratique clinique intitulé *Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte* [1]. Compte tenu des nouvelles preuves disponibles, il a été jugé nécessaire de mettre à jour le guide sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) ou par la radiothérapie (NVIR). Ce document est une mise à jour de la version publiée en 2009.

La période couverte s'est étendue jusqu'au mois d'août 2012 inclusivement. Les études cliniques retenues représentent les meilleures preuves disponibles. La documentation scientifique sur le sujet étant très abondante mais de qualité variable, seules les lignes directrices ont été consultées et les plus récentes d'entre elles ont servi d'assise à ce guide. Par conséquent, les recommandations émises par le CEPO à propos de la prévention et du traitement des NVIC ou des NVIR s'appuient essentiellement sur les lignes directrices émises par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2-5].

Les lignes directrices de l'ASCO sur la thérapie antiémétique en oncologie ont été mises à jour en 2011 et s'appuient sur la documentation scientifique disponible jusqu'en février 2009 [2]. Quant à celles publiées par la MASCC, elles sont issues d'un consensus de neuf organisations actives en oncologie, soit l'ASCO, la MASCC, le NCCN, Cancer Care Ontario (CCO), la Clinical Oncological Society of Australia (COSA), l'European Oncology Nursing Society (EONS), l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'Oncology Nursing Society (ONS) et la South African Society of Medical Oncology (SASMO). La documentation est révisée tous les six mois par ces groupes. La plus récente mise à jour publiée date de 2010; toutefois, une mise à jour de 2011 est disponible sur le site de la MASCC [3, 4]. Finalement, lorsque les lignes directrices de l'ASCO et de la MASCC apparaissaient incomplètes, celles du NCCN, émises en 2012, ont été consultées [5].

Le présent guide de pratique s'appuie donc sur des lignes directrices récentes, issues d'organismes internationaux crédibles et réputés, et porte sur la prévention et le traitement des NVIC ou des NVIR chez l'adulte à l'aide d'interventions pharmacologiques.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|----|
| Mise en contexte..... | 5 |
| 1. Introduction..... | 8 |
| 2. Physiopathologie des nausées et vomissements | 10 |
| 3. Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie..... | 12 |
| 3.1. Cinq types de NVIC..... | 12 |
| 3.1.1. NVIC aigus..... | 12 |
| 3.1.2. NVIC retardés | 12 |
| 3.1.3. NVIC anticipatoires..... | 13 |
| 3.1.4. NVIC non maîtrisés (<i>breakthrough</i>)..... | 13 |
| 3.1.5. NVIC réfractaires | 13 |
| 3.2. Facteurs de risque associés aux NVIC..... | 13 |
| 3.2.1. Facteurs liés au patient | 13 |
| 3.2.2. Facteurs liés à la chimiothérapie..... | 14 |
| 3.3. Médicaments utilisés en prévention et en traitement des NVIC..... | 17 |
| 3.3.1. Antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ de la sérotonine : granisétron (Kytril ^{MD}), dolasétron (Anzemet ^{MD}), ondansétron (Zofran ^{MD}) et palonosétron (Aloxi ^{MD}) | 17 |
| 3.3.2. Corticostéroïdes : dexaméthasone (Decadron ^{MD}) et méthylprednisolone (Solu-Medrol ^{MD}) .. | 19 |
| 3.3.3. Antagonistes des récepteurs NK-1 : aprépitant (Emend ^{MD}) et fosaprépitant (Emend IV ^{MD}) .. | 20 |
| 3.3.4. Antidopaminergiques..... | 22 |
| 3.3.5. Benzodiazépines : lorazépam (Ativan ^{MD}) et alprazolam (Xanax ^{MD})..... | 23 |
| 3.3.6. Cannabinoïdes : nabilone (Cesamet ^{MC}) | 24 |
| 3.3.7. Divers..... | 24 |
| 3.4. Synthèse des recommandations émises par le MASCC, l'ASCO et le NCCN | 26 |
| 3.5. Situations particulières..... | 27 |
| 3.5.1. Chimiothérapie à haute dose | 27 |
| 3.5.2. Chimiothérapie sur plusieurs jours | 27 |
| 3.5.3. NVIC non maîtrisés ou réfractaires | 28 |
| 3.5.4. Chimiothérapie orale..... | 28 |
| 4. Nausées et vomissements induits par la radiothérapie | 30 |
| 4.1. Facteurs de risque associés aux NVIR | 30 |
| 4.2. Prévention et traitement des NVIR | 30 |
| 4.3. Prophylaxie du traitement de radiothérapie combiné avec la chimiothérapie..... | 31 |
| 5. Conclusion | 32 |
| 6. Recommandations..... | 32 |
| 6.1. Principes de base et généralités..... | 32 |
| 6.2. Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) | 33 |

| | | |
|--------|---|----|
| 6.2.1. | Chimiothérapie avec potentiel hautement émétisant (incluant entre autres un traitement avec le cisplatine et la combinaison anthracycline et cyclophosphamide)..... | 33 |
| 6.2.2. | Chimiothérapie avec potentiel modérément émétisant | 33 |
| 6.2.3. | Chimiothérapie avec potentiel faiblement émétisant | 33 |
| 6.2.4. | Chimiothérapie avec potentiel très faiblement émétisant | 33 |
| 6.2.5. | Situations particulières..... | 33 |
| 6.2.6. | Synthèse des recommandations émises par le CEPO à propos des NVIC..... | 35 |
| 6.3. | Synthèse des recommandations émises par le CEPO à propos des NVIR..... | 36 |
| 7. | Références | 37 |
| ANNEXE | | 41 |

1. INTRODUCTION

Il est bien connu que plusieurs agents antinéoplasiques utilisés dans le traitement du cancer, de même que la radiothérapie, entraînent des nausées et des vomissements. L'objectif premier de la thérapie antiémétique demeure toutefois la prévention mais, selon la situation, elle peut également viser le traitement de ces symptômes. Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) demeurent l'un des effets indésirables les plus appréhendés par les patients atteints de cancer. Malgré les progrès importants réalisés avec l'utilisation des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, des corticostéroïdes et des antagonistes des récepteurs NK-1 dans la maîtrise des vomissements aigus et retardés, la prédiction et la prévention des nausées demeurent problématiques pour les patients et constituent donc un sujet de recherche très important (Tableau 1) [6, 7].

Tableau 1. Taux de succès dans la maîtrise des NVIC avec les antiémétiques actuels

| |
|--|
| Potentiel hautement émétisant avec cisplatine |
| <ul style="list-style-type: none"> – Vomissements aigus maîtrisés à 90 % – Vomissements retardés maîtrisés à 81 % |
| Potentiel modérément émétisant avec cyclophosphamide ± doxorubicine, épirubicine |
| <ul style="list-style-type: none"> – Vomissements aigus maîtrisés à 88 % – Vomissements retardés maîtrisés chez 81 % des patients – Vomissements retardés maîtrisés chez 20-30 % des patients avec échec lors de la prévention des NVIC immédiats (sans aprépitant) |
| Chimiothérapie à haute dose sur plusieurs jours |
| <ul style="list-style-type: none"> – Vomissements aigus et retardés maîtrisés à 20-30 % (sans inhibiteur NK-1) |

Adapté de Hesketh, 2003 [8] et Warr, 2005 [9].

Les NVIC peuvent entraîner des complications importantes qui, très souvent, auront un impact négatif sur la qualité de vie du patient (Tableau 2) [10]. Bien gérer ces effets indésirables et y intégrer l'ensemble des nouvelles pratiques dans la prévention des NVIC devient par conséquent essentiel.

Tableau 2. Complications associées aux NVIC

| |
|--|
| Physiques / psychologiques |
| <ul style="list-style-type: none"> – Anorexie ou malnutrition pouvant entraîner une diminution du poids – Faiblesse / léthargie pouvant entraîner une limitation dans les activités (sociales, physiques) – Déshydratation pouvant conduire à un déséquilibre électrolytique – Perte de moral et dépression – Diminution de la qualité de vie (perception négative de son traitement) – Nausées / vomissements par anticipation pouvant devenir un problème important – Mauvaise adhésion des schémas thérapeutiques et limitation de leurs effets bénéfiques – Retard pour les cycles futurs de chimiothérapie pouvant aller jusqu'au refus |
| Autres problèmes (plus rares, mais plus graves) |
| <ul style="list-style-type: none"> – Pneumonie d'aspiration – Cachexie secondaire à l'anorexie – Perforation de l'œsophage – Déchirures œsophagiennes (syndrome de Mallory-Weiss) – Fractures pathologiques |

Adapté du Conseil consultatif de pharmacologie, 1998 [10].

Le présent guide de pratique s'appuie sur les récentes lignes directrices et propose une mise à jour des recommandations concernant la prévention et le traitement des NVIC ou des nausées et vomissements induits par la radiothérapie (NVIR) chez l'adulte publiées en 2009 [1].

2. PHYSIOPATHOLOGIE DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

La physiopathologie des nausées et vomissements demeure complexe, mais les mécanismes neurochimiques en cause sont de mieux en mieux décrits [11]. La sensation de nausées et l'action de vomir représentent des réflexes que possède l'organisme pour se protéger contre les substances toxiques. Le processus émétique comporte trois phases distinctes, lesquelles sont généralement progressives. Ces phases sont les nausées, le haut-le-cœur et les vomissements (Tableau 3) [12].

Tableau 3. Description des trois phases du processus émétique

| |
|---|
| <p>Les nausées</p> <ul style="list-style-type: none"> – Étape subjective – Facteurs associés à la nausée : <ul style="list-style-type: none"> • changement de motilité gastrique • relâchement gastrique • rétropéristaltisme dans l'estomac • diminution de la sécrétion d'acide gastrique • augmentation de la salivation • pâleur • sueurs • tachycardie – Difficile à quantifier : travailler à l'aide d'échelles visuelles ou de pictogrammes – Réponse variable aux antiémétiques |
| <p>Le haut-le-cœur (<i>retching</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mouvements rythmiques du diaphragme et des muscles abdominaux sans expulsion du contenu gastrique (effort de vomir) – Objectivement quantifiable : nombre d'épisodes par période de 24 heures – Réponse variable aux antiémétiques |
| <p>Les vomissements (<i>emesis</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Expulsion forcée du contenu gastrique : contractions du diaphragme et des muscles de l'abdomen associées à l'ouverture du sphincter œsophagien inférieur – Objectivement quantifiable : nombre d'épisodes par période de 24 heures – Bonne maîtrise avec les antiémétiques |

Adapté de Hesketh, 2008 [12].

Plusieurs neurotransmetteurs du tractus gastro-intestinal et du système nerveux central semblent être impliqués dans la pathophysiologie des NVIC [12]. L'action de vomir résulte du déclenchement d'un réflexe coordonné par le centre du vomissement situé dans le système nerveux central, localisé dans la formation réticulée latérale de la moelle épinière [13]. Pour induire l'émèse, le centre du vomissement peut être stimulé par des influx nerveux afférents provenant de sources très variées incluant :

- l'appareil vestibulaire (récepteurs pour les neurotransmetteurs à l'acétylcholine et à l'histamine);
- la zone chimioréceptive réflexogène (*chemoreceptor trigger zone* [CTZ], récepteurs pour les neurotransmetteurs dont la dopamine, la sérotonine et la substance P);
- les fibres nerveuses afférentes du nerf vague qui touchent la partie haute du tractus gastro-intestinal (récepteurs pour les neurotransmetteurs à la sérotonine, neurotransmetteurs libérés par les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale);
- le cortex cérébral, dont le mécanisme d'action direct demeure toutefois plus ou moins clair.

