

Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Guidelines for prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting

J.-P. Durand¹, I. Madelaine², F. Scotté³

¹Unité de cancérologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France
<jean-philippe.durand@cch.aphp.fr>

²Service de pharmacie, hôpital Saint-Louis, 75475 Paris, France

³Service de cancérologie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

Article reçu le 30 avril 2009,
accepté le 6 mai 2009

Tirés à part : J.-P. Durand

Résumé. Parmi les soins oncologiques de support, la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) a connu des évolutions importantes ces deux dernières décennies. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des vomissements et l'arrivée de deux classes d'antiémétiques à fort index thérapeutique, les antagonistes des récepteurs de type 3 à la sérotonine (anti-5HT3 ou sétrons) dans les années 1990 et les antagonistes des récepteurs de type 1 aux neurokinines (anti-NK1) en 2000, associés ou non aux corticoïdes, ont contribué à l'amélioration du contrôle de cet effet secondaire invalidant, toujours redouté des patients. Il est nécessaire de distinguer les phases anticipatoire, aiguë (24 premières heures) et retardée, de tenir compte du niveau émétisant des protocoles de chimiothérapie (très faiblement, faiblement, moyennement et hautement) et des facteurs de risques individuels reconnus. En se fondant sur les dernières publications des sociétés savantes internationales, nous proposons ici des recommandations méthodologiques et thérapeutiques pour la prophylaxie primaire et secondaire de la phase aiguë et retardée des NVCI. ▲

Mots clés : nausées, vomissements, chimiothérapie, prophylaxie, soins de support, qualité

Abstract. For the past two decades, significant developments have been made in supportive care for the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). A better understanding of the pathophysiology of vomiting and the introduction of two new classes of antiemetic agents with a high therapeutic index (serotonin type 3 receptor antagonists [anti-5HT3 or setrons] in the 1990s and neurokinin type 1 receptor antagonists [anti-NK1] in 2000), possibly combined with corticosteroids, have helped to improve the management of this distressing side effect, constantly feared by patients. It is essential to distinguish between the anticipatory, acute (first 24 hours) and delayed phases of CINV, to take into account the emetogenic potential of the different chemotherapy protocols (very low, low, moderate and high) together with individual risk factors. The authors would like to propose methodological and therapeutic recommendations for the primary and secondary prophylaxis of the acute and delayed phases of CINV, based on recent publications by international learned societies. ▲

Key words: nausea, emesis, chemotherapy, prophylaxis, supportive care, quality

Les nausées et vomissements restent l'un des effets secondaires le plus redouté par les patients qui débutent un traitement par chimiothérapie anticancéreuse [1]. Le mauvais contrôle des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) a un impact majeur sur la qualité de vie des patients, sur

leur activité quotidienne, professionnelle, sur leur vie sociale et relationnelle [2]. Les NVCI peuvent aussi être responsables de complications métaboliques graves. Pourtant, parmi les soins oncologiques de support visant à contrôler les effets secondaires des médicaments antitumoraux, les traitements antiémétiques

ont réalisé, en 30 ans, des progrès importants permettant une amélioration significative de la prévention des phénomènes émétiques. Cet article propose une synthèse de l'état actuel des connaissances sur la physiopathologie des NVCI, sur les médicaments antiémétiques disponibles et reprend les recommandations internationales sur les traitements prophylactiques des NVCI, récemment publiées.

Physiopathologie

Le réflexe de vomissement est un mécanisme complexe de protection de l'organisme contre un poison ingéré. Au concept de centre unique du vomissement, anatomiquement identifiable, on préfère aujourd'hui celui d'une organisation de différentes zones neuronales interconnectées, au niveau du rhombencéphale, pour déclencher le réflexe émétique ; on parle maintenant de *central pattern generator* (CPG).

Ce CPG est stimulé par deux voies principales : une d'origine périphérique constituée des neurones vagues abdominaux et une d'origine centrale issue de l'*area postrema*, située dans le plancher du quatrième ventricule, appelée également « zone gâchette » (*chemoreceptive trigger zone* — CTZ).

Au niveau périphérique, on trouve sur les extrémités terminales des voies vagues afférentes, différents récepteurs, en particulier : les récepteurs de type 3 à la sérotonine (ou 5-hydroxytryptophane — 5-HT), de type 1 aux neurokinines (NK1) et à la cholécystokinine. Les agents antitumoraux, par des mécanismes muqueux directs et d'origine sanguine, stimulent la libération de médiateurs par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle supérieur, qui se lient à leurs récepteurs respectifs sur les terminaisons vagues à proximité. Cela provoque un stimulus afférent qui se termine dans le tronc cérébral dorsal, essentiellement dans le noyau du tractus solitaire (NTS), et active alors le CPG. Parmi les différents médiateurs locaux, la sérotonine (5-HT) joue le rôle le plus important. Ce mécanisme dépendant des voies vagues est considéré comme prédominant à la phase aiguë, et l'inhibition périphérique de la liaison de la 5-HT aux récepteurs 5-HT₃ sur les fibres vagues afférentes constitue le principal mécanisme par lequel les anti-5-HT₃ exercent leur effet antiémétique.

Au niveau de l'*area postrema*, la barrière hémato-méningée est poreuse, et les antitumoraux ou leurs méta-

bolites peuvent donc stimuler directement les neurones de la CTZ. Les neuromédiateurs impliqués à ce niveau sont notamment : la sérotonine, la dopamine (qui active les récepteurs de type 2) et la substance P. Cette dernière active les récepteurs NK1, présents également dans le NTS. Même si les antagonistes des récepteurs NK1 peuvent avoir un site d'action périphérique, leur efficacité clinique repose uniquement sur leur action centrale.

Les autres sources de stimuli à l'origine des NVCI sont des centres de la partie supérieure du système nerveux central situés dans des structures limbiques.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de NVCI sont de deux ordres :
– individuels : le risque est plus élevé chez la femme [3], chez le sujet de moins de 55 ans [3], chez le sujet anxieux ou qui pense être à haut risque de NVCI [5], chez les patients aux antécédents de mal des transports [6] ou de nausées gravidiques [7] ; l'intoxication alcoolique est un facteur protecteur [4] ;
– liés au traitement, fonction du potentiel émétogène des antitumoraux et la dose de chimiothérapie.

Le potentiel émétogène intrinsèque des antitumoraux est le facteur déterminant du potentiel émétogène d'un protocole de chimiothérapie. Hesketh [8] puis la conférence de consensus de la *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) [9] et les dernières recommandations du *National Comprehensive Cancer Network* [10] ont classé les médicaments antitumoraux en quatre niveaux d'émétogénicité : très faiblement, faiblement, moyennement et hautement émétisant (*tableau 1*).

Le médicament antitumoral le plus émétogène d'une association d'antitumoraux définit le niveau émétogène global du protocole de chimiothérapie. Pour les chimiothérapies fractionnées sur plusieurs jours, le médicament antitumoral le plus émétogène, administré à un jour donné, définit le niveau émétogène de l'association administrée ce jour-là.

Présentation clinique et épidémiologie

Les NVCI se divisent en trois phases cliniques distinctes :
– les NVCI anticipés qui surviennent dans les 24-48 heures qui précèdent l'administration de la chimio-

Tableau 1. Émétogénicité des médicaments antitumoraux, en l'absence de prophylaxie antiémétique.

Très faiblement	Faiblement	Moyennement	Hautement
Risque de NVCI < 10 %	Risque de NVCI entre 10 et 30 %	Risque de NVCI entre 31 et 90 %	Risque de NVCI > 90 %
Alemtuzumab	Bexarotène	Aldesleukine > 12-15 MU ^b /m ^{2a}	Altrétamine
Interféron alpha	Capécitabine	Azacitidine	Carmustine > 250 mg/m ^{2a}
L-asparaginase	Cytarabine 100-200 mg/m ^{2a}	Bendamustine	Cisplatine > 50 mg/m ^{2a}
Bévacizumab	Docétaxel	Busulfan > 4 mg/j	Cyclophosphamide > 1,5 g/m ^{2a}
Bléomycine	Doxorubicine liposomale	Carboplatine	Dacarbazine
Bortézomib	Étoposide i.v.	Carmustine < 250 mg/m ^{2a}	Méchloréthamine
Busulfan	Fludarabine <i>per os</i>	Cisplatine < 50 mg/m ^{2a}	Procarbazine
Cétuximab	5-fluorouracile	Cyclophosphamide < 1,5 g/m ^{2a}	Streptozocine
Chlorambucil	Gemcitabine	Cyclophosphamide <i>per os</i>	
Cladribine	Ixabépilone	Cytarabine > 1 g/m ^{2a}	
Dasatinib	Méthotrexate 50-250 mg/m ^{2a}	Dactinomycine	
Décitabine	Mitomycine C	Daunorubicine	
Denileukin diftitox	Mitoxantrone	Doxorubicine	
Erlotinib	Nilotinib	Épirubicine	
Fludarabine i.v.	Paclitaxel	Étoposide <i>per os</i>	
Gefitinib	Pemétréxed	Idarubicine i.v. et <i>per os</i>	
Gemtuzumab ozogamycine	Topotécan i.v. et <i>per os</i>	Ifosfamide	
Hydroxyurée	Vorinostat	Irinotécan	
Lapatinib		Imatinib	
Lénalidomide		Lomustine	
Melphalan <i>per os</i>		Melphalan i.v. > 50 mg/m ^{2a}	
Méthotrexate < 50 mg/m ^{2a}		Méthotrexate 250-1 000 mg/m ^{2a}	
Nélarabine		Oxaliplatine > 75 mg/m ^{2a}	
Panitumumab		Témozolomide	
Pentostatine		Trioxyde d'arsenic	
Rituximab		Vinorelbine <i>per os</i>	
Sorafenib			
Sunitinib			
Temsirolimus			
Thalidomide			
Thioguanine			
Trastuzumab			
Vinblastine			
Vincristine			
Vinorelbine i.v.			

NVCI : nausées et vomissement chimio-induits ; i.v. : intraveineux.

^a mètre carré de surface corporelle.

^b millions d'unités.

thérapie. Ils correspondent à une réponse conditionnée, fonction du niveau d'anxiété du patient et de la sévérité des NVCI vécus lors des précédentes cures, en particulier la première ;

- les NVCI aigus qui surviennent pendant les 24 premières heures de la chimiothérapie ;
- les NVCI retardés qui surviennent au-delà des 24 premières heures.

Médicaments antiémétiques

Anti-D2

Les antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 (benzamides, phénothiazines et butyrophénones) furent les premiers antiémétiques utilisés. Leur index thérapeutique est faible, et ils présentent de nombreux effets

indésirables, en particulier, pour certains, au niveau du système nerveux central (métoclopramide, halopéridol, chlorpromazine). Ces médicaments ont une efficacité limitée qui restreint leur usage au traitement de secours chez les patients qui ont des nausées et vomissements intercurrents, malgré une prophylaxie antiémétique optimale [11, 12]. Éventuellement, ils peuvent être utilisés comme prophylaxie antiémétique, en cas de contre-indication aux corticoïdes, pour les chimiothérapies faiblement émétisantes. À noter que l'efficacité du métoclopramide (mais aussi ses effets secondaires centraux) augmente avec l'augmentation de la dose, probablement du fait de sa capacité à inhiber les récepteurs 5-HT₃ à des concentrations sanguines plus élevées [13]. L'alizapride (Plitican[®]) est une alternative intéressante au métoclopramide (Primpéran[®]), car il traverse très peu la barrière hémato-méningée, et sa toxicité neurologique centrale reste donc faible.

Anti-5-HT₃

Les antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT₃) ou sétrons ont révolutionné la prophylaxie antiémétique dans les années 1990. En France, ils sont actuellement au nombre de quatre à avoir l'AMM dans la prévention des NVCI : l'ondansétron (Zophren[®], GlaxoSmithKline et génériques), le granisétron (Kytril[®], Roche et génériques), le tropisétron (Navoban[®], Novartis) et en attente de distribution après obtention de l'AMM européenne, le palonosétron (Aloxi[®], MGI Pharma). Les anti-5-HT₃ ont un index thérapeutique élevé. Ils ont tous la même efficacité [14, 15]. Leurs effets secondaires les plus fréquents sont une constipation, des céphalées légères et une élévation transitoire des taux d'enzymes hépatiques. En termes d'efficacité, une seule dose quotidienne est équivalente à plusieurs prises ; la voie orale, à dose adaptée, est équivalente à la voie intraveineuse [16, 17]. Une méta-analyse des études cliniques des anti-5-HT₃ a montré l'absence de bénéfice, à la phase retardée, de l'ajout d'un sétron aux corticoïdes dans la prévention des NVCI retardés [18].

Corticoïdes

L'effet antiémétique des corticoïdes a été décrit dès 1981 [19] ; leur mécanisme d'action n'est pas clairement connu. Ils sont efficaces en monothérapie dