



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

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

Mai 2009

Direction de la lutte contre

# le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité des pharmaciens, un sous-comité du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), en partenariat avec des cliniciens experts. Le CEPO l'a révisé et approuvé.

Son contenu n'engage que ses auteurs.

**Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2009

Bibliothèque et Archives Canada, 2009

ISBN : 978-2-550-56086-9

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 partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2009

## MISE EN CONTEXTE

---

En 1998, le Conseil consultatif de pharmacologie, dont les responsabilités sont désormais assumées par le Conseil du médicament du Québec, publiait un guide de pratique clinique intitulé « Le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie et la radiothérapie » (1). En regard des nouvelles preuves disponibles dans ce domaine, il apparaît nécessaire de mettre à jour nos connaissances sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) ou par la radiothérapie (NVIR).

Étant donné l'abondance de la documentation scientifique sur le sujet, seules les lignes directrices ont été consultées et les plus récentes d'entre elles ont servi d'assises à ce guide. Par conséquent, les recommandations émises par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), présentées ci-après, 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) et le *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) (2, 3).

Les lignes directrices de l'ASCO sur la thérapie antiémétique en oncologie ont été mises à jour en 2006 et s'appuient sur la documentation scientifique disponible jusqu'en février 2006 (2). Quant à celles publiées par le MASCC, elles sont issues d'un consensus de neuf organisations actives en oncologie, soit l'ASCO, le MASCC, *Cancer Care Ontario* (CCO), la *Clinical Oncological Society of Australia* (COSA), l'*European Oncology Nursing Society* (EONS), l'*European Society of Medical Oncology* (ESMO), le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), l'*Oncology Nursing Society* (ONS) et la *South African Society of Medical Oncology* (SASMO) (3). Ces lignes directrices sont révisées aux six mois. La dernière mise à jour a été présentée en mars 2008. Finalement, lorsque les lignes directrices de l'ASCO et du MASCC apparaissaient incomplètes, celles du NCCN émises en 2008 ont été consultées (4).

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.

## TABLE DES MATIÈRES

---

Mise en contexte .....	3
1. Introduction .....	6
2. Physiopathologie des nausées et vomissements .....	7
3. Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.....	9
3.1. Cinq types de NVIC.....	9
3.1.1. NVIC aigus.....	9
3.1.2. NVIC retardés .....	9
3.1.3. NVIC anticipatoires.....	10
3.1.4. NVIC non maîtrisés « breakthrough » .....	10
3.1.5. NVIC réfractaires .....	10
3.2. Facteurs de risque associés aux NVIC .....	10
3.2.1. Facteurs liés au patient .....	10
3.2.2. Facteurs liés à la chimiothérapie.....	11
3.3. Prévention et traitement des NVIC.....	13
3.3.1. Antagonistes des récepteurs 5-HT <sub>3</sub> de la sérotonine : granisétron (Kytril <sup>MC</sup> ), ondansétron (Zofran <sup>MC</sup> ) et dolasétron (Anzemet <sup>MC</sup> ).....	13
3.3.2. Corticostéroïdes : dexaméthasone (Decadron <sup>MC</sup> ) et méthylprednisolone (Solu-Medrol <sup>MC</sup> ). .....	14
3.3.3. Antagonistes des récepteurs NK <sub>1</sub> : aprépitant (Emend <sup>MC</sup> ).....	15
3.3.4. Antidopaminergiques.....	17
3.3.5. Benzodiazépines : lorazépam (Ativan <sup>MC</sup> ), alprazolam (Xanax <sup>MC</sup> ) et midazolam (Versed <sup>MC</sup> ) . .....	18
3.3.6. Cannabinoïdes : dronabinol (Marinol <sup>MC</sup> ) et nabilone (Cesamet <sup>MC</sup> ).....	19
3.3.7. Divers.....	20
3.3.8. Synthèse des recommandations émises par le MASCC et l'ASCO .....	21
3.4. Situations particulières .....	21
3.4.1. Chimiothérapie à haute dose .....	21
3.4.2. Chimiothérapie sur plusieurs jours .....	21
3.4.3. NVIC non maîtrisés ou réfractaires .....	22
3.4.4. Chimiothérapie orale.....	22
4. Nausées et vomissements induits par la radiothérapie .....	23
4.1. Facteurs de risque associés aux NVIR .....	23
4.2. Prévention et traitement des NVIR.....	23

5.	Conclusion .....	25
6.	Recommandations .....	25
6.1.	Principes de base et généralités .....	25
6.2.	Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie .....	26
6.2.1.	Chimiothérapie avec potentiel hautement émétisant.....	26
6.2.2.	Chimiothérapie avec potentiel modérément émétisant .....	26
6.2.3.	Chimiothérapie avec potentiel faiblement émétisant .....	27
6.2.4.	Chimiothérapie avec potentiel très faiblement émétisant .....	27
6.2.5.	Situations particulières.....	27
6.3.	Nausées et vomissements induits par la radiothérapie .....	30
7.	Références .....	31
ANNEXE I	.....	34
ANNEXE II	.....	36

## 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 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 et ce, malgré la disponibilité depuis les années 1990 d'agents antiémétiques très efficaces (5, 6). En dépit des connaissances et des nombreux succès obtenus avec les antiémétiques (voir le Tableau 1), on reconnaît qu'en général, environ 70 à 80 % des patients recevant un traitement de chimiothérapie feront l'expérience de NVIC au cours de leur traitement et qu'entre 10 à 44 % de ces patients souffriront de vomissements anticipatoires (7).

**Tableau 1. Taux de succès dans la maîtrise des NVIC avec les antiémétiques actuels (8).**

<b>Potentiel hautement émétisant avec cisplatine</b> Vomissements aigus maîtrisés à 70-80 % Vomissements retardés maîtrisés à 50-60 %
<b>Potentiel modérément émétisant avec cyclophosphamide ± doxorubicine, épirubicine</b> Vomissements aigus maîtrisés à 80-90 % Vomissements retardés maîtrisés chez 70 % des patients si prévention efficace des NVIC immédiats Vomissements retardés maîtrisés chez 20-30 % des patients avec échec lors de la prévention des NVIC immédiats
<b>Chimiothérapie à haute dose sur plusieurs jours</b> Vomissements aigus et retardés maîtrisés à 20-30 %

Les NVIC peuvent entraîner des complications significatives qui, très souvent, auront un impact négatif sur la qualité de vie du patient (voir le Tableau 2). Bien gérer cet effet indésirable et y intégrer l'ensemble des nouvelles pratiques dans la prévention des NVIC devient par conséquent très important. Le présent guide de pratique s'appuie sur ces 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.

**Tableau 2. Complications associées aux NVIC (adapté du Conseil consultatif de pharmacologie, 1998 [1]).**

<b>Physiques / psychologiques</b> Anorexie ou malnutrition pouvant entraîner une diminution du poids Faiblesse / léthargie pouvant entraîner une limitation dans les activités (sociales, physiques) Déshydratation qui peut 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 observation des schémas thérapeutiques et limitation dans leurs effets bénéfiques Retard pour les cycles futurs de chimiothérapie pouvant aller jusqu'au refus
<b>Autres problèmes (plus rares, mais plus graves)</b> Pneumonie d'aspiration Cachexie secondaire à l'anorexie Perforation de l'œsophage Déchirures œsophagiennes (syndrome de Mallory-Weiss) Fractures pathologiques

## 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 (9). 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 (voir le Tableau 3).

**Tableau 3. Description des trois phases du processus émétique (adapté de Hesketh, 2008 [10]).**

<p><b>Les nausées</b></p> <p>Étape subjective</p> <p>Facteurs associés à la nausée</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Changement de motilité gastrique</li><li>Relâchement gastrique</li><li>Rétro-péristaltisme dans l'estomac</li><li>Diminution de la sécrétion d'acide gastrique</li><li>Augmentation de la salivation</li><li>Pâleur</li><li>Sueurs</li><li>Tachycardie</li></ul> <p>Difficile à quantifier : travailler à l'aide d'échelles visuelles ou de pictogrammes</p> <p>Réponse variable aux antiémétiques</p>
<p><b>Le haut-le-cœur (<i>retching</i>)</b></p> <p>Mouvements rythmiques du diaphragme et des muscles abdominaux sans expulsion du contenu gastrique (effort de vomir)</p> <p>Objectivement quantifiable : nombre d'épisodes par période de 24 heures</p> <p>Réponse variable aux antiémétiques</p>
<p><b>Le vomissement (<i>emesis</i>)</b></p> <p>Expulsion forcée du contenu gastrique : contractions du diaphragme et des muscles de l'abdomen associées à l'ouverture du sphincter œsophagien inférieur</p> <p>Objectivement quantifiable : nombre d'épisodes par période de 24 heures</p> <p>Très bonne maîtrise avec les antiémétiques</p>

Plusieurs des neurotransmetteurs du tractus gastro-intestinal et du système nerveux central semblent être impliqués dans la pathophysiologie des NVIC (10). 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 (11). Pour induire l'émèse, ce centre du vomissement pourra être stimulé par des influx nerveux afférents provenant de sources très variées. Ces sources vont inclure :

- l'appareil vestibulaire (récepteurs pour les neurotransmetteurs à l'acétylcholine et à l'histamine);
- la zone chimioréceptive réflexogène (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 et la substance P, neurotransmetteurs libérés par les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale);
- le cortex cérébral influence aussi le centre du vomissement, mais le mécanisme d'action direct demeure 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, via les récepteurs des neurokinines (NK<sub>1</sub>), sera également impliquée dans l'apparition des nausées et vomissements aigus et retardés. Les récepteurs NK<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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 (10). Les récepteurs cannabinoïdes seraient situés à plusieurs endroits au niveau du système nerveux central (CTZ, système limbique, etc.) (12).



### 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 (13).

##### 3.1.1. NVIC aigus

Les NVIC aigus se produisent entre 0 et 24 heures après le début de l'administration de la chimiothérapie, avec un paroxysme entre la quatrième et la dixième heure. Sauf exception, le tout se dissipera dans les 12 à 24 heures suivant l'apparition des symptômes. Le délai d'apparition des NVIC aigus varie en fonction de l'agent de chimiothérapie utilisé (voir la 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 (14).

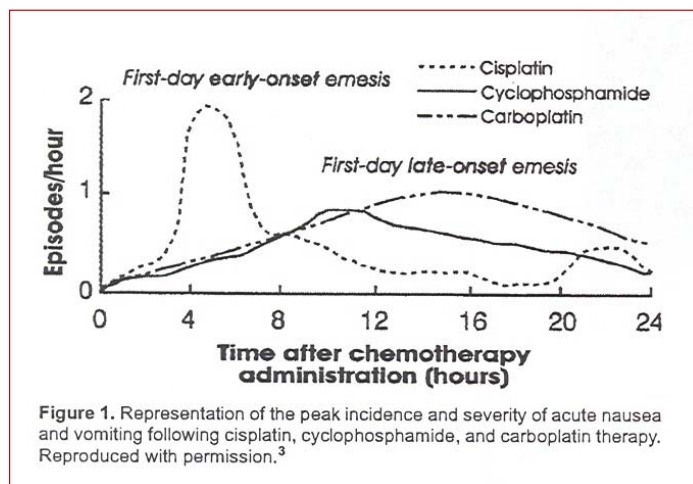


Figure reproduite avec la permission de *The Annals of Pharmacotherapy*.

##### 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 (1). Le principal facteur de risque pour ce type de NVIC demeure la mauvaise maîtrise des nausées et vomissements aigus et est fonction de l'agent de chimiothérapie utilisé (13). 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 perdurer jusqu'à sept jours (11, 13). 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 (13).

### 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 (13). 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. Les personnes les plus à risque de souffrir de ce type de NVIC sont celles âgées de moins de 50 ans, celles ayant un antécédent de mal des transports et celles prenant d'autres médicaments émétisants (p. ex. : 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 (13).

### 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. On peut ainsi parler de facteurs de risque associés au patient lui-même, à son état de santé, à sa maladie et surtout au traitement antinéoplasique choisi. 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 (11). 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;
- 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;
- la prise concomitante de certains médicaments (voir le Tableau 4).

Il existe aussi d'autres facteurs liés au patient qui peuvent influencer la survenue et la maîtrise des NVIC

(voir le Tableau 4). Sachant que les causes possibles de nausées et vomissements ne se limitent pas uniquement aux traitements antinéoplasiques, il est alors important de les minimiser.

**Tableau 4. Facteurs pouvant occasionner de l'émèse, à l'exclusion de la chimiothérapie (adapté du NCCN [4]).**

<p><b>Médicaments</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analgésiques opiacés</li> <li>Antibiotiques</li> <li>Anticholinergiques</li> <li>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>Digoxine</li> <li>Éthanol</li> <li>Théophylline</li> </ul> <p><b>Désordres électrolytiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alcalose métabolique</li> <li>Hypercalcémie</li> <li>Hyperglycémie</li> <li>Hypochlorémie</li> <li>Hyponatrémie</li> <li>Urémie</li> </ul> <p><b>Déséquilibres endocriniens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acidocétose diabétique</li> <li>Hyperparathyroïdisme</li> <li>Hypothyroïdie</li> <li>Insuffisance surrénalienne</li> </ul>	<p><b>Troubles gastro-intestinaux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Carcinome gastrique ou pancréatique</li> <li>Constipation</li> <li>Gastro-entérite</li> <li>Gastroparésie</li> <li>Obstruction intestinale</li> <li>Stase gastrique</li> <li>Syndrome du côlon irritable</li> <li>Ulcère peptique</li> </ul> <p><b>Divers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Atteinte vestibulaire</li> <li>Douleur chronique ou sévère</li> <li>Facteurs psychologiques</li> <li>Hépatite virale</li> <li>Hypertension intracrânienne</li> <li>Hypotension</li> <li>Hypoxie</li> <li>Métastases méningées, cérébrales ou hépatiques</li> <li>Migraine</li> <li>Radiothérapie</li> <li>Statut postopératoire</li> </ul>
--	--

Par ailleurs, la présence d'antécédents de consommation chronique d'alcool constitue un facteur de protection contre les NVIC (11).

### 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 (1). 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 (15). En 2005, cette classification a été revue et simplifiée par Grunberg *et al.* (16). 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.* (voir les Tableaux 5 et 6). En présence d'une association d'agents, c'est celui possédant le potentiel émétisant le plus élevé qui déterminera 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), la vitesse d'administration (intraveineuse rapide ou perfusion continue) et la présence d'un traitement de radiothérapie concomitant.

**Tableau 5. Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par voie intraveineuse (adapté de l'ASCO, du MASCC et du NCCN [2-4]).**

<p><b>Hautement émétisant (&gt; 90 %)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amifostine (&gt; 300 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Amsacrine</li> <li>Carmustine (&gt; 250 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Cisplatine (≥ 50 mg/m<sup>2</sup>)*</li> <li>Cyclophosphamide (≥ 1,5 g/m<sup>2</sup>)*</li> <li>Dacarbazine (DTIC)</li> <li>Dactinomycine</li> <li>Méchloréthamine</li> <li>Méthotrexate (≥ 1 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>Streptozotocine</li> </ul>	<p><b>Faiblement émétisant (10-30 %)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bortézomib</li> <li>Cytarabine (≤ 1 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>Docétaxel</li> <li>Doxorubicine HCL liposomale</li> <li>Étoposide</li> <li>5-Fluorouracile</li> <li>Gemcitabine</li> <li>Ibritumomab</li> <li>Méthotrexate (≥ 50mg/m<sup>2</sup> et &lt; 250 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Mitomycine</li> <li>Mitoxantrone</li> <li>Paclitaxel</li> <li>Pemetrexed</li> <li>Raltitrexed</li> <li>Teniposide</li> <li>Thiotepa</li> <li>Topotécan</li> <li>Tositumomab</li> <li>Trastuzumab</li> </ul>
<p><b>Modérément émétisant (30-90 %)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Amifostine (≤ 300 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Arsenic trioxide</li> <li>Azacytidine</li> <li>Busulfan (&gt; 4 mg/dose)</li> <li>Carboplatine*</li> <li>Carmustine (≤ 250 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Cisplatine (&lt; 50 mg/m<sup>2</sup>)*</li> <li>Cyclophosphamide (&lt; 1,5 g/m<sup>2</sup>)*</li> <li>Cytarabine (≥ 1 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>Daunorubicine</li> <li>Doxorubicine*</li> <li>Épirubicine</li> <li>Idarubicine</li> <li>Ifosfamide</li> <li>Irinotécan</li> <li>Melphalan (≥ 50 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Méthotrexate (≥ 250 mg/m<sup>2</sup> et &lt; 1 g/m<sup>2</sup>)</li> <li>Oxaliplatine</li> </ul>	<p><b>Très faiblement émétisant (&lt; 10 %)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alemtuzumab</li> <li>Bevacizumab</li> <li>Bléomycine</li> <li>Busulfan (&lt; 4 mg/dose)</li> <li>Cetuximab</li> <li>Cladribine (2CDA)</li> <li>Fludarabine</li> <li>Gemtuzumab ozogamicin</li> <li>Interféron alpha</li> <li>Interleukine-2</li> <li>L-asparaginase</li> <li>Méthotrexate (&lt; 50 mg/m<sup>2</sup>)</li> <li>Panitumumab</li> <li>Rituximab</li> <li>Temsirolimus</li> <li>Vinblastine</li> <li>Vincristine</li> <li>Vinorelbine</li> </ul>
<p>* Agents connus pour causer des nausées retardées</p> <p>2CDA : 2-chlorodésoxyadénosine; DTIC : diméthyl-triazéno-imidazole-carbozamide; g : gramme; HCL : chlorydrate; m : mètre; mg : milligramme.</p>	

**Tableau 6. Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrés par voie orale (adapté du MASCC et du NCCN [3, 4]).**

<b>Hautement émétisant (&gt; 90 %)</b> Procarbazine	<b>Faiblement émétisant (10-30 %)</b> Capécitabine Estramustine Fludarabine Nilotinib Vorinostat
<b>Modérément émétisant (30-90 %)</b> Cyclophosphamide Étoposide Imatinib Lomustine Témozolomide	<b>Très faiblement émétisant (&lt; 10 %)</b> Chlorambucil Dasatinib Erlotinib Everolimus Gefitinib Hydroxyurée Lapatinib Lenalidomide Melphalan Mercaptopurine Méthotrexate Sorafenib Sunitinib Thalidomide Thioguanine Vinorelbine

### 3.3. Prévention et traitement des NVIC

#### 3.3.1. Antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine : granisétron (Kytril<sup>MC</sup>), ondansétron (Zofran<sup>MC</sup>) et dolasétron (Anzemet<sup>MC</sup>)

La classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine, ou « sétrons », a révolutionné la prévention des NVIC dans les années 90. Ceux-ci sont parmi les médicaments les plus utilisés pour la prévention et le traitement des NVIC.

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 (1).

Bien que ces agents présentent des différences quant à leur affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, 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 (voir le Tableau 7) (1-4). Au fil des ans, plusieurs études ont été faites afin de comparer ces agents entre eux et aucune différence significative, en termes d'efficacité ou de toxicité, n'a été observée lorsque des agents intraveineux ont été directement comparés (2-4).

En raison de leur efficacité et de leur bon profil d'effets indésirables, les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine sont utilisés comme prophylaxie antiémétique standard pour les agents de chimiothérapie hautement ou modérément émétisants (2-4). L'utilité de ces agents au-delà de 24 heures

après le traitement de chimiothérapie pour prévenir les nausées et vomissements retardés n'a pas été démontrée (17). 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 (18).

**Tableau 7. Doses recommandées pour les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine (adapté de l'ASCO, du MASCC et du NCCN [2-4]).**

	Voie intraveineuse (avant la chimiothérapie)	Voie orale (dose quotidienne)
<b>Granisétron</b>	1 mg ou 0,01 mg/kg	2 mg
<b>Ondansétron</b>	8-12 mg ou 0,15 mg/kg (maximum de 32 mg)	16-24 mg
<b>Dolasétron</b>	100 mg ou 1,8 mg/kg	100 mg

L'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine au jour 1 est essentielle pour les chimiothérapies hautement émétisantes à base de cisplatine et modérément émétisantes contenant du cyclophosphamide et une anthracycline et ce même si l'utilisation de l'aprépitant (Emend<sup>MC</sup>), un antagoniste des récepteurs NK<sub>1</sub>, est prévue (voir la Section 3.3.3) (2).

Les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine sont généralement bien tolérés. Parmi les effets indésirables signalés, on retrouve des céphalées, de la constipation ou de la diarrhée, de la fatigue ainsi qu'une 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-HT<sub>3</sub> de la sérotonine, plus d'effets cardiaques ont été notés avec l'utilisation du dolasétron. Celui-ci doit donc être administré avec prudence aux personnes chez qui risque de se développer un allongement de l'intervalle QT (1, 19).

Finalement, une synergie d'action pour la prévention des NVIC aigus est obtenue lorsqu'un corticostéroïde est ajouté concomitamment au traitement par les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine (10).

### **3.3.2. Corticostéroïdes : dexaméthasone (Decadron<sup>MC</sup>) et méthylprednisolone (Solu-Medrol<sup>MC</sup>)**

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-HT<sub>3</sub> de la sérotonine (10). En ce sens, la dexaméthasone fait partie intégrante de presque tous les protocoles antinauséux (11).

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 au niveau du système nerveux central (1).

La dexaméthasone a été étudiée plus fréquemment que la méthylprednisolone (3, 4). Plusieurs études ont été menées pour déterminer les doses optimales de ces deux agents pour la prévention des NVIC (10). Les doses recommandées de ces deux agents sont présentées au Tableau 8.

**Tableau 8. Doses recommandées pour les corticostéroïdes.**

	Voies intraveineuse ou orale (avant la chimiothérapie)	Voie orale (dose quotidienne)
<b>Dexaméthasone</b>	8-20 mg	8-16 mg
<b>Méthylprednisolone</b>	40-125 mg	Non utilisé

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible concernant les doses optimales à utiliser pour la prévention des nausées retardées (10). 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.**

Corticostéroïde	Dose équivalente
Dexaméthasone, voie intraveineuse ou orale	0,8
Méthylprednisolone, voie intraveineuse	4
Prednisone, voie orale	5
Hydrocortisone (Cortef <sup>MC</sup> ), voie orale	20

Les effets indésirables observés avec les corticostéroïdes administrés en dose unique ou lors d'un traitement de courte durée ne sont pas fréquents, mais peuvent inclure de l'euphorie, de l'anxiété, de l'insomnie, une augmentation de l'appétit et de l'hyperglycémie (20). L'hyperglycémie causée par les corticostéroïdes peut être parfois sévère. Il faut donc être vigilant chez les patients à risque.

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 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, 10).

Finalement, afin de tenir compte de l'interaction médicamenteuse, la dose orale de dexaméthasone doit être diminuée d'environ 50 % lorsque cet agent est combiné à l'aprépitant (21).

### **3.3.3. Antagonistes des récepteurs NK<sub>1</sub> : aprépitant (Emend<sup>MC</sup>)**

L'aprépitant est le premier agent d'une nouvelle classe d'antiémétiques commercialisé au Canada. C'est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs NK<sub>1</sub> de la neurokinine au niveau du cerveau. La substance P, une tachykinine qui agit par stimulation des récepteurs NK<sub>1</sub>, semble impliquée dans la genèse des NVIC retardés. Les récepteurs NK<sub>1</sub> sont présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal de même qu'au niveau du noyau du tractus solitaire de la formation réticulée latérale du bulbe rachidien. L'activité de la substance P sur les récepteurs NK<sub>1</sub> au niveau du système nerveux central figure parmi les dernières étapes de la pathogenèse de la réponse émétique.

En association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 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 ( $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ ). L'efficacité de l'aprépitant pour la maîtrise des NVIC lors d'une chimiothérapie modérément émétisante comportant une anthracycline et de la cyclophosphamide a aussi été démontrée (22). Une autre étude a également démontré l'utilité de

l'aprépitant lors d'une chimiothérapie à base de melphalan à haute dose (23).

L'aprépitant est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 et, à un moindre degré, par CYP1A2 et CYP2C19. Il est un substrat pour le CYP3A4, un inhibiteur modéré et un inducteur de CYP3A4 de même qu'un inducteur de CYP2C9. Il y a donc un potentiel d'interactions médicamenteuses significatives (voir le Tableau 10). On doit être prudent lors de l'administration concomitante de l'aprépitant avec des antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A4 tels que l'étoposide, 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 (24, 25). Ceci semble indiquer que l'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant est modeste et pourrait ne pas avoir d'impact sur les toxicités associées à la chimiothérapie.

**Tableau 10. Interactions médicamenteuses significatives avec l'aprépitant (Emend<sup>MC</sup>) (9, 25).**

Médicament	Effet	Recommandation
<b>Corticostéroïdes</b>	<b>Méthylprednisolone (MET)</b> ↑ 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 %
	<b>Dexaméthasone</b> ↑ de l'AUC et t <sub>½</sub> de la dexaméthasone	↓ la dose p.o. de 50 % et considérer une ↓ pour la dose i.v.
<b>Ketoconazole</b>	<b>Aprépitant</b> ↑ de l'AUC de 5 fois et t <sub>½</sub> de 3 fois de l'aprépitant	Utiliser concomitamment avec précaution (effets similaires possibles avec les autres « azoles »)
<b>Midazolam</b>	<b>Midazolam p.o.</b> ↑ de l'AUC de midazolam de 2,3 fois le jour 1 et de 3,3 fois le jour 5	↓ la dose p.o. de 50 % (considérer aussi pour l'alprazolam)
<b>Contraceptifs oraux</b>	↓ de l'AUC de 40 % du contraceptif lorsque l'aprépitant est administré aux 2 semaines	Recommander une méthode de contraception alternative
<b>Paroxetine</b>	↓ de l'AUC des 2 médicaments de 25 %	Surveiller pour l'efficacité
<b>Phénytoïne</b>	Possibilité d'induction des métabolismes des 2 médicaments	Surveiller la concentration sérique du phénytoïne et l'efficacité de l'aprépitant
<b>Rifampin</b>	<b>Aprépitant</b> ↓ de l'AUC de 11 fois et t <sub>½</sub> de 3 fois de l'aprépitant	Éviter l'usage concomitant
<b>Millepertuis (St. John's Worth)</b>	Possibilité de ↓ la Cp de l'aprépitant	Éviter l'usage concomitant
<b>Tolbutamide</b>	↓ de la Cp du tolbutamide	Surveiller l'efficacité du tolbutamide
<b>Warfarine</b>	↓ cliniquement significative du RIN	Surveiller le RIN plus étroitement et plus particulièrement 7-10 jours après chaque cycle comportant de l'aprépitant

AUC : area under the curve; Cp : concentration plasmatique; i.v. : intraveineux; p.o. : per os; RIN : ratio international normalisé; t<sub>½</sub> : temps de demi-vie.

Aucun ajustement de la dose de chimiothérapie n'est suggéré lorsqu'on utilise l'aprépitant (4, 25). Il est toutefois important de souligner que, lors de l'administration concomitante de dexaméthasone par voie orale, les doses pré-chimiothérapie et post-chimiothérapie doivent être réduites lorsqu'on utilise ce corticostéroïde pour son activité antiémétisante. Bien qu'une interaction médicamenteuse entre l'aprépitant 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 corticostéroïdes. Dans ce contexte, il n'est actuellement pas recommandé d'ajuster la dose de corticostéroïde lorsqu'il fait partie intégrante du protocole de chimiothérapie (26).

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 au niveau du 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 rigueur pour les patients avec une atteinte sévère puisque peu de données sont disponibles dans ce contexte.

L'aprépitant est généralement bien toléré. 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 (21).

### **3.3.4. Antidopaminergiques**

#### **3.3.4.1 Benzamides : métoclopramide (Maxeran<sup>MC</sup>, Reglan<sup>MC</sup>)**

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 (1).

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-HT<sub>3</sub> de la sérotonine, mais son efficacité antiémétique est moindre que celle de cette classe d'agents (1).

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 en plus de la thérapie conventionnelle administrée ou encore dans le traitement des nausées et vomissements réfractaires (6).

Le métoclopramide est disponible sous forme orale et parentérale. Les doses utilisées varient de 10 à 40 mg, *per os*, aux 4 à 6 heures à 1 à 2 mg/kg, intraveineux, aux 3 à 4 heures (2, 4). La dose doit toutefois être ajustée à la baisse en présence d'insuffisance rénale (20).

Les effets indésirables observés incluent la sédation légère, 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 âgés entre 15 et 30 ans puis de 1,8 % chez les patients âgés entre 30 et 72 ans (27). 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<sup>MC</sup>)**

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 disponible sous formes orale, parentérale et rectale. La dose utilisée est 10 mg aux 4 à 6 heures. Des doses quotidiennes supérieures à 40 mg par période de 24 heures doivent être utilisées uniquement en présence de cas résistants.

Utilisée seule, elle est efficace contre les NVIC aigus lorsqu'on administre des agents de chimiothérapie à potentiel faiblement émétisant (1). L'utilité de la prochlorpérazine est toutefois limitée par les effets indésirables qu'elle provoque : réactions extrapyramidales (akathisie, dystonie), hypotension orthostatique et sédation (20).

### **3.3.4.3 Butyrophénones et analogues : halopéridol (Haldol<sup>MC</sup>) et dompéridone (Motilium<sup>MC</sup>)**

Les butyrophénones possèdent une activité antidopaminergique centrale (récepteur D-2). 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 au niveau périphérique.

L'halopéridol a une activité antiémétique due à son action antidopaminergique, mais son efficacité est comparable à celle observée avec les phénothiazines. À petites doses, il peut être utilisé chez les patients présentant des NVIC réfractaires à la thérapie conventionnelle. 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 se situent entre 1 à 2 mg, *per os*, aux 4 à 6 heures (28).

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 (20).

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 (1). La dompéridone peut servir d'alternative au métoclopramide car il y a une incidence moins élevée de réactions extrapyramidales.

Si on introduit la dompéridone dans le traitement des NVIC, on devrait privilégier une administration sur une base régulière plutôt qu'au besoin. La dose quotidienne recommandée est de 10 mg, *per os*, quatre fois par jour.

La dompéridone cause peu de réactions extrapyramidales en raison de sa faible pénétration au niveau du système nerveux central (20).

### **3.3.5. Benzodiazépines : lorazépam (Ativan<sup>MC</sup>), alprazolam (Xanax<sup>MC</sup>) et midazolam (Versed<sup>MC</sup>)**

Les benzodiazépines agissent au niveau du 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 (1).

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 disponible sous forme orale, sublinguale et parentérale. Les doses utilisées sont de 0,5 à 2 mg, *per os* ou sublinguale, 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 (29).

Les effets indésirables observés incluent l'amnésie, qui peut durer jusqu'à huit heures, la sédation, l'hypotension, des désordres de perception (p. ex. : hallucinations), l'incontinence urinaire, la désinhibition et des incoordinations motrices (20).

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 avant la chimiothérapie, quinze minutes avant le début de la chimiothérapie et continué deux fois par jour, pendant cinq jours, après la chimiothérapie (30).

Le midazolam a, quant à lui, un début d'action très rapide. Il a été utilisé chez des patients recevant du cisplatine et qui souffraient de nausées aiguës réfractaires au granisétron et à la dexaméthasone. La dose utilisée de midazolam est de 0,04 mg/kg en infusion de quatre heures pendant le traitement de chimiothérapie. La sédation a été observée comme effet indésirable, mais tous les patients sont retournés à domicile après le traitement de chimiothérapie (31). La prudence est toutefois de mise dans cette situation.

### 3.3.6. Cannabinoïdes : dronabinol (Marinol<sup>MC</sup>) et nabilone (Cesamet<sup>MC</sup>)

Deux cannabinoïdes approuvés pour le traitement des NVIC sont disponibles au Canada: le dronabinol et le nabilone. Leur mécanisme d'action découle de leur activité au niveau des récepteurs des opiacés situés tant au niveau central que périphérique. Ces cannabinoïdes sont moins efficaces que le métoclopramide à haute dose, mais ils possèdent un pouvoir antiémétique équivalent ou supérieur à celui de la prochlorpérazine (18, 32). Leur efficacité est plus grande chez les jeunes patients ou chez ceux qui ont déjà consommé de la marijuana (1). Ils peuvent être utiles chez les patients souffrant de nausées réfractaires (4).

Le dronabinol et le nabilone sont disponibles sous forme orale. Les doses utilisées sont présentées au Tableau 11.

**Tableau 11. Doses recommandées pour les cannabinoïdes.**

Doses (voie orale)	
<b>Dronabinol</b>	5-10 mg aux 2-4 heures après la chimiothérapie, pour 4-6 doses (13, 33)
<b>Nabilone</b>	1-2 mg, 1-3 heures avant la chimiothérapie, 2 fois par jour jusqu'à 48 heures après la chimiothérapie (17)

Ils peuvent 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 quelques semaines après le début du traitement (34).

### 3.3.7. Divers

#### 3.3.7.1 Antihistaminiques : diphenhydramine (Bénadryl<sup>MC</sup>) et dimenhydrinate (Gravol<sup>MC</sup>)

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. La diphenhydramine est disponible sous forme orale et parentérale.

Le dimenhydrinate est un antihistaminique souvent utilisé pour traiter les nausées de toutes origines. On ne le retrouve toutefois plus dans les lignes directrices actuelles pour le traitement des NVIC, mais son utilisation en perfusion pourrait contribuer à maîtriser les cas de vomissements réfractaires.

#### 3.3.7.2 Olanzapine (Zyprexa<sup>MC</sup>)

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, adrénergiques, histaminiques et muscariniques, plusieurs récepteurs impliqués dans la maîtrise des nausées et vomissements. Il peut être utile chez les patients souffrant de nausées réfractaires (4).

Les doses utilisées d'olanzapine lors d'une étude clinique ont été de 5 mg pour deux jours avant la chimiothérapie, de 10 mg le jour du traitement de chimiothérapie ainsi que de 10 mg, du jour 2 au jour 4, après la chimiothérapie (13). Le NCCN propose toutefois des doses de 2,5 à 5 mg, administrées 1 à 2 fois par jour (4). Les effets indésirables rapportés sont la sédation, le gain de poids et une association avec le début d'un diabète.

### 3.3.8. Synthèse des recommandations émises par le MASCC et l'ASCO

Tableau 12. Synthèse des recommandations émises par le MASCC et l'ASCO (2, 3).

	Potentiel émétisant							
	Hautement		Modérément		Faiblement		Très faiblement	
	NVIC aigus	NVIC retardés	NVIC aigus	NVIC retardés	NVIC aigus	NVIC retardés	NVIC aigus	NVIC retardés
MASCC	Sétron + DEX + aprépitant	DEX + aprépitant	<b>Anthracyclines avec cyclophosphamide</b>  Sétron + DEX + aprépitant <b>Autres types de chimiothérapie</b> Sétron + DEX	Aprépitant ou DEX	DEX	prophylaxie non recommandée de routine	prophylaxie non recommandée de routine	prophylaxie non recommandée de routine
ASCO	Sétron + DEX + aprépitant	DEX + aprépitant	<b>Anthracyclines avec cyclophosphamide</b>  Sétron + DEX + aprépitant <b>Autres types de chimiothérapie</b> Sétron + DEX	Aprépitant ou DEX	DEX	prophylaxie non recommandée de routine	prophylaxie non recommandée de routine	prophylaxie non recommandée de routine

DEX : dexaméthasone.

### 3.4. Situations particulières

#### 3.4.1. Chimiothérapie à haute dose

Les lignes directrices de l'ASCO, du MASCC et du NCCN suggèrent l'utilisation des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 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.

#### 3.4.2. 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-HT<sub>3</sub> de la sérotonine et de dexaméthasone sera habituellement utilisé. Les lignes directrices de l'ASCO, du MASCC et du NCCN suggèrent d'évaluer le choix des antiémétiques selon le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie à tous les jours, chaque jour de traitement étant considéré comme un jour 1. 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.

Actuellement, aucune donnée publiée évaluant l'utilisation de l'aprépitant avec ce type de chimiothérapie n'est disponible (26). Cependant, des données issues d'une étude de phase II indiquent que l'aprépitant peut être administré sans danger aux jours 4 et 5, mais l'impact clinique d'une telle démarche sur la maîtrise des nausées retardées est inconnu (4).

### **3.4.3. 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 d'induire 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, on peut prolonger cette dernière. 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'antiémétique, comme le métoprolol, la prochlorpérazine, l'halopéridol, les benzodiazépines, l'olanzapine ou la dompéridone. Une administration régulière au lieu d'une prise au besoin peut s'avérer plus efficace. Les voies d'administration intrarectale et intraveineuse peuvent être nécessaires. Une réévaluation de la prophylaxie antiémétique pour le cycle subséquent de chimiothérapie est incontournable.

### **3.4.4. 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 (35).

Aucune ligne directrice ne se penche sur la prophylaxie antiémétique reliée à l'utilisation d'agents oraux de chimiothérapie ou de thérapie ciblée, bien qu'ils soient inclus dans les tableaux de potentiels émétisants (2-4, 11).

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

---

### 4.1. Facteurs de risque associés aux NVIR

Environ 40 % des patients recevant de la radiothérapie souffriront de nausées ou de vomissements (36, 37). 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 reliés à la radiothérapie influencent l'intensité des NVIR : dose par fraction, dose totale, site, volume et techniques d'irradiation. D'autres facteurs dépendent plutôt des patients : âge, sexe, état général, chimiothérapie concomitante ou antérieure, état psychologique et stade de la maladie (38, 39). Les facteurs de risque les plus importants sont une radiation au niveau abdominal et un champ de plus de 400 cm<sup>2</sup>.

### 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. Le MASCC et l'ASCO sont les deux principaux organismes ayant publié des lignes directrices pour la prévention et le traitement des NVIR (voir le Tableau 13) (2, 3).

Les NVIR à potentiel modérément émétisant peuvent être prévenus par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine, lesquels sont plus efficaces que les phénothiazines ou le métoclopramide. La dexaméthasone a également été évaluée dans ce contexte, mais il semblerait que son utilisation ne puisse remplacer celle des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine. La prévention des NVIR serait plus efficace que leur traitement au besoin. De plus, une étude suggère que l'efficacité des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine pourrait diminuer après la première semaine de traitement, ce qui rend difficile de déterminer la durée optimale de la prophylaxie antiémétique (2).

Bien qu'aucune étude comparative publiée n'ait évalué cette question, l'ASCO recommande également l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine avant chaque dose de radiothérapie à potentiel émétisant faible, alors que le MASCC recommande soit une prophylaxie ou un sauvetage par un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans cette population. 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 devraient se faire qu'au besoin.

L'irradiation pancorporelle comporte un potentiel hautement émétisant. Les lignes directrices du MASCC et de l'ASCO recommandent l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine, avec ou sans dexaméthasone, avant chaque fraction administrée, et pour au moins 24 heures après la dernière fraction. Même si l'ajout de dexaméthasone n'a pas été formellement étudié, les experts lui reconnaissent une activité et acceptent son utilisation (2, 3).

**Tableau 13. Prophylaxie antiémétique en fonction du site irradié et du potentiel émétisant du traitement (adapté de l'ASCO, du MASCC et du NCCN [2-4]).**

Potentiel émétisant	Site de radiothérapie	Traitement pré-radiothérapie
<b>Hautement (&gt; 90 %)</b>	Irradiation corporelle totale	60 minutes pré-radiothérapie : prophylaxie avec un antagoniste 5-HT <sub>3</sub> p.o. ± dexaméthasone p.o. Continuer antagoniste 5-HT <sub>3</sub> pour au moins 24 heures après le traitement
<b>Modérément (60-90 %)</b>	Abdomen total ou partiel, radiothérapie hémicorporelle, irradiation craniospinale, mantelet	60 minutes pré-radiothérapie : prophylaxie avec un antagoniste 5-HT <sub>3</sub> p.o.
<b>Faiblement (30-60 %)</b>	Pelvis, portion inférieure du thorax, radiochirurgie cérébrale, tête et cou	60 minutes pré-radiothérapie : prophylaxie ou sauvetage avec antagoniste 5-HT <sub>3</sub> p.o.
<b>Très faiblement (&lt; 30 %)</b>	Cerveau Peau, sein, extrémités	Aucun d'emblée <u>Si nécessaire, 60 minutes pré-radiothérapie :</u> prochlorpérazine ou métoclopramide ou antagoniste 5-HT <sub>3</sub>



## 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 vingt 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 au regard des lignes directrices émises par l'ASCO, le MASCC et le NCCN, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) émet les recommandations suivantes.

### 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 traiter de façon appropriée;
  - considérer les butyrophénones, les corticostéroïdes et les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 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, 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'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 à utiliser « au besoin » pour le domicile 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

#### 6.2.1.1 Avec cisplatine

- La combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine, de la dexaméthasone et de l'aprépitant est recommandée pour la phase aigue.
- La combinaison de la dexaméthasone et de l'aprépitant est recommandée pour la phase retardée.

Ces deux recommandations portent 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/m<sup>2</sup> (2, 3). L'ajout de l'aprépitant dans ce contexte est le changement majeur par rapport aux recommandations précédentes. Les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine sont reconnus pour avoir une activité modeste dans la prévention des NVIC retardés causés par le cisplatine.

#### 6.2.1.2 Sans cisplatine

- L'utilisation de l'aprépitant devrait se faire, dans ce contexte, uniquement selon l'approche traditionnelle par paliers (voir la Section 3.4.3), c'est-à-dire où l'on passe à un palier supérieur lors de NVIC réfractaires (voir le Tableau 14).

Cette recommandation s'appuie sur le fait qu'il n'y a qu'une seule étude de phase II, publiée en abrégé de communication, évaluant l'aprépitant et les antinéoplasiques hautement émétisants (melphalan à haute dose).

### 6.2.2. Chimiothérapie avec potentiel modérément émétisant

#### 6.2.2.1 Avec anthracyclines et cyclophosphamide ou médicaments causant NVIC retardés

- L'utilisation de l'aprépitant n'est pas recommandée en première intention de traitement pour la prophylaxie des NVIC modérément émétisant.

Le plan de traitement de l'étude ayant conduit à l'approbation de l'aprépitant dans cette indication ne correspond pas à la pratique actuelle québécoise, puisqu'on utilisait l'ondansétron sans dexaméthasone après la chimiothérapie (26). Il est donc difficile de conclure à l'efficacité supérieure de l'aprépitant dans ce contexte.

- L'utilisation de l'aprépitant devrait se faire, dans ce contexte, uniquement selon l'approche traditionnelle par paliers, c'est-à-dire où l'on passe à un palier supérieur lors de NVIC réfractaires (voir le Tableau 14).
- En post-chimiothérapie, la dexaméthasone est l'agent de choix, à moins d'une contre-indication à ce dernier. Un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine utilisé seul est alors l'alternative.

### **6.2.2.2 Autres chimiothérapies avec potentiel modérément émétisant**

- Seule l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine et de la dexaméthasone en pré-chimiothérapie est recommandée.

### **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 des alternatives.

### **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**

Le CEPO recommande l'utilisation des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine et de la dexaméthasone 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.

L'aprépitant, la dexaméthasone et les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine pourraient aussi être utilisés lors de l'administration du melphalan à haute dose.

#### **6.2.5.2 Chimiothérapie sur plusieurs jours**

Le choix des antiémétiques est fait selon le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie à 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-HT<sub>3</sub> 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'utilisation de l'aprépitant avec ce type de chimiothérapie n'est pas recommandée.

#### **6.2.5.3 NVIC non maîtrisés ou réfractaires**

Dans le cas des NVIC non maîtrisés ou réfractaires, le CEPO recommande d'effectuer les étapes suivantes :

- 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. Nous recommandons d'ajouter ou de substituer un médicament appartenant à une autre classe d'antiémétique.

#### **6.2.5.4 Chimiothérapie orale**

Le CEPO recommande d'utiliser une prophylaxie adaptée au potentiel émétisant de l'agent de chimiothérapie et de considérer chaque jour 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. Prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie proposée par le CEPO.

Potentiel émétisant	Médicament	NVIC aigus (dose totale quotidienne)	NVIC retardés (dose)	Commentaires
Hautelement (> 90 %) avec cisplatine <sup>1</sup>	Aprépitant	125 mg p.o. jour 1	80 mg p.o. jours 2 et 3	Donner au patient des antiémétiques à utiliser « au besoin » pour le domicile après le traitement de chimiothérapie.
	Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Ondansétron 16-24 mg p.o. ou 8 mg i.v. <b>ou</b> Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. <b>ou</b> Dolasétron 100 mg p.o. ou i.v.		
Hautelement (> 90 %) sans cisplatine <sup>2</sup>	Dexaméthasone <sup>1</sup>	12 mg p.o.	8 mg p.o. die jours 2 à 4	Donner au patient des antiémétiques à utiliser « au besoin » pour le domicile après le traitement de chimiothérapie.
	Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Ondansétron 16-24 mg p.o. ou 8 mg i.v. <b>ou</b> Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. <b>ou</b> Dolasétron 100 mg p.o. ou i.v.		
Modérément avec potentiel de NVIC retardé (30-90 %) (voir le Tableau 5)	Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Ondansétron 16 mg p.o. ou 8 mg i.v. <b>ou</b> Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. <b>ou</b> Dolasétron 100 mg p.o. ou i.v.	8 mg p.o. bid jours 2 à 4	Alternative : antagonistes 5-HT <sub>3</sub> si contre-indication à la dexaméthasone Donner au patient des antiémétiques à utiliser « au besoin » pour le domicile après le traitement de chimiothérapie.
	Dexaméthasone	20 mg p.o. ou i.v.		
Modérément (30-90 %)	Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Ondansétron 16 mg p.o. ou 8 mg i.v. <b>ou</b> Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. <b>ou</b> Dolasétron 100 mg p.o. ou i.v.	8 mg p.o. die jours 2 et 3	
	Dexaméthasone	8 mg p.o. ou 10 mg i.v.		
Faiblement (10-30 %)	Dexaméthasone	8 mg p.o. ou 10 mg i.v.		
	Prochlorpérazine	10 mg p.o. ou i.v.		
Très faiblement (< 10 %)	Métoclopramide	10-20 mg p.o. ou i.v.		Aucune prophylaxie n'est recommandée d'emblée

<sup>1</sup>Actuellement, les études évaluant l'efficacité de l'aprépitant ont été faites avec le cisplatine > 70 mg/m<sup>2</sup> seulement.

<sup>2</sup>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. Il ne serait donc pas nécessaire de modifier la dose intraveineuse.

bid. : deux fois par jour; die : une fois par jour; i.v. : intraveineux; mg : milligramme; p.o. : *per os*.

### 6.3. Nausées et vomissements induits par la radiothérapie (NVIR)

Tableau 15. Prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant de la radiothérapie proposée par le CEPO

Potentiel émétisant	Traitement pré-radiothérapie	Doses recommandées
<b>Hautement (&gt; 90 %)</b>	60 minutes pré-radiothérapie : antagoniste 5-HT <sub>3</sub> p.o. ou i.v. ± dexaméthasone p.o. ou i.v.	Ondansétron 8-16 mg p.o. ou i.v. avant chaque fraction Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. die Dolasétron 100 mg p.o. ou i.v. die Si requis : dexaméthasone 8-12 mg p.o. ou 10 mg i.v. Continuer antagoniste 5-HT <sub>3</sub> pour au moins 24 h après le traitement
<b>Modérément (60-90 %)</b>	60 minutes pré-radiothérapie : antagoniste 5-HT <sub>3</sub> p.o.	Ondansétron 8 mg p.o. (± q 8h prn) Granisétron 1-2 mg p.o. Dolasétron 100 mg p.o.
<b>Faiblement (30-60 %)</b>	Aucun d'emblée Si nécessaire, 60 minutes pré-radiothérapie : prochlorpérazine ou métoclopramide ou antagoniste 5-HT <sub>3</sub>	Ondansétron 8 mg p.o. (± q 8h prn) Granisétron 1-2 mg p.o. die Dolasétron 100 mg p.o. die Prochlorpérazine 10 mg p.o. q 4h prn Métoclopramide 10-20 mg p.o. q 4h prn
<b>Très faiblement (&lt; 30 %)</b>	Aucun d'emblée Si nécessaire, 60 minutes pré-radiothérapie : prochlorpérazine ou métoclopramide ou antagoniste 5-HT <sub>3</sub>	Ondansétron 8 mg p.o. (± q 8h prn) Granisétron 1-2 mg p.o. Dolasétron 100 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; h : heure; mg : milligramme; p.o. : *per os*; i.v. : intraveineux; q 4-8h prn : aux 4 ou 8 heures au besoin.

## 7. RÉFÉRENCES

---

1. Conseil consultatif de pharmacologie. Le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie et la radiothérapie, 1998.
2. Kris M, Hesketh P, Somerfield M, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller J, Morrow G, Chinnery L, Chesney M, Gralla R, Grunberg S. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2932-2947.
3. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Perugia International Cancer Conference VII. Consensus conference on antiemetic therapy, mars 2008, [www.mascc.org](http://www.mascc.org), consulté en ligne le 28 août 2008.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis (V.3.2008) 2008, [www.nccn.org](http://www.nccn.org), consulté en ligne le 19 avril 2009.
5. Sun CC, Bodurka DC, Donato ML, Rubenstein EB, Borden CL, Basen-Engquist K, Munsell MF, Kavanagh JJ, Gershenson DM. Patient preferences regarding side effects of chemotherapy for ovarian cancer: do they change over time? *Gynecol Oncol* 2002;87(1):118-128.
6. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, 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.
7. Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2008;26(23):3903-3910.
8. Roila F, Fatigoni S. New antiemetic drugs. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 2):ii96-ii100.
9. Dando T, Perry C. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004;64(7):777-794.
10. Hesketh P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-2494.
11. Jordan K, Sippel C, Schmoll H. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007;12(9):1143-1150.
12. 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.
13. Navari R. Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(1):51-59.
14. Constenla M. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1683-1691.
15. Hesketh P, Kris M, Grunberg S, Beck T, Hainsworth J, Harker G, Aapro M, Gandara D, Lindley C. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15(1):103-109.
16. Grunberg S, Osoba D, Hesketh P, Gralla R, Borjeson S, Rapoport B, du Bois A, Tonato M. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update. *Support Care Cancer* 2005;13(2):80-84.
17. Geling O, 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.
18. Herman T, Einhorn L, Jones S, Nagy C, Chester A, Dean J, Furnas B, Williams S, Leigh S, Dorr R, Moon T. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1979;300(23):1295-1297.
19. 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](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2006/anzemet_nth-aah-fra.php), consulté en ligne le 23 juin 2006.

20. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare Series [intranet database]. Version 5.1. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare.
21. Aprepitant (Emend<sup>MC</sup>). Monographie de produit. Merck Frosst Canada Ltée, Kirkland (Québec).
22. 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, 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.
23. Bechtel T, Crawford B, Gordon S, Penza S, Hofmeister C, Benson D, Devine S, James A, Solove R, 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.
24. 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, van Belle S. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(6):609-616.
25. Massaro A, Lenz K. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):77-85.
26. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Utilisation de l'aprepitant (Emend<sup>MC</sup>) pour la prévention des nausées et des vomissements consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie émétisante, 2008;36 pages.
27. Kris M, Tyson L, Gralla R, Clark R, Allen J, Reilly L. Extrapyramidal reactions with high-dose metoclopramide. *N Engl J Med* 1983;309(7):433-434.
28. Büttner M, Walder B, von Elm E, Tramèr MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004;101(6):1454-1463.
29. Dvorak P. Que faire avec les formulations orales ne pouvant être coupées ou écrasées? *Québec Pharmacie* 2008;5(3):23-30.
30. Abali H, Oyan B, Ozisik Y, 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 ASCO Annual Meeting Proceedings 2004;22(14S-July 15 Supplement):8081.
31. Mandalà M, Cremonesi M, Rocca A, Cazzaniga M, Ferretti G, Di Cosimo S, Ghilardi M, Cabiddu M, Barni S. Midazolam for acute emesis refractory to dexamethasone and granisetron after highly emetogenic chemotherapy: a phase II study. *Support Care Cancer* 2005;13(6):375-380.
32. Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):64S-69S.
33. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, Latreille J, Lofters W, Yau J, Palmer M, Zee B, Levy M, Pater J. Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994;12(5):1050-1057.
34. Maranzano E, Feyer P, Molassiotis A, Rossi R, Clark-Snow R, Olver I, Warr D, Schiavone C, Roila F, Participants in the Perugia Consensus Conference 2004. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;76(3):227-233.
35. Tonato M, Clark-Snow RA, Osoba D, Del Favero A, Ballatori E, Borjeson S. Emesis induced by low or minimal emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13(2):109-111.
36. Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, Hammar M, Börjeson S. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer* 2009;17(1):23-32.
37. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. Radiation-induced emesis: a



prospective observational multicenter Italian trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(3):619-625.

38. Feyer P, Maranzano E, Molassiotis A, Clark-Snow R, Roila F, Warr D, Olver I. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support Care Cancer* 2005;13(2):122-128.

39. Horiot JC, Aapro M. Treatment implications for radiation-induced nausea and vomiting in specific patient groups. *Eur J Cancer* 2004;40(7):979-987.

## **ANNEXE I : Liste des auteurs et des réviseurs**

---

### **Rédaction**

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

### **Révision interne**

D<sup>r</sup> Jean Latreille, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine  
D<sup>r</sup> Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)  
D<sup>re</sup> Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

### **Comité des pharmaciens**

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

### **Révision externe**

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

## Révision interne et adoption

### Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

M. Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix

D<sup>r</sup> Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M<sup>me</sup> Nicole Déry, pharmacienne, représentante du Conseil du médicament

M<sup>me</sup> Mariève Doucet, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M<sup>me</sup> Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D<sup>r</sup> Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage

M<sup>me</sup> Stéphanie Goulet, Ph.D., responsable méthodologique, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

M<sup>me</sup> Mélanie Kavanagh, Ph.D., coordonatrice, Direction de la lutte contre le cancer (MSSS)

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

D<sup>r</sup> Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M<sup>me</sup> Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D<sup>r</sup> Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

M<sup>me</sup> Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

D<sup>r</sup> Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

D<sup>re</sup> Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D<sup>r</sup> Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoynes

D<sup>r</sup> Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M<sup>me</sup> Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's

D<sup>r</sup> François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier régional de Trois-Rivières

### **Dégagement de responsabilité**

Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

### **Ce guide s'adresse à :**

Tous les professionnels de la santé intéressés par la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus et retardés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie antinéoplasique émétisante ou à un traitement de radiothérapie.

### **Conflits d'intérêts**

Mesdames Suzanne Frenette, Mireille Poirier et Lucie Surprenant ont agi à titre de conférencières sur les antiémétiques, dont faisait partie l'aprépitant, lors d'événements subventionnés par Merck Frosst Ltée.

### **Financement**

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.