La sérotonine semble être le neurotransmetteur jouant le rôle le plus important dans le processus des vomissements aigus. La substance P, par les récepteurs des neurokinines (NK-1), sera également impliquée dans l'apparition des nausées et vomissements aigus et retardés. Les récepteurs NK-1 sont présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal de même qu'au niveau du système nerveux central. L'activité de la substance P sur les récepteurs NK-1 au niveau du système nerveux central figure parmi les dernières étapes de la pathogenèse de la réponse émétique.

Les cannabinoïdes font partie d'une quatrième classe de neurotransmetteurs qui semblent impliqués dans la genèse des NVIC. Contrairement à la dopamine, à la sérotonine et à la substance P qui ont des effets émétisants, les cannabinoïdes endogènes agissent comme des antiémétiques [12]. Les récepteurs cannabinoïdes seraient situés à plusieurs endroits du système nerveux central (CTZ, système limbique, etc.) [14].

3. NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE (NVIC)

3.1. Cinq types de NVIC

Les NVIC sont classés en cinq catégories : aigus (ou immédiats), retardés (ou différés), anticipatoires, non maîtrisés (*breakthrough*) et réfractaires [15]. Les nausées sont caractérisées par leur sévérité, leur durée et leur fréquence. Elles peuvent se manifester sans être suivies de vomissements [7]. Les vomissements sont quantifiables et plus faciles à prédire et à traiter. Au contraire, les nausées sont de nature plus subjective, sont plus redoutées et répondent moins bien au traitement.

3.1.1. NVIC aigus

Les NVIC aigus se produisent entre 0 et 24 heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie, avec un paroxysme entre la 4^e et la 10^e heure. Sauf exception, le tout se dissipe entre 12 et 24 heures suivant l'apparition des symptômes. Le délai d'apparition des NVIC aigus varie en fonction de l'agent de chimiothérapie utilisé (Figure 1). Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition des nausées et vomissements aigus, soit la dose de chimiothérapie ainsi que l'environnement dans lequel la chimiothérapie est administrée. D'autres facteurs, associés directement au patient, peuvent aussi influencer ce type de NVIC, dont un traitement antiémétique non optimal.

Figure 1. Délai d'apparition des NVIC aigus ou immédiats

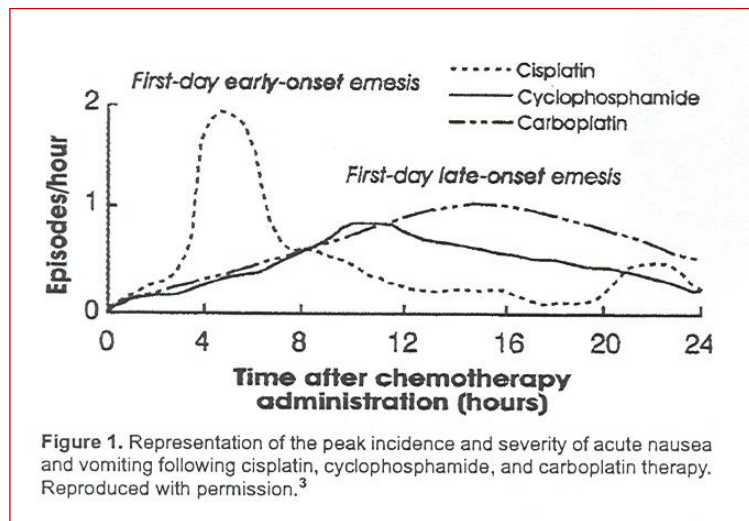


Figure reproduite avec la permission de *The Annals of Pharmacotherapy* [16].

3.1.2. NVIC retardés

Les NVIC retardés débutent 24 heures et plus après l'administration d'une chimiothérapie, avec un paroxysme dans les 48 à 72 heures. On croit que la pathogenèse de ce type de NVIC est différente de celle des NVIC aigus parce qu'elle ne met pas en cause les neurotransmetteurs de la sérotonine [10]. Les principaux facteurs de risque pour ce type de NVIC sont : la mauvaise maîtrise des nausées et des vomissements aigus, le sexe féminin et les doses élevées de cisplatine [17]. Ils sont fonction de la chimiothérapie utilisée [15]. Le cisplatine est le médicament occasionnant le plus de NVIC retardés. Ainsi, 60 % à 90 % des patients recevant le cisplatine souffriront de NVIC retardés pouvant durer jusqu'à sept jours [13, 15]. Des NVIC retardés peuvent aussi se produire avec le carboplatine, le cyclophosphamide et

la doxorubicine, principalement si la maîtrise des nausées et vomissements aigus est inadéquate [15].

3.1.3. NVIC anticipatoires

Les NVIC anticipatoires précèdent l'administration de la thérapie antinéoplasique et sont provoqués par différents stimuli sensoriels ainsi que par l'anxiété et l'appréhension du patient face au traitement. Ces NVIC peuvent se manifester chez 18 % à 57 % des patients [15]. Les nausées d'anticipation sont plus fréquentes que les vomissements. Dans la majorité des cas, ils se produisent chez les patients ayant eu une maîtrise inadéquate des NVIC aigus ou retardés lors des traitements précédents [18]. Les patients les plus à risque sont ceux âgés de moins de 50 ans, ceux ayant un antécédent de mal des transports ou d'anxiété et ceux prenant d'autres médicaments émétisants (par exemple, les narcotiques). Ce type de NVIC semble plus difficile à traiter.

3.1.4. NVIC non maîtrisés (*breakthrough*)

Les NVIC non maîtrisés se produisent malgré une prophylaxie antiémétique efficace et ils nécessitent l'administration d'un antiémétique de secours. Si ces NVIC se produisent pendant la prophylaxie, il faudra alors modifier la thérapie antiémétique. Si les NVIC apparaissent après la fin de la thérapie antiémétique, la prophylaxie devra alors être prolongée [15].

3.1.5. NVIC réfractaires

Les NVIC réfractaires surviennent après un ou quelques cycles de chimiothérapie malgré l'utilisation d'une prophylaxie antiémétique adéquate et d'une thérapie de secours. Dans ce cas, le patient ne répond plus aux thérapies antiémétiques conventionnelles.

3.2. Facteurs de risque associés aux NVIC

L'incidence des NVIC dépend de plusieurs variables. Les facteurs de risque responsables de NVIC sont divisés en deux classes : les facteurs liés au patient et ceux liés à la chimiothérapie.

3.2.1. Facteurs liés au patient

Toute personne recevant un traitement de chimiothérapie possède une sensibilité individuelle aux NVIC, mais il existe certaines variables communes pouvant affecter la maîtrise de ces NVIC. Il est toutefois important de noter que le choix optimal des antiémétiques sera peu influencé par ces variables [13]. Ces facteurs sont :

- le traitement de chimiothérapie antérieur, mais surtout la qualité de la maîtrise antiémétique antérieure. Un patient ayant vécu des expériences désagréables associées à des NVIC sera plus susceptible de présenter les mêmes manifestations lors d'un prochain traitement;
- les antécédents de dépression;
- l'anxiété;
- le sexe féminin;
- l'âge inférieur à 50 ans;
- la susceptibilité au mal des transports;
- la présence de nausées et vomissements durant la grossesse ou après une anesthésie;
- les troubles vestibulaires [7];
- la prise concomitante de certains médicaments (Tableau 4).

Il existe aussi d'autres facteurs liés au patient qui peuvent influencer la survenue et la maîtrise des NVIC (Tableau 4) [5]. Sachant que les causes possibles de nausées et vomissements ne se limitent pas uniquement aux traitements antinéoplasiques, il est alors important de les minimiser.

Par ailleurs, la présence d'antécédents de consommation chronique d'alcool (> 100 g/jour, soit environ 1 litre de vin) constitue un facteur de protection contre les NVIC [7, 13].

Tableau 4. Facteurs pouvant occasionner de l'émèse, à l'exclusion de la chimiothérapie

| | |
|-------------------------------------|--|
| Médicaments | Troubles gastro-intestinaux |
| Analgésiques opiacés | Carcinome gastrique ou pancréatique |
| Antibiotiques | Constipation |
| Anticholinergiques | Gastro-entérite |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens | Gastroparésie |
| Digoxine | Obstruction intestinale |
| Éthanol | Stase gastrique |
| Théophylline | Syndrome du côlon irritable |
| | Ulcère peptique |
| Désordres électrolytiques | Divers |
| Alcalose métabolique | Atteinte vestibulaire |
| Hypercalcémie | Douleur chronique ou sévère |
| Hyperglycémie | Facteurs psychologiques |
| Hypochlorémie | Hépatite virale |
| Hyponatrémie | Hypertension intracrânienne |
| Urémie | Hypotension |
| Déséquilibres endocriniens | Hypoxie |
| Acidocétose diabétique | Métastases méningées, cérébrales ou hépatiques |
| Hyperparathyroïdisme | Migraine |
| Hypothyroïdie | Radiothérapie |
| Insuffisance surrénalienne | Statut postopératoire |

Adapté du NCCN [5].

3.2.2. Facteurs liés à la chimiothérapie

Le potentiel émétisant de l'antineoplasique est le facteur de risque le plus important qui guide le professionnel dans le choix des antiémétiques lors de l'administration d'une chimiothérapie. Le pouvoir émétisant des antinéoplasiques correspond à la facilité avec laquelle ces substances provoqueraient des vomissements chez les personnes n'ayant reçu aucun agent antiémétique ou ayant reçu une prophylaxie inefficace [10]. Au fil des ans, plusieurs classifications ont été utilisées afin de départager les agents de chimiothérapie en fonction de leur potentiel émétisant. En 1997, Hesketh *et al.* ont proposé une classification en cinq niveaux, de même qu'un algorithme permettant d'additionner le potentiel émétisant d'une association d'antineoplasiques [19]. En 2005, cette classification a été revue et simplifiée par Grunberg *et al.* [20]. Cette dernière classification comporte quatre niveaux, soit :

- Potentiel hautement émétisant : > 90 % (niveau 5);
- Potentiel modérément émétisant : 30-90 % (niveaux 3-4);
- Potentiel faiblement émétisant : 10-30 % (niveau 2);
- Potentiel très faiblement émétisant : < 10 % (niveau 1).

Les différentes lignes directrices internationales utilisent actuellement la classification de Grunberg *et al.* (tableaux 5 et 6). En présence d'une association d'agents antinéoplasiques, c'est celui possédant le potentiel émétisant le plus élevé qui détermine le niveau de l'association. De plus, le pouvoir émétisant peut varier selon la dose de l'agent de chimiothérapie utilisé, la voie d'administration (intraveineuse ou orale), le nombre de jours de chimiothérapie, la vitesse d'administration (intraveineuse rapide ou perfusion continue) et la présence d'un traitement de radiothérapie concomitant. Il faut cependant se rappeler que ces classifications reposent uniquement sur l'évaluation du potentiel émétisant et non pas sur la capacité de ces agents à induire des nausées [7].

La combinaison d'anthracyclines et de cyclophosphamide était anciennement considérée comme modérément émétisante. Lors de la récente mise à jour des lignes directrices de l'ASCO, cette combinaison a été reclassée dans le groupe des médicaments hautement émétisants [2].

Tableau 5. Risque émettant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par voie intraveineuse

| Hautement émettant (> 90 %) | Modérément émettant (30-90 %) |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Anthracycline + cyclophosphamide** - Amsacrine ($\leq 300 \text{ mg/m}^2$) - Carmustine ($> 250 \text{ mg/m}^2$) - Cisplatine* - Cyclophosphamide ($> 1,5 \text{ g/m}^2$)* - Dacarbazine (DTIC) - Dactinomycine - Ifosfamide ($\geq 10 \text{ g/m}^2$) - Melphalan - Méthotrexate ($\geq 1 \text{ g/m}^2$) - Streptozocine | <ul style="list-style-type: none"> - Amifostine ($> 300 \text{ mg/m}^2$) - Arsenic trioxide - Azacytidine - Bendamustine - Busulfan - Carboplatine* - Carmustine ($\leq 250 \text{ mg/m}^2$) - Clofarabine - Cyclophosphamide ($\leq 1,5 \text{ g/m}^2$)* - Cytarabine ($> 200 \text{ mg/m}^2$) - Daunorubicine - Doxorubicine* - Épirubicine* - Eribuline - Idarubicine - Ifosfamide ($< 10 \text{ g/m}^2$) - Interféron alpha ($\geq 10 \text{ MU/m}^2$) - Irinotécan - Méthotrexate ($\geq 250 \text{ mg/m}^2$ et $< 1 \text{ g/m}^2$) - Oxaliplatine |
| Faiblement émettant (10-30 %) | Très faiblement émettant (< 10 %) |
| <ul style="list-style-type: none"> - Amifostine ($\leq 300 \text{ mg/m}^2$) - Bortézomib - Cabazitaxel - Cytarabine (> 100 et $\leq 200 \text{ mg/m}^2$) - Docétaxel - Doxorubicine HCL liposomale - Étoposide - 5-Fluorouracile - Gemcitabine - Ibritumomab - Ixabepilone - Méthotrexate ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$ et $< 250 \text{ g/m}^2$) - Mitomycine - Mitoxantrone - Nab-paclitaxel - Paclitaxel - Pemetrexed - Raltitrexed - Temsirolimus - Tenisposide - Thiotepa - Topotécan - Tositumomab - Trastuzumab | <ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab - Bevacizumab - Bléomycine - Cetuximab - Cladribine (2CDA) - Cytarabine ($< 100 \text{ mg/m}^2$) - Decitabine - Dexrazoxane - Fludarabine - Interféron alpha ($\leq 5 \text{ MU/m}^2$) - Interleukine-2 - Ipilimumab - L-asparaginase - Méthotrexate ($< 50 \text{ mg/m}^2$) - Panitumumab - Rituximab - Temsirolimus - Vinblastine - Vincristine - Vinorelbine |

Adapté de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN [2-5]. * Agents connus pour causer des nausées retardées. ** Recommandation de l'ASCO 2012, sur la base d'études effectuées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Tableau 6. Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par voie orale

| Hautement émétisant (> 90 %) | Modérément émétisant (30-90 %) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Procarbazine | <ul style="list-style-type: none"> - Busulfan (≥ 4 mg/jour) - Cyclophosphamide (≥ 100 mg/m²/jour) - Estramustine - Imatinib - Lomustine (un seul jour) - Témzolomide - Vemurafenib (monographie) |
| Faiblement émétisant (10-30 %) | Très faiblement émétisant (< 10 %) |
| <ul style="list-style-type: none"> - Axitinib - Busulfan (< 4 mg/jour) - Capécitabine - Crizotinib (monographie) - Cyclophosphamide (< 100 mg/m²/jour) - Etoposide - Everolimus - Fludarabine - Lapatinib - Lenalidomide - Nilotinib - Sunitinib | <ul style="list-style-type: none"> - Chlorambucil - Erlotinib - Dasatinib - Gefitinib - Hydroxyurée - Melphalan - Mercaptopurine - Méthotrexate - Pazopanib - Sorafenib - Thalidomide - Thioguanine |

Adapté de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN [2-5].

3.3. Médicaments utilisés en prévention et en traitement des NVIC

3.3.1. Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine : granisétron (Kytril^{MD}), dolasétron (Anzemet^{MD}), ondansétron (Zofran^{MD}) et palonosétron (Aloxi^{MD})

La classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, ou « sétrons », a révolutionné la prévention des NVIC dans les années 90. Le granisétron, le dolasétron, l'ondansétron et le palonosétron sont parmi les médicaments les plus utilisés pour la prévention et le traitement des NVIC. La forme intraveineuse du dolasétron a été retirée du marché canadien en avril 2011; la présentation orale du dolasétron est toujours disponible.

Ces agents réduisent l'apparition ou l'intensité des nausées et vomissements en empêchant la sérotonine, libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse gastro-intestinale, de provoquer la transmission d'influx afférents au système nerveux central par les nerfs sympathiques spinaux et le nerf vague. Ils bloquent ainsi la stimulation de la zone chimioréceptrice réflexogène et d'autres structures du système nerveux central par la sérotonine [10].

Bien que les sétrons de première génération (granisétron, dolasétron et ondansétron) présentent des différences quant à leur affinité pour les récepteurs 5-HT₃, leur profil pharmacocinétique et leur structure chimique, ils sont considérés équivalents du point de vue de l'efficacité clinique et de la toxicité lorsqu'ils sont utilisés aux doses recommandées (Tableau 7). Au fil des ans, plusieurs études ont été faites afin de comparer ces agents entre eux. Aucune différence significative d'efficacité ou de toxicité n'a été observée lorsque des agents intraveineux ont été directement comparés [2-5]. De plus, tous les agents de cette classe offrent une bonne biodisponibilité et leur efficacité par voie orale est équivalente à celle des formulations intraveineuses aux doses recommandées [17].

Tableau 7. Doses recommandées pour les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine

| Antagonistes de récepteurs 5-HT ₃ de la sérotonine | Voie intraveineuse (avant la chimiothérapie) | Voie orale (dose dans les premières 24 heures) |
|---|--|--|
| Granisétron | 1 mg ou 0,01 mg/kg | 2 mg |
| Ondansétron | 8-12 mg ou 0,15 mg/kg (maximum de 16 mg) | 16-24 mg |
| Dolasétron | Retiré du marché | 100 mg |
| Palonosétron | 0,25 mg | 0,5 mg |

Adapté de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN [2-5].

Le palonosétron, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine de deuxième génération, est maintenant disponible au Canada sous formes orale et intraveineuse. Il possède une affinité 30 fois plus grande pour les récepteurs 5-HT₃ et une demi-vie de 40 heures, soit 4 à 5 fois plus longue que les sétrons de première génération. La liaison du palonosétron avec le récepteur est compétitive et allostérique, rendant plus difficile la dissociation du récepteur par les molécules de sérotonine. Ceci lui confère une activité plus importante que les sétrons de première génération quant au contrôle des nausées et vomissements retardés, particulièrement de 24 à 120 heures après la chimiothérapie hautement ou modérément émétisante à la suite de l'administration d'une dose unique de palonosétron en pré-chimiothérapie [2, 21]. Deux méta-analyses ont d'ailleurs démontré que le palonosétron induisait un meilleur contrôle des nausées et vomissements aigus et retardés avec les chimiothérapies hautement et modérément émétisantes [22, 23].

En raison de leur efficacité et de leur bon profil d'effets indésirables, les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine sont utilisés comme prophylaxie antiémétique standard pour les agents de chimiothérapie hautement ou modérément émétisants [2-5]. L'utilité de ces agents au-delà de 24 heures après une chimiothérapie pour prévenir les nausées et vomissements retardés n'a pas été démontrée [24]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'excrétion urinaire du métabolite de la sérotonine, le 5-HIAA, atteint un pic 6 heures après l'administration du cisplatine puis diminue de façon constante jusqu'au niveau de départ à l'intérieur de 24 heures. Cela démontrerait que les NVIC retardés ne sont pas associés à la sérotonine, mais plutôt à d'autres neurotransmetteurs, dont la substance P [25].

L'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine au jour 1 est essentielle, même si l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs NK-1 (aprépitant [Emend^{MD}] ou fosaprépitant [Emend IV^{MD}]) est prévue (voir la section 3.3.3) [2].

Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine sont généralement bien tolérés. Parmi les effets indésirables signalés, on retrouve les céphalées, la constipation ou la diarrhée, la fatigue ainsi que l'élévation transitoire des aminotransférases hépatiques. Des effets cardiaques, tels que la prolongation des intervalles QT, ont également été rapportés. Même si ces effets indésirables ont été associés à la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine en général, plus d'effets cardiaques ont été notés avec l'utilisation du dolasétron. C'est pour cette raison que la forme intraveineuse de celui-ci a été retirée du marché canadien en 2011 [10, 26]. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a émis un avis en juin 2012 concernant les risques de prolongation de l'intervalle QT avec la forme intraveineuse de l'ondansétron. La dose intraveineuse maximale maintenant recommandée est de 16 mg par dose .

Finalement, une synergie d'action pour la prévention des NVIC aigus est obtenue lorsqu'un corticostéroïde est ajouté concomitamment au traitement avec les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de

la sérotonine de première génération [12]. D'après certaines études, le palonosétron avec une seule dose de dexaméthasone pré-chimiothérapie est aussi efficace que le palonosétron et la dexaméthasone pré-chimiothérapie suivie de dexaméthasone post-chimiothérapie. Ceci permettrait de réduire la dose totale de dexaméthasone des protocoles antinauséux, ce qui peut être avantageux pour des patients avec des contre-indications ou des intolérances aux corticostéroïdes [28, 29].

3.3.2. Corticostéroïdes : dexaméthasone (Decadron^{MD}) et méthylprednisolone (Solu-Medrol^{MD})

Bien que les corticostéroïdes ne soient pas approuvés comme agents antiémétiques, ils jouent un rôle majeur dans la prévention des NVIC aigus et retardés. Ils sont efficaces en agents simples comme prophylaxie antiémétique standard pour les agents de chimiothérapie avec un potentiel émétisant faible, mais ont un impact plus important lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine [12]. En ce sens, la dexaméthasone fait partie intégrante de presque tous les protocoles antinauséux [13].

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes n'est pas encore complètement élucidé. Les corticostéroïdes comme la dexaméthasone et la méthylprednisolone supprimeraient les NVIC en limitant l'inflammation et la production de prostaglandines dans le système nerveux central [10]. La dexaméthasone a été étudiée plus fréquemment que la méthylprednisolone [2, 5]. Plusieurs études ont été menées pour déterminer les doses optimales de ces deux agents pour la prévention des NVIC [12]. Les doses recommandées de ces deux agents sont présentées au Tableau 8.

Tableau 8. Doses recommandées pour les corticostéroïdes

| Corticostéroïdes | Voie intraveineuse ou orale (avant la chimiothérapie) | Voie orale post-chimiothérapie (dose quotidienne) |
|--------------------|--|--|
| Dexaméthasone | 8-20 mg | 8-16 mg |
| Méthylprednisolone | 40-125 mg | Non utilisée |

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible concernant les doses optimales à utiliser pour la prévention des nausées retardées [12]. De plus, on note des divergences dans les différentes lignes directrices quant aux schémas posologiques et à la durée de traitement avec la dexaméthasone en période post-chimiothérapie. Les doses équivalentes des corticostéroïdes utilisés en chimiothérapie sont présentées au Tableau 9.

Tableau 9. Doses équivalentes des corticostéroïdes utilisés en chimiothérapie

| Corticostéroïdes | Dose équivalente |
|--|------------------|
| Dexaméthasone, voie intraveineuse ou orale | 0,75 |
| Méthylprednisolone, voie intraveineuse | 4 |
| Prednisone, voie orale | 5 |
| Hydrocortisone (Cortef ^{MD}), voie orale | 20 |

Adapté de Chrousos, 2012 [30].

Les corticostéroïdes administrés en dose unique ou lors d'un traitement de courte durée ont un profil de toxicité différent de celui observé lors de l'administration à long terme. Les effets indésirables observés peuvent inclure l'euphorie, l'anxiété ou l'insomnie (45 %), les symptômes gastro-intestinaux (27 %), l'agitation (25 %), l'augmentation de l'appétit (18 %), un gain de poids (17 %), l'acné (15 %), la dépression (7 %) et l'hyperglycémie. L'hyperglycémie causée par les corticostéroïdes peut être parfois sévère. Il faut donc être vigilant chez les patients à risque [7].

Lorsqu'il y a déjà présence d'un corticostéroïde dans le traitement de chimiothérapie, il est préférable d'évaluer la pertinence d'ajouter ou d'ajuster la dose de dexaméthasone dans la thérapie antiémétique. Par exemple, si le patient reçoit un protocole contenant de la prednisone (P) comme un CVP (COP), un CHOP ou un ESHAP, on pourrait diminuer la dose de dexaméthasone avant le traitement antinéoplasique et ne pas utiliser cet agent par voie orale en période post-chimiothérapie [2, 12].

Finalement, afin de tenir compte de l'interaction médicamenteuse, la dose orale de dexaméthasone et de méthylprednisolone doit être diminuée d'environ 50 % lorsque cet agent est combiné à un antagoniste NK-1.

3.3.3. Antagonistes des récepteurs NK-1 : aprépitant (Emend^{MD}) et fosaprépitant (Emend IV^{MD})

La substance P, une tachykinine qui agit par stimulation des récepteurs NK-1, semble impliquée dans la genèse des NVIC retardés. Les récepteurs NK-1 sont présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal, de même que dans le noyau du tractus solitaire de la formation réticulée latérale du bulbe rachidien. L'activité de la substance P sur les récepteurs NK-1 du système nerveux central figure parmi les dernières étapes de la pathogenèse de la réponse émétique.

L'aprépitant a été le premier agent d'une nouvelle classe d'antiémétiques commercialisé au Canada. C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs NK-1 de la neurokinine du cerveau.

Le fosaprépitant (fosaprépitant diméglumine), administré par voie intraveineuse, est rapidement transformé en aprépitant. Une étude a démontré que l'effet de l'utilisation du fosaprépitant à raison de 150 mg par voie intraveineuse avant la chimiothérapie n'est pas inférieur à celui du traitement oral standard de 3 jours avec l'aprépitant lors de chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine [34].

En association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, l'aprépitant prévient les NVIC aigus et retardés induits par une chimiothérapie à base de cisplatine à haute dose avec un potentiel hautement émétisant ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$) [8]. L'efficacité de l'aprépitant pour la maîtrise des NVIC lors d'une chimiothérapie alors considérée modérément émétisante comportant une anthracycline et de la cyclophosphamide a aussi été démontrée chez des femmes traitées pour un cancer du sein [9]. L'ajout de l'aprépitant à la prémédication composée de dexaméthasone et d'ondansétron annule l'effet pronostique négatif attribué au sexe féminin lors de NVIC [7] et serait aussi efficace chez les hommes que chez les femmes [35]. Une autre étude a également démontré l'utilité de l'aprépitant lors d'une chimiothérapie à base de melphalan à haute dose [36].

L'aprépitant est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 et, à un moindre degré, par CYP1A2 et CYP2C19. Il est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4 de même qu'un inducteur du CYP2C9. Il y a donc un potentiel d'interactions médicamenteuses significatives (Tableau 10) [11, 37]. On doit être prudent lors de l'administration concomitante de l'aprépitant avec des antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A4 tels que l'étoposide, l'irinotécan, la vinorelbine, le docétaxel et le paclitaxel. Par ailleurs, une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration concomitante de docétaxel et d'aprépitant a permis d'observer des résultats similaires

avec ou sans l'aprépitant [37, 38]. Ceci semble indiquer que l'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant est limitée et pourrait ne pas avoir d'impact sur les toxicités associées à la chimiothérapie.

Tableau 10. Interactions médicamenteuses significatives avec l'aprépitant (Emend^{MC})

| Médicaments | Effets | Recommandations |
|--|---|--|
| Corticostéroïdes | Méthylprednisolone (MET) ↑ de l'AUC de MET p.o. de 2,5 fois ↑ de l'AUC de MET i.v. de 1,3 fois | ↓ la dose p.o. de 50 % ↓ la dose i.v. de 25 % |
| | Dexaméthasone ↑ de l'AUC et $t_{1/2}$ de la dexaméthasone | ↓ la dose p.o. de 50 % et considérer une ↓ pour la dose i.v. |
| Ketoconazole | Aprépitant ↑ de l'AUC de 5 fois et $t_{1/2}$ de 3 fois de l'aprépitant | Utiliser concomitamment avec précaution (effets similaires possibles avec les autres « azoles ») |
| Contraceptifs oraux | ↓ de l'AUC de 40 % du contraceptif lorsque l'aprépitant est administré aux 2 semaines | Recommander une méthode de contraception alternative |
| Paroxetine | ↓ de l'AUC des 2 médicaments de 25 % | Surveiller pour l'efficacité |
| Phénytoïne | Possibilité d'induction des métabolismes des 2 médicaments | Surveiller la concentration sérique du phénytoïne et l'efficacité de l'aprépitant |
| Rifampin | Aprépitant ↓ de l'AUC de 11 fois et $t_{1/2}$ de 3 fois de l'aprépitant | Éviter l'usage concomitant |
| Millepertuis (St. John's Worth) | Possibilité de ↓ la Cp de l'aprépitant | Éviter l'usage concomitant |
| Tolbutamide | ↓ de la Cp du tolbutamide | Surveiller l'efficacité du tolbutamide |
| Warfarine | ↓ cliniquement significative du RIN | Surveiller le RIN plus étroitement et plus particulièrement 7-10 jours après chaque cycle comportant de l'aprépitant |

Adapté de Dando, 2004 [11] et Massaro, 2005 [37]. **AUC** : area under the curve; **Cp** : concentration plasmatique; **i.v.** : intraveineux; **p.o.** : per os; **RIN** : ratio international normalisé; $t_{1/2}$: temps de demi-vie.

Aucun ajustement de la dose de chimiothérapie n'est suggéré lorsqu'on utilise l'aprépitant ou le fosaprépitant [2, 37]. Il est toutefois important de souligner que, lors de l'administration concomitante de dexaméthasone par voie orale avec un antagoniste NK-1, les doses pré-chimiothérapie et post-chimiothérapie doivent être réduites lorsqu'on utilise ce corticostéroïde pour son activité antiémétisante. Il est à noter que la dose de dexaméthasone après chimiothérapie diffère selon l'antagoniste NK-1 choisi (Tableau 13). Bien qu'une interaction médicamenteuse entre les antagonistes NK-1 et les corticostéroïdes administrés par voie orale soit démontrée, il n'existe, à notre connaissance, aucune donnée clinique démontrant une efficacité antinéoplasique similaire entre un régime de chimiothérapie avec une dose diminuée ou non de corticostéroïde. Dans ce contexte, il n'est actuellement pas recommandé d'ajuster la dose de corticostéroïde lorsqu'il fait partie intégrante du protocole de chimiothérapie [39].

L'aprépitant s'administre par voie orale, à raison de 125 mg au jour 1 et de 80 mg aux jours 2 et 3. Sa biodisponibilité d'environ 65 % n'est pas affectée par la nourriture. Les taux sériques atteignent un maximum environ quatre heures après son administration. Il est lié à 95 % aux protéines plasmatiques et

traverse le placenta ainsi que la barrière hémato-encéphalique. Cette molécule est principalement métabolisée par le foie. Cependant, les patients avec une atteinte légère à modérée de leur fonction hépatique ne nécessitent pas d'ajustement de dose. La prudence est toutefois de mise pour les patients avec une atteinte sévère, puisque peu de données sont disponibles dans ce contexte. Le fosaprépitan s'administre en une dose de 150 mg par voie intraveineuse au jour 1 seulement.

L'aprépitan et le fosaprépitan sont généralement bien tolérés. La fatigue est l'effet indésirable le plus souvent rapporté. Parmi les autres effets indésirables mentionnés, notons l'anorexie, le pyrosis, la constipation, la diarrhée, la nausée et le hoquet. De plus, il a été rapporté que le fosaprépitan peut causer des réactions au site d'injection comme de la rougeur, de l'induration, de la douleur et des risques de thrombophlébite.

3.3.4. Antidopaminergiques

3.3.4.1 Benzamides : métoclopramide (Maxeran^{MD}, Reglan^{MD})

Le métoclopramide est le seul représentant de la classe des benzamides actuellement commercialisé au Canada et a longtemps été le « médicament étalon » pour la prévention des NVIC [10].

Son pouvoir antiémétique est relié à sa capacité d'agir comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques centraux. De plus, il stimule la motilité gastro-intestinale, éliminant l'inconfort des patients présentant un retard de vidange gastrique. À doses plus élevées, le métoclopramide agit comme un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, mais son efficacité antiémétique est moindre que celle de cette classe d'agents spécifique à ce récepteur [10].

Les faibles doses orales sont efficaces pour la prévention des NVIC aigus causés par les agents de chimiothérapie faiblement émétisants. Antérieurement, l'utilisation du métoclopramide était suggérée pour la prévention des NVIC retardés. Maintenant, le métoclopramide intraveineux à haute dose peut être utilisé en présence de nausées et vomissements aigus malgré la thérapie traditionnelle ou dans le traitement des nausées et vomissements réfractaires [40].

Le métoclopramide est disponible sous forme orale et parentérale. Les doses utilisées varient de 10 à 40 mg *per os* toutes les 4 à 6 heures à 1 à 2 mg/kg intraveineux toutes les 3 à 4 heures [2, 5]. La dose doit toutefois être ajustée à la baisse en cas d'insuffisance rénale.

Les effets indésirables observés incluent une légère sédation, la diarrhée, l'œdème, l'hypertension secondaire à une rétention sodique et l'impuissance réversible causée par une augmentation de la concentration de prolactine. Les réactions dystoniques aiguës, dites réactions extrapyramidales, apparaissent plus souvent à doses élevées et sont aussi dépendantes de l'âge, l'incidence étant de 27 % chez les patients de 15 à 30 ans comparativement à 1,8 % chez les patients âgés de 30 à 72 ans [41, 42]. La thérapie à haute dose avec le métoclopramide (dose quotidienne supérieure à 60-80 mg/jour ou dose unique supérieure à 0,5 mg/kg) nécessite l'utilisation concomitante de diphenhydramine ou de lorazépam afin de prévenir ces symptômes extrapyramidaux.

3.3.4.2 Phénothiazines : prochlorpérazine (Stemetil^{MD})

La prochlorpérazine est la molécule la plus utilisée de la classe des phénothiazines. Elle exerce son activité antiémétique en bloquant les récepteurs dopaminergiques centraux. Elle a aussi une action anticholinergique. La prochlorpérazine est offerte sous formes orale, parentérale et rectale. La dose utilisée est de 10 mg toutes les 4 à 6 heures. Des doses supérieures à 40 mg par période de 24 heures doivent être utilisées uniquement pour les cas résistants.

Utilisée seule, elle est efficace contre les NVIC aigus lorsqu'on administre des agents de chimiothérapie à potentiel faiblement émétisant [10]. L'utilité de la prochlorpérazine est toutefois limitée par les effets indésirables qu'elle provoque : réactions extrapyramidales (akathisie, dystonie), hypotension orthostatique et sédation.

3.3.4.3 Butyrophénones et analogues : halopéridol (Haldol^{MD}) et dompéridone (Motilium^{MD})

Les butyrophénones possèdent une activité antidopaminergique centrale (récepteur D2). Le mécanisme d'action et l'activité de l'halopéridol et de la dompéridone sont similaires à ceux des phénothiazines. L'halopéridol bloque la dopamine dans la zone chimioréceptrice réflexogène, tandis que la dompéridone agit dans la zone périphérique.

L'halopéridol a une activité antiémétique due à son action antidopaminergique, mais son efficacité est comparable à celle des phénothiazines. À petites doses, il peut être utilisé chez les patients présentant des NVIC réfractaires à la thérapie traditionnelle. Il peut aussi être utilisé en cas d'échec au métoclopramide ou à la prochlorpérazine. Par contre, l'association des différentes classes d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques n'est pas recommandée en raison de leurs profils similaires d'effets indésirables.

Les doses recommandées d'halopéridol sont de 1 à 2 mg *per os* toutes les 4 à 6 heures [43].

Les effets indésirables observés incluent la sédation, les réactions dystoniques aiguës, l'akathisie et l'hypotension orthostatique. Une prophylaxie de routine avec la diphenhydramine ou le lorazépam n'est pas nécessaire afin de prévenir les effets extrapyramidaux. L'halopéridol crée généralement moins de sédation que les autres antidopaminergiques.

La dompéridone a une structure chimique apparentée à celle des butyrophénones. Il s'agit d'un agent oral qui agit en stimulant la vidange gastrique et en modifiant la stimulation de la zone réflexogène des chimiorécepteurs [10]. La dompéridone peut servir d'option alternative au métoclopramide, car elle est associée à une incidence moins élevée de réactions extrapyramidales.

Si l'utilisation de la dompéridone est introduite dans le traitement des NVIC, l'administration sur une base régulière devrait être privilégiée plutôt que l'administration au besoin. La dose quotidienne recommandée est de 10 mg *per os* trois fois par jour. La dompéridone doit être utilisée à la plus faible dose possible. Le risque d'arythmie ventriculaire grave ou de mort cardiaque subite peut être plus élevé à des doses supérieures à 30 mg/jour et chez les patients de plus de 60 ans [44].

La dompéridone cause peu de réactions extrapyramidales en raison de sa faible pénétration dans le système nerveux central.

3.3.5. Benzodiazépines : lorazépam (Ativan^{MD}) et alprazolam (Xanax^{MD})

Les benzodiazépines agissent dans le cortex cérébral. Bien qu'elles possèdent une faible activité antiémétique, elles sont utilisées parce qu'elles diminuent efficacement l'appréhension du patient face au traitement et augmentent son bien-être par leurs effets anxiolytiques et amnésiques. Elles peuvent être ajoutées aux différents protocoles antiémétiques, et c'est généralement le lorazépam qui est utilisé [10].

Les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'utilisation du lorazépam sont ceux qui sont les plus prédisposés aux nausées et vomissements anticipatoires. Le lorazépam peut aussi être utilisé en combinaison avec les autres antiémétiques lors de NVIC réfractaires aux traitements de première ligne. De plus, il diminue les réactions d'agitation et d'akathisie rencontrées chez certains patients recevant des

antagonistes des récepteurs dopaminergiques.

Le lorazépam est offert sous formes orale, sublinguale et parentérale. Les doses utilisées sont de 0,5 à 2 mg, *per os* ou sublinguales, administrées avant la chimiothérapie. L'efficacité des comprimés oraux de lorazépam administrés par voie sublinguale serait comparable à celle obtenue avec les comprimés sublinguaux, quoique son début d'action soit moins rapide [45].

Les effets indésirables observés incluent l'amnésie, qui peut durer jusqu'à huit heures, la sédation, l'hypotension, les désordres de perception (par exemple, des hallucinations), l'incontinence urinaire, la désinhibition et les incoordinations motrices.

D'autres benzodiazépines ont aussi fait l'objet d'études, mais leur rôle dans le traitement des NVIC reste à préciser. C'est notamment le cas de l'alprazolam, qui peut être utilisé selon le schéma suivant : 0,5 mg administré le soir précédant la chimiothérapie, quinze minutes avant le début de la chimiothérapie, puis deux fois par jour, pendant cinq jours, après la chimiothérapie [46].

3.3.6. Cannabinoïdes : nabilone (Cesamet^{MC})

Un seul cannabinoïde approuvé pour le traitement des NVIC est disponible au Canada : le nabilone. Le dronabinol (Marinol^{MD}) n'est plus commercialisé depuis 2012. Le mécanisme d'action découle de l'activité dans les récepteurs des opiacés situés tant en zone centrale que périphérique. Ce cannabinoïde est moins efficace que le métoclopramide à haute dose, mais il possède un pouvoir antiémétique équivalent ou supérieur à celui de la prochlorpérazine [25, 47]. L'efficacité est plus grande chez les jeunes patients ou chez ceux qui ont déjà consommé de la marijuana [10]. Il peut être utile chez les patients souffrant de nausées réfractaires [5].

Le nabilone est offert sous forme orale. Les doses utilisées sont de 1 à 2 mg, 2 fois par jour, jusqu'à 48 heures après la chimiothérapie (à commencer 1 à 3 heures avant la chimiothérapie) [24].

Le nabilone peut entraîner de l'ataxie, de la dysphorie, des hallucinations, de la sédation, une désorientation dans le temps, une augmentation de l'appétit et de l'hypotension orthostatique. Une tolérance aux effets indésirables se développe habituellement en quelques jours ou semaines après le début du traitement [48].

3.3.7. Divers

3.3.7.1 Antihistaminiques : diphenhydramine (Bénadryl^{MD}) et dimenhydrinate (Gravol^{MD})

Les antihistaminiques ont un faible pouvoir antiémétique. La diphenhydramine est utilisée pour prévenir les réactions extrapyramidales lors de l'utilisation de hautes doses de métoclopramide. Elle est disponible sous formes orale et parentérale.

Le dimenhydrinate est un antihistaminique souvent utilisé pour traiter les nausées de toute origine. On ne le retrouve toutefois plus dans les lignes directrices consultées pour le traitement des NVIC, mais son utilisation en perfusion pourrait contribuer à maîtriser les cas de vomissements réfractaires. Il est facilement accessible en vente libre dans les pharmacies et peut être utile comme agent de dépannage.

3.3.7.2 Olanzapine (Zyprexa^{MD})

Bien qu'il ne soit pas approuvé pour le traitement des nausées et vomissements, l'olanzapine est un antipsychotique atypique ayant des propriétés antiémétiques. Ces propriétés sont principalement dues à

son habilité à bloquer les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénérgiques, histaminiques et muscariniques, plusieurs récepteurs impliqués dans la maîtrise des nausées et vomissements. Il peut être utile chez les patients souffrant de nausées réfractaires [2].

Les doses utilisées d'olanzapine dans une étude clinique étaient de 5 mg pour deux jours avant la chimiothérapie, de 10 mg le jour de la chimiothérapie et de 10 mg des jours 2 à 4 après la chimiothérapie [15]. Le NCCN propose toutefois des doses de 2,5 à 5 mg administrées 1 à 2 fois par jour [5]. Les effets indésirables rapportés sont la sédation, le gain de poids et une association avec le début d'un diabète.

Les résultats d'une récente étude de phase III comparant la combinaison de l'olanzapine, du palonosétron et de la dexaméthasone (pré-chimiothérapie seulement) et celle de l'aprépitant, du palonosétron et de la dexaméthasone aux doses habituelles n'ont pas démontré de différence significative entre les deux groupes pour l'objectif primaire (réponse complète, c'est-à-dire absence de vomissements et de prise de thérapie de secours) pour toute la durée de la chimiothérapie hautement émétisante [49]. L'olanzapine était administré le jour du traitement, avant la chimiothérapie, et la dexaméthasone n'était pas administrée en post-chimiothérapie dans le groupe recevant l'olanzapine.

3.3.7.3 Anti-H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons

La dyspepsie est un symptôme fréquent éprouvé par les patients sous chimiothérapie et qui peut imiter les nausées associées à celle-ci. Le NCCN recommande d'envisager l'utilisation des anti-H₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons dans certains cas de nausées retardées [5].

3.3.7.4 Produits de santé naturels : gingembre

Une étude publiée en 2012 a évalué la prise de gingembre pendant sept jours (début trois jours avant la chimiothérapie) en association avec une thérapie standard (sétron + dexaméthasone) [50]. Le gingembre serait efficace à des doses de 0,5 g à 1 g pour la réduction des nausées aiguës. Toutefois, il ne serait pas plus efficace qu'un placebo contre les nausées retardées et anticipatoires. L'efficacité du gingembre serait due à une combinaison d'effets anti-inflammatoires et antispasmodiques. De plus, le gingembre pourrait se lier aux récepteurs 5-HT₃ et ainsi augmenter l'effet des inhibiteurs 5-HT₃ (sétrons). Le gingembre est disponible sans ordonnance, en comprimés de 500 mg (Gravol source naturelle^{MD}).

3.4. Synthèse des recommandations émises par la MASCC, l'ASCO et le NCCN

Tableau 11. Synthèse des recommandations émises par la MASCC, l'ASCO et le NCCN pour l'utilisation d'antiémétiques en prophylaxie en fonction du potentiel émétisant des agents de chimiothérapie intraveineux

| Potentiel émétisant | Type de NVIC | MASCC | ASCO | NCCN |
|----------------------------------|--------------|--|--|---|
| Hautement émétisant | aigus | Sétron + DEX + aprépitant ou Sétron + DEX + fosaprépitant | Sétron + DEX + aprépitant ou Sétron + DEX + fosaprépitant | Palonosétron ou sétron + DEX + aprépitant ou Palonosétron ou sétron + DEX + fosaprépitant |
| | retardés | Aprépitant + DEX ou DEX (si fosaprépitant) | Aprépitant + DEX ou DEX (si fosaprépitant) | Aprépitant + DEX ou DEX (si fosaprépitant) |
| Modérément émétisant AC | aigus | Sétron + DEX + aprépitant | <i>Voir hautement émétisant</i> | <i>Voir hautement émétisant</i> |
| | retardés | Aprépitant | | |
| Modérément émétisant | aigus | Palonosétron + DEX | Palonosétron ou sétron + DEX | Palonosétron ou sétron + DEX +/- aprépitant ou fosaprépitant |
| | retardés | DEX de préférence, sétron comme alternative si contre- indication | DEX | Sétron ou DEX ou aprépitant |
| Faiblement émétisant | aigus | DEX ou métoclopramide ou prochlorpérazine ou sétron | DEX | DEX ou métoclopramide ou prochlorpérazine |
| | retardés | prophylaxie non recommandée de routine | prophylaxie non recommandée de routine | prophylaxie non recommandée de routine |
| Très faiblement émétisant | aigus | prophylaxie non recommandée de routine | prophylaxie non recommandée de routine | prophylaxie non recommandée de routine |
| | retardés | prophylaxie non recommandée de routine | prophylaxie non recommandée de routine | prophylaxie non recommandée de routine |
| Commentaires | | | | Ajout au besoin de lorazépam et/ou anti-H ₂ pour chaque type de NVIC |

Adapté de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN [2-5]. **AC** : anthracycline + cyclophosphamide; **DEX** : dexaméthasone; **NVIC** : nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

3.5. Situations particulières

3.5.1. Chimiothérapie à haute dose

Les lignes directrices de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN suggèrent l'utilisation des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de la dexaméthasone en prophylaxie lors d'une chimiothérapie à haute dose. Par ailleurs, peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de l'aprépitant dans ce contexte. La possibilité d'interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie doit être évaluée et prise en compte. Une étude de phase II avec groupe contrôle historique a évalué la combinaison aprépitant, palonosétron et dexaméthasone comparativement à la combinaison ondansétron ou palonosétron et dexaméthasone, avec le régime de chimiothérapie BEAM avant la réinjection de cellules souches [51]. Le taux de contrôle de nausées et vomissements a été meilleur avec la triple combinaison, et ce, avec peu d'effets sur la toxicité. Une autre étude a également évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de l'aprépitant à l'ondansétron et à la dexaméthasone chez des patients recevant l'un des cinq régimes de chimiothérapie à haute dose avec une réinjection de cellules souches [52]. L'aprépitant était donné chaque jour de chimiothérapie et pour trois jours supplémentaires (jusqu'à neuf jours consécutifs). Le contrôle des nausées et vomissements a été supérieur dans le groupe aprépitant, et ce, sans ajout de toxicité ou d'interaction avec la chimiothérapie. Aucune différence dans le temps à la prise du greffon (*engraftment*) n'a été rapportée.

3.5.2. Chimiothérapie sur plusieurs jours

Plusieurs protocoles impliquent l'administration d'agents de chimiothérapie sur plusieurs jours consécutifs. Les différents médicaments utilisés ont souvent des potentiels émétisants différents. Les patients recevant ces protocoles seront à risque de subir des NVIC aigus et retardés, en fonction des agents antinéoplasiques administrés. Un traitement à base d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de dexaméthasone sera habituellement utilisé.

Les lignes directrices de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN suggèrent d'évaluer le choix des antiémétiques selon le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie tous les jours, chaque jour de traitement étant considéré comme un jour 1 [2-5]. Au dernier jour de traitement, le nombre de journées pour lesquelles le patient sera à risque d'éprouver des nausées retardées sera évalué et le traitement sera ajusté en conséquence. Si le cisplatine fait partie du protocole de chimiothérapie chaque jour, l'ASCO et le NCCN considèrent l'ajout de l'aprépitant [2, 5].

Il y a actuellement peu de données publiées évaluant l'utilisation de l'aprépitant avec ce type de chimiothérapie. Une étude de phase II a évalué l'efficacité d'une prémédication de granisétron, de dexaméthasone et d'aprépitant 125 mg au jour 1 et de 80 mg pour chaque jour additionnel de chimiothérapie, plus 2 jours supplémentaires chez des patients atteints de sarcome ou de tumeurs germinales [53]. Les résultats indiquent que l'aprépitant peut être administré sans danger aux jours 4 à 7, mais l'impact clinique d'une telle démarche sur la maîtrise des nausées retardées n'est pas encore connu [2]. Les résultats préliminaires d'une étude de phase III semblent confirmer l'innocuité de l'utilisation prolongée de l'aprépitant [53]. Les mêmes auteurs ont effectué une étude de phase III randomisée à double insu avec chassé-croisé évaluant l'ajout de l'aprépitant, à partir du jour 3 et administré pour un total de 5 jours, à une combinaison de dexaméthasone et d'un sétron. Le taux de réponse complète (absence de vomissement et d'utilisation de médicaments de secours) a été meilleur chez les patients qui recevaient l'aprépitant, et ce, en phase aiguë et en phase retardée [54]. L'utilisation de l'aprépitant dans ce contexte clinique pourrait avoir des implications positives pour certains patients

(patients recevant le protocole BEP sur cinq jours toutes les trois semaines). Ce protocole est associé à des nausées retardées importantes qui nécessitent l'utilisation de dexaméthasone pour des périodes prolongées, ce qui pourrait avoir des effets néfastes pour ces patients [53].

3.5.3. NVIC non maîtrisés ou réfractaires

Il n'existe actuellement aucun consensus concernant le traitement optimal des NVIC non maîtrisés ou réfractaires. La prise en charge habituelle consiste à éliminer les autres causes potentielles des nausées et vomissements, à s'assurer de la fidélité au traitement antiémétique et à passer au niveau émétisant supérieur de l'algorithme lors du prochain traitement, soit pour la phase aiguë ou la phase retardée, selon le cas (approche par paliers). Si les NVIC débutent après la fin de la thérapie antiémétique, cette dernière peut être prolongée. Aucun traitement n'a été démontré supérieur aux autres en cas de nausées et vomissements réfractaires. Il est donc recommandé d'ajouter ou de substituer un médicament appartenant à une autre classe d'antiémétiques, comme le métoprolamide, la prochlorpérazine, l'halopéridol, les benzodiazépines, l'olanzapine ou la dompéridone. L'ASCO suggère d'ajouter le lorazépam, l'oxazépam ou l'olanzapine [2]. Une administration régulière au lieu d'une prise au besoin peut s'avérer plus efficace. L'administration par voies intra-rectale et intraveineuse peut être nécessaire. Une réévaluation de la prophylaxie antiémétique pour le cycle subséquent de chimiothérapie est incontournable.

Hesketh *et al.* ont publié en 2009 une étude évaluant l'aprépitant après un échec à la thérapie antiémétique standard avec une chimiothérapie de type AC [55]. L'étude comportait deux phases. Tout d'abord, les patientes recevaient une chimiothérapie de type AC avec un sétron et de la dexaméthasone pré-chimiothérapie, puis aux jours 2 et 3. Les patientes ayant obtenu un contrôle complet sans nausées ni utilisation de médicaments de secours étaient exclues. Les patientes ayant eu un échec au traitement pouvaient participer à la phase où l'aprépitant était ajouté à la thérapie reçue au premier cycle. Des 62 patientes ayant pris part à la première phase de l'étude, 13 ont eu un contrôle complet sur 5 jours et ont été exclues de la deuxième phase, et 44 ont pu être évaluées à la deuxième phase. Huit patientes ont eu un contrôle complet lors de ce cycle (taux de réponse de 36 %, contre 7 % au premier cycle). Aucun vomissement n'a été rapporté chez ces patientes lors du deuxième cycle. Cette étude démontre que l'utilisation de l'aprépitant en combinaison avec un sétron et de la dexaméthasone après un échec à une thérapie initiale est efficace.

3.5.4. Chimiothérapie orale

Pour les antinéoplasiques oraux qui peuvent être administrés sur plusieurs jours consécutifs, le régime antiémétique peut différer de celui d'un agent intraveineux classé dans la même catégorie de potentiel émétisant. En effet, avec certains antinéoplasiques qui sont administrés sur plusieurs jours consécutifs, la notion de NVIC aigus et retardés ne s'applique pas toujours, étant donné que l'émèse peut survenir plusieurs semaines après le début du traitement [56]. Le NCCN a émis des recommandations sur la prophylaxie antiémétique reliée à l'utilisation d'agents oraux de chimiothérapie ou de thérapie ciblée (Tableau 12) [5].

Tableau 12. Recommandations du NCCN sur la prophylaxie antiémétique reliée à l'utilisation d'agents oraux de chimiothérapie ou de thérapie ciblée

| Potentiel émétisant | Prophylaxie primaire | Prophylaxie secondaire | NVIC réfractaires |
|--|---|--|--|
| Modéré à hautement > 30 % | Antagonistes 5HT ₃ ± lorazépam ± antagonistes H ₂ ou inhibiteur de la pompe à proton + médicament au besoin | Non applicable | Thérapie de secours* |
| Très faible à faiblement ≤ 30 % | Au besoin seulement, selon les facteurs de risque | Métoclopramide ou prochlorpérazine ou halopéridol ± lorazépam ± antagonistes H ₂ ou inhibiteur de la pompe à proton | 5HT ₃ ou thérapie de secours* |

Adapté du NCCN [5]. * Thérapie de secours : changer un agent ou ajouter une autre molécule (benzodiazépine, cannabinoïde, halopéridol, phénothiazine, métoclopramide, olanzapine, etc.).

4. NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA RADIOTHÉRAPIE (NVIR)

4.1. Facteurs de risque associés aux NVIR

Certains patients recevant de la radiothérapie souffriront de nausées ou de vomissements [57]. Ces symptômes sont habituellement moins sévères et moins fréquents que ceux occasionnés par la chimiothérapie, si l'on exclut l'irradiation corporelle totale. Par ailleurs, la radiothérapie fractionnée s'étend souvent sur plusieurs semaines, prolongeant ainsi l'inconfort et nuisant à la qualité de vie des patients. Plusieurs facteurs liés à la radiothérapie influencent l'intensité des NVIR : dose par fraction, dose totale, site, volume et technique d'irradiation. D'autres facteurs sont plutôt liés aux patients : âge, sexe, état général, chimiothérapie concomitante ou antérieure, état psychologique et stade de la maladie [57, 58]. Les facteurs de risque les plus importants sont l'irradiation corporelle totale, la radiothérapie hémi-corporelle, la radiation abdominale et un champ de plus de 400 cm².

4.2. Prévention et traitement des NVIR

Les études cliniques évaluant les NVIR sont beaucoup moins nombreuses que celles portant sur les NVIC, et les consensus d'experts sont plus difficiles à obtenir étant donné le peu d'études de qualité sur le sujet [57]. L'ASCO, la MASCC et le NCCN sont les principaux organismes ayant publié des lignes directrices pour la prévention et le traitement des NVIR (Tableau 13) [2-5].

Tableau 13. Prophylaxie antiémétique en fonction du site irradié et du potentiel émettant du traitement

| Potentiel émettant | Site de radiothérapie | Traitement pré-radiothérapie |
|---------------------------------|---|--|
| Haute ment (> 90 %) | Irradiation corporelle totale | 60 min pré-radiothérapie : prophylaxie avec un antagoniste 5-HT ₃ p.o. + dexaméthasone p.o. fractions 1 à 5 (ou die) Continuer antagoniste 5-HT ₃ jusqu'à au moins 24 h après le traitement |
| Modérément (60-90 %) | Abdomen total ou partiel, radiothérapie hémicorporelle, mantelet | 60 min pré-radiothérapie : prophylaxie avec un antagoniste 5-HT ₃ p.o. ± dexaméthasone |
| Faiblement (30-60 %) | Pelvis, portion inférieure du thorax, irradiation craniospinale, radiochirurgie cérébrale, tête et cou, cerveau | 60 min pré-radiothérapie : prophylaxie ou sauvetage avec antagoniste 5-HT ₃ p.o. |
| Très faiblement (< 30 %) | Peau, sein, extrémités | Aucun d'emblée Si nécessaire, 60 min pré-radiothérapie : prochlorpérazine ou métoclopramide ou antagoniste 5-HT ₃ |

Adapté de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN [2-5]. **die** : deux fois par jour; **p.o.** : *per os*.

L'irradiation pan-corporelle comporte un potentiel hautement émettant. Les lignes directrices de l'ASCO et de la MASCC recommandent l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, avec ou sans dexaméthasone, avant chaque fraction administrée (l'ASCO le recommande pour les cinq premières fractions seulement), et pour au moins 24 heures après la dernière fraction [2-4]. Même si l'ajout de dexaméthasone n'a pas été officiellement étudié, les experts lui reconnaissent une activité et acceptent son utilisation.

Les NVIR à potentiel modérément émétisant peuvent être prévenus par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, lesquels sont plus efficaces que les phénothiazines ou le métoclopramide. L'ASCO recommande la dexaméthasone pour les cinq premières fractions alors que la MASCC la considère optionnelle [2-4]. La prévention des NVIR serait plus efficace que leur traitement au besoin.

Bien qu'aucune étude comparative publiée n'ait évalué cette question, l'ASCO et la MASCC recommandent l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, soit en prophylaxie avant chaque dose de radiothérapie à potentiel émétisant faible, soit en sauvetage [2-4]. Quant aux NVIR à potentiel très faiblement émétisant, aucune étude comparant l'utilisation des différents antiémétiques dans ce contexte n'a été publiée. L'utilisation d'antiémétiques pour la prévention et le traitement des NVIR à potentiel très faiblement émétisant ne devrait se faire qu'au besoin.

4.3. Prophylaxie du traitement de radiothérapie combiné avec la chimiothérapie

La prémédication doit être déterminée selon le potentiel émétisant de la chimiothérapie, à moins que celui de la radiothérapie ne soit plus élevé [57].

5. CONCLUSION

La maîtrise des NVIC ou des NVIR représente une partie importante du succès des traitements dans la lutte contre le cancer. Beaucoup de nouveaux développements ont eu lieu dans ce domaine au cours des 20 dernières années, ce qui inclut notamment l'arrivée de nouveaux agents antiémétiques et l'apparition de thérapies plus complexes.

Actuellement, les études portant sur la prévention et le traitement des NVIC sont beaucoup plus nombreuses que celles portant sur les NVIR. Dans ce contexte, les recommandations en lien avec l'utilisation d'antiémétiques dans un contexte de chimiothérapie sont plus élaborées. De plus, le potentiel émétisant de la chimiothérapie utilisée constitue un élément clé dans l'élaboration du traitement antiémétique.

6. RECOMMANDATIONS

Les recommandations pour la prévention antiémétique et le traitement des NVIC ou des NVIR sont basées sur le potentiel émétisant des agents antinéoplasiques et des facteurs reliés à la radiothérapie. Considérant les données probantes disponibles à ce jour et les lignes directrices émises par l'ASCO, la MASCC et le NCCN, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) émet les recommandations qui suivent.

6.1. Principes de base et généralités

- Évaluer chaque patient individuellement :
 - Revoir les antécédents médicaux, le diagnostic, l'histoire médicamenteuse et la fidélité à la thérapie;
 - Considérer toutes les causes contributives aux nausées et vomissements et les traiter de façon appropriée;
 - Considérer les butyrophénones, les corticostéroïdes et les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine chez les patients pour lesquels on veut minimiser la sédation;
 - Utiliser les phénothiazines, les butyrophénones et le métoclopramide avec prudence, car ces agents peuvent provoquer des effets extrapyramidaux.

- Évaluer le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie envisagé :
 - En présence d'une association d'agents antinéoplasiques, c'est celui possédant le potentiel émétisant le plus élevé qui déterminera le potentiel émétisant de l'association;
 - Le potentiel émétisant pouvant être différent selon les jours de traitement, les agents antiémétiques et les doses doivent être ajustés selon le cas.

- Les antiémétiques sont plus efficaces lorsqu'ils sont administrés en prévention :
 - Commencer la thérapie au moins 5 à 30 minutes avant la chimiothérapie, selon la voie d'administration;
 - En fonction du protocole de chimiothérapie utilisé, administrer régulièrement la prophylaxie antiémétique selon la durée recommandée et donner des agents à utiliser au besoin pour les NVIC non maîtrisés durant le traitement;

- Donner au patient des antiémétiques pour le domicile, à utiliser au besoin après le traitement de chimiothérapie;
- Encourager les patients à ne pas tolérer les nausées, car leur contrôle peut devenir plus problématique par la suite.

6.2. Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC)

6.2.1. Chimiothérapie avec potentiel hautement émétisant (incluant entre autres un traitement avec le cisplatine et la combinaison anthracycline et cyclophosphamide)

- La combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine, de la dexaméthasone et d'un antagoniste NK-1 est recommandée pour la phase aiguë.
- La combinaison de la dexaméthasone et de l'aprépitant est recommandée pour la phase retardée. Si le fosaprépitant, à raison de 150 mg par voie intraveineuse, est utilisé au jour 1, l'aprépitant ne doit pas être administré en post-chimiothérapie.
- Cette recommandation porte sur l'utilisation du cisplatine sans égard à la dose, même si les études comparatives effectuées ont principalement évalué l'efficacité d'une thérapie antiémétique dans un contexte où la dose de cisplatine était supérieure à 70 mg/m². L'utilisation d'un inhibiteur NK-1 pourrait être optionnelle selon le contexte clinique ou le protocole, avec une chimiothérapie à base de cisplatine hebdomadaire (20 ou 40 mg/m²).

6.2.2. Chimiothérapie avec potentiel modérément émétisant

- La combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine et de la dexaméthasone est recommandée pour la phase aiguë.
- L'utilisation d'un inhibiteur NK-1 n'est pas recommandée en première intention de traitement.
- En post-chimiothérapie, la dexaméthasone est l'agent de choix à moins de contre-indication. Un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine de première génération utilisé seul est alors l'option alternative. La dexaméthasone peut être omise si le palonosétron a été utilisé.

6.2.3. Chimiothérapie avec potentiel faiblement émétisant

Une prophylaxie avec la dexaméthasone est recommandée avant une chimiothérapie à potentiel faiblement émétisant. La prochlorpérazine ou le métoclopramide sont également envisageables.

6.2.4. Chimiothérapie avec potentiel très faiblement émétisant

Aucune prophylaxie n'est recommandée avec une chimiothérapie à potentiel très faiblement émétisant.

6.2.5. Situations particulières

6.2.5.1 Chimiothérapie à haute dose

L'utilisation des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de la dexaméthasone est recommandée en prophylaxie lors d'une chimiothérapie à haute dose. Le choix des antiémétiques doit se faire selon le potentiel émétisant le plus élevé des médicaments administrés.

Un inhibiteur NK-1, la dexaméthasone et les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine pourraient aussi être utilisés lors de l'administration du melphalan à haute dose et certains autres régimes de chimiothérapie. La prudence est de mise en raison des interactions potentielles avec l'aprépitant.

6.2.5.2 Chimiothérapie sur plusieurs jours

Le choix des antiémétiques est fait selon le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie tous les jours, chaque jour de traitement étant considéré comme un jour 1. Selon le potentiel émétisant des agents de chimiothérapie, un traitement à base d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de dexaméthasone pourrait être recommandé. Au dernier jour de traitement, le nombre de journées pour lesquelles le patient sera à risque d'éprouver des nausées retardées doit être évalué, et le traitement ajusté en conséquence. L'aprépitant ou le fosaprépitant pourraient être utilisés lors d'un protocole de chimiothérapie à base de cisplatine.

6.2.5.3 NVIC non maîtrisés ou réfractaires

Dans le cas des NVIC non maîtrisés ou réfractaires :

- Éliminer les autres causes potentielles de nausées et vomissements;
- S'assurer de la fidélité au traitement antiémétique;
- Passer au niveau émétisant supérieur de l'algorithme lors du prochain traitement, soit pour la phase aiguë ou la phase retardée, selon le cas. Si les NVIC débutent après la fin de la thérapie antiémétique, on peut prolonger cette dernière. L'ajout ou la substitution d'un médicament appartenant à une autre classe d'antiémétique est recommandé.

6.2.5.4 Chimiothérapie orale

L'utilisation d'une prophylaxie adaptée au potentiel émétisant de l'agent de chimiothérapie est recommandée, chaque jour de traitement étant considéré comme un jour 1. L'utilisation de la prochlorpérazine ou du métoclopramide comme antiémétique de secours est recommandée pour les thérapies ciblées car, selon l'expérience clinique des auteurs, l'incidence des nausées avec plusieurs des thérapies ciblées est moindre que celle rapportée dans les études.

6.2.6. Synthèse des recommandations émises par le CEPO à propos des NVIC

Tableau 14. Recommandations pour la prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie intraveineuse

| Potentiel émétisant | Médicament | NVIC aigus (dose totale quotidienne) | NVIC retardés (dose) | Commentaires |
|-----------------------------|--|---|---|--|
| Hautement (> 90 %) | Antagoniste NK-1 ¹ | Aprépitant 125 mg p.o. jour 1 ou Fosaprépitant 150 mg i.v. jour 1 | Aprépitant 80 mg p.o. jours 2 et 3 | Si le fosaprépitant est administré au jour 1, ne pas administrer d'aprépitant aux jours 2 et 3. |
| | Antagoniste 5-HT ₃ | Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. ou Ondansétron 16-24 mg p.o. ou 8 mg i.v. ou Palonosétron 0,25 mg i.v. | | Donner au patient des antiémétiques à utiliser au besoin à son domicile après la chimiothérapie. |
| | Dexaméthasone ² | 12 mg p.o./i.v. | Si aprépitant : 8 mg p.o. die jours 2 à 4 Si fosaprépitant : 8 mg p.o. die jour 2 et 8 mg bid jours 3 et 4 | |
| Modérément (30-90 %) | Antagoniste 5-HT ₃ | Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. ou Ondansétron 16 mg p.o. ou 8 mg i.v. ou Palonosétron 0,25 mg i.v. ou 0,5 mg p.o. | | Option alternative : antagonistes 5-HT ₃ ou olanzapine si contre-indication à la dexaméthasone. Si le palonosétron est utilisé, on peut omettre la dexaméthasone des jours 2 et 3. Donner au patient des antiémétiques à utiliser au besoin à son domicile après la chimiothérapie. |
| | Dexaméthasone | 8 mg p.o. ou 10 mg i.v. | 8 mg p.o. die jours 2 et 3 | Avec les chimiothérapies ne causant pas de NVIC retardés, la dexaméthasone peut être omise post-chimiothérapie. |
| Faiblement (10-30 %) | Dexaméthasone Option alternative : Prochlorpérazine ou Métoclopramide | 8 mg p.o. ou 10 mg i.v. 10 mg p.o. ou i.v. 10-20 mg p.o. ou i.v. | | Donner au patient des antiémétiques à utiliser au besoin à son domicile après la chimiothérapie. |
| Très faiblement (< 10 %) | | | | Aucune prophylaxie n'est recommandée d'emblée. |

¹ Selon le contexte clinique ou le protocole, avec une chimiothérapie à base de cisplatine hebdomadaire (20 ou 40 mg/m²), l'utilisation d'un inhibiteur NK-1 pourrait être optionnelle. ² L'interaction entre l'aprépitant et la dexaméthasone est documentée avec la voie orale. La voie intraveineuse évite le premier passage hépatique, site de l'interaction avec le CYP. Considérer une diminution de la dose intraveineuse. **bid** : deux fois par jour; **die** : une fois par jour; **i.v.** : intraveineux; **p.o.** : *per os*.

6.3. Synthèse des recommandations émises par le CEPO à propos des NVIR

Tableau 15. Recommandations pour la prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant de la radiothérapie

| Potentiel émétisant | Traitement pré-radiothérapie | Doses recommandées |
|--|---|---|
| Hautement (> 90 %) | 60 min pré-radiothérapie : antagoniste 5-HT ₃ p.o. ou i.v. ± dexaméthasone p.o. ou i.v. pour 5 fractions | Ondansétron 8-16 mg p.o. ou i.v. avant chaque fraction Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. die Si requis : dexaméthasone 8-12 mg p.o. ou 10 mg i.v. Continuer antagoniste 5-HT ₃ pour au moins 24 h après le traitement |
| Modérément (60-90 %) | 60 min pré-radiothérapie : antagoniste 5-HT ₃ p.o. die ± dexaméthasone pour 5 fractions | Ondansétron 8 mg p.o. (± q 8h prn) Granisétron 1-2 mg p.o. |
| Faiblement (30-60 %) | Aucun d'emblée Si nécessaire, 60 min pré-radiothérapie : prochlorpérazine ou métoclopramide ou antagoniste 5-HT ₃ | Ondansétron 8 mg p.o. (± q 8h prn) Granisétron 1-2 mg p.o. die Prochlorpérazine 10 mg p.o. q 4h prn Métoclopramide 10-20 mg p.o. q 4h prn |
| Très faiblement (< 30 %) | Aucun d'emblée Si nécessaire, 60 min pré-radiothérapie : prochlorpérazine ou métoclopramide ou antagoniste 5-HT ₃ | Ondansétron 8 mg p.o. (± q 8h prn) Granisétron 1-2 mg p.o. Prochlorpérazine 10 mg p.o. q 4h prn Métoclopramide 10-20 mg p.o. q 4h prn |

die : une fois par jour; **p.o.** : *per os*; **i.v.** : intraveineux; **q 4-8h prn** : toutes les 4 ou 8 heures, au besoin.

7. RÉFÉRENCES

1. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Mai 2009, 36 pages.
2. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH and American Society of Clinical Oncology. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-4198.
3. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, Bria E, Clark-Snow RA, Espersen BT, Feyer P, Grunberg SM, Hesketh PJ, Jordan K, Kris MG, Maranzano E, Molassiotis A, Morrow G, Olver I, Rapoport BL, Rittenberg C, Saito M, Tonato M, Warr D and On behalf of the ESMO/MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5):v232-v243.
4. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). MASCC Guidelines and Assessment Tools - Clinical Practice Resources. MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines, updated April 2011. http://www.mascc.org/index.php?option=com_content&view=article&id=261 consulté en ligne le 28 mai 2012.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis (V.1.2012) 2012, www.nccn.org, consulté en ligne le 19 février 2012.
6. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K and Espersen BT. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S43-7. Epub 2010 Oct 24.
7. Olver I, Molassiotis A, Aapro M, Herrstedt J, Grunberg S and Morrow G. Antiemetic research: future directions. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S49-55. Epub 2010 Nov 10.
8. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, Chawla SP, Carides AD, Ianus J, Elmer ME, Evans JK, Beck K, Reines S and Horgan KJ. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin - the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112-4119.
9. Warr D, Hesketh P, Gralla R, Muss H, Herrstedt J, Eisenberg P, Raftopoulos H, Grunberg S, Gabriel M, Rodgers A, Bohidar N, Klinger G, Hustad C, Horgan K and Skobieranda F. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822-2830.
10. Conseil consultatif de pharmacologie. Le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie et la radiothérapie. 1998.
11. Dando T and Perry C. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004;64(7):777-794.
12. Hesketh P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-2494.
13. Jordan K, Sippel C and Schmoll H. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007;12(9):1143-1150.
14. Slatkin NE. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: beyond prevention of acute emesis. *J Support Oncol* 2007;5(5 Suppl 3):1-9.
15. Navari R. Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(1):51-59.
16. Constenla M. 5-HT3 receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1683-1691.
17. Kris MG, Tonato M, Bria E, Ballatori E, Espersen B, Herrstedt J, Rittenberg C, Einhorn LH, Grunberg S, Saito M, Morrow G and Hesketh P. Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2011;19(Suppl 1):S25-32.
18. Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A and Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2011;19(10):1533-1538.
19. Hesketh P, Kris M, Grunberg S, Beck T, Hainsworth J, Harker G, Aapro M, Gandara D and Lindley C.

- Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103-109.
20. Grunberg S, Osoba D, Hesketh P, Gralla R, Borjeson S, Rapoport B, du Bois A and Tonato M. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—an update. *Support Care Cancer* 2005;13(2):80-84.
 21. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, Bertoli LF, Yunus F, Morrica B, Lordick F and Macciocchi A. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441-1449.
 22. Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E and Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011;19(6):823-832.
 23. Likun Z, Xiang J, Yi B, Xin D and Tao ZL. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011;16(2):207-216.
 24. Geling O and Eichler H. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1289-1294.
 25. Herman T, Einhorn L, Jones S, Nagy C, Chester A, Dean J, Furnas B, Williams S, Leigh S, Dorr R and Moon T. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1979;300(23):1295-1297.
 26. Direction générale des produits de santé et des aliments. Renseignements importants en matière d'innocuité émis par Santé Canada concernant Anzemet (mésylate de dolasétron) : nouvelles contre-indications (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2006/anzemet_nth-aah-fra.php). 23 juin 2006.
 27. Avis de la Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm>, consulté en ligne le 4 septembre 2012.
 28. Aapro M, Fabi A, Nole F, Medici M, Steger G, Bachmann C, Roncoroni S and Roila F. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(5):1083-1088.
 29. Celio L, Frustaci S, Denaro A, Buonadonna A, Ardizzoia A, Piazza E, Fabi A, Capobianco AM, Isa L, Cavanna L, Bertolini A, Bichisao E and Bajetta E. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1217-1225.
 30. Chrousos GP. Chapter 39. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (Eds), *Basic & Clinical Pharmacology*, 12e (2012). Consulté en ligne le 6 septembre 2012 <http://www.accesspharmacy.com/content.aspx?alD=55828042>.
 31. Micromedex® Healthcare Series [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Consulté en ligne le 13 mars 2012.
 32. Aprépitant (EmendMC). Monographie de produit. Merck Frosst Canada Ltée, Kirkland (Québec). Consulté en ligne le 17 juin 2012.
 33. Fosaprépitant (EmendMD IV). Monographie de produit. Merck Frosst Canada Ltée, Kirkland (Québec), consulté en ligne le 17 juin 2012.
 34. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, Hardwick JS, Beckford E, Taylor A, Carides A, Roila F and Herrstedt J. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol—EASE. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1495-1501.
 35. Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD, Taylor A, Evans JK and Horgan KJ. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT₃ antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer* 2006;14(4):354-360.

36. Bechtel T, Crawford B, Gordon S, Penza S, Hofmeister C, Benson D, Devine S, James A, Solove R and Roudebush R. An aprepitant containing regimen controls the delayed nausea and vomiting associated with high-dose melphalan followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(2 Suppl 1):166.
37. Massaro A and Lenz K. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):77-85.
38. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, van Dyck K, Majumdar A, Panebianco D, de Smet M, Ahmed T, Murphy MG, Gottesdiener KM, Cocquyt V and van Belle S. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(6):609-616.
39. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Utilisation de l'aprépitant (EmendMC) pour la prévention des nausées et des vomissements consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie émétisante. 2008. 36 pages.
40. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M and Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4472-4478.
41. Kris M, Tyson L, Gralla R, Clark R, Allen J and Reilly L. Extrapyramidal reactions with high-dose metoclopramide. *N Engl J Med* 1983;309(7):433-434.
42. Direction générale des produits de santé et des aliments. Métoclopramide : mises en garde plus strictes sur le risque de mouvements musculaires anormaux, http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_99-, consulté en ligne le 19 mai 2012.
43. Büttner M, Walder B, von Elm E and Tramèr MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic?: A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004;101(6):1454-1463.
44. Direction générale des produits de santé et des aliments. Renseignements importants en matière d'innocuité émis par Santé Canada concernant le maléate de dompéridone : Association entre le maléate de dompéridone et la survenue d'arythmies ventriculaires graves ou de mort cardiaque subite, http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/domperidone_hpc-cps-fra.php. Consulté en ligne le 19 mai 2012.
45. Dvorak P. Que faire avec les formulations orales ne pouvant être coupées ou écrasées? *Québec Pharmacie* 2008;5(3):23-30.
46. Abali H, Oyan B, Ozisik Y and Guler N. Granisetron plus alprazolam versus granisetron alone in the control of emesis in patients with operable breast cancer receiving anthracycline containing chemotherapy: A phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22(14S-July 15 supplement):8081.
47. Einhorn LH, Nagy C, Furnas B and Williams SD. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):64S-69S.
48. Maranzano E, Feyer P, Molassiotis A, Rossi R, Clark-Snow R, Olver I, Warr D, Schiavone C, Roila F and Participants in the Perugia Consensus Conference 2004. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;76(3):227-233.
49. Navari RM, Gray SE and Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011;9(5):188-195. Epub 2011 Sep 24.
50. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, Hickok JT and Morrow GR. Ginger (Zingiber officinale) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer* 2012;20(7):1479-89. Epub 2011 Aug 5.
51. Pielichowski W, Barzal J, Gawronski K, Mlot B, Oborska S, Wasko-Grabowska A and Rzepecki P. A triple-drug combination to prevent nausea and vomiting following BEAM chemotherapy before autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(8):3107-3110.
52. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, Rychlik K, Parthasarathy M, Fletcher-Gonzalez D, Porter N, Go A, Smith SE and Rodriguez TE. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;[Epub ahead of print].
53. Einhorn LH, Grunberg SM, Rapoport B, Rittenberg C and Feyer P. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and additional topics consisting of rescue antiemetics and high-dose chemotherapy with

- stem cell transplant: review and consensus statement. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S1-4.
54. Albany C, Brames MJ, Fausel C, Johnson CS, Picus J and Einhorn LH. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2012;[Epub ahead of print].
 55. Hesketh PJ, Sanz-Altamira P, Hayden M, Bushey J, Trainor B, Krentzin M, Nowd P, Arnaoutakis K and Hesketh AM. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide. *Support Care Cancer* 2009;17(8):1065-1070.
 56. Olver I, Clark-Snow RA, Ballaroti E, Espersen BT, Bria E and Jordan K. Guidelines for the control of nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential. *Support Care Cancer* 2011;19 (Suppl 1):S33-S36.
 57. Feyer PC, Maranzano E, Molassiotis A, Roila F, Clark-Snow RA, Jordan K and MASCC/ESMO. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S5-14. Epub 2010 Aug 10.
 58. Horiot JC and Aapro M. Treatment implications for radiation-induced nausea and vomiting in specific patient groups. *Eur J Cancer* 2004;40(7):979-987.

ANNEXE I

La première version du guide *Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte* a été publiée en mai 2009. Les personnes suivantes ont contribué à sa réalisation.

Rédaction

M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix
 M^{me} Andrée Ducharme, pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
 M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)
 M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 M. Jean Morin, pharmacien, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

Révision interne

D^r Jean Latreille, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-LeMoyne
 D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)
 D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Révision interne

Comité des pharmaciens

M. Alain Beauparlant, pharmacien, Hôpital régional de Saint-Jérôme
 M^{me} Geneviève Béliveau, pharmacienne, Hôpital régional de Rimouski
 M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix
 M^{me} Andrée Ducharme, pharmacienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
 M^{me} Annick Dufour, pharmacienne, Hôpital Charles-LeMoyne
 M^{me} Danielle Ferron, pharmacienne, Hôtel-Dieu d'Arthabaska
 M^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 M^{me} Suzanne Goyette, pharmacienne, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières
 M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 M. Jean Morin, pharmacien, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's
 M. Yves Rousseau, pharmacien, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

Révision externe

D^{re} Lucie Blondeau, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)
 M^{me} Brigitte Boilard, pharmacienne, Hôpital Fleurimont (CHUS)
 D^r Marc-André Brassard, radio-oncologue, Hôpital de Chicoutimi
 D^r Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme
 D^r Marc Lalancette, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)
 D^r Benoît Laliberté, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 D^{re} Louise Provencher, chirurgienne, Hôpital du Saint-Sacrement (CHAUQ)
 M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

| | |
|-------------------|--|
| Exécutif : | D ^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) D ^{re} Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) M ^{me} Mélanie Kavanagh, Ph. D., coordonnatrice, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS) |
| Membres : | M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix M ^{me} Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament M ^{me} Mariève Doucet, Ph.D., responsable méthodologique, AETMIS M ^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont D ^r Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) M ^{me} Stéphanie Goulet, Ph.D., responsable méthodologique, AETMIS M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, AETMIS D ^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ M ^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM D ^r Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) M ^{me} Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) D ^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM) D ^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-LeMoine D ^r Lucas Sidéris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont M ^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's D ^r François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières) |

ANNEXE II

Conflits d'intérêts

Mesdames Suzanne Frenette, Nathalie Letarte, Lucie Surprenant et Anne Dionne ont agi à titre de conférencières sur les antiémétiques lors d'événements subventionnés par Merck Frosst Ltée. Mesdames Frenette et Surprenant ont assisté au congrès MASCC 2011 en tant qu'invitées de Merck Frosst Ltée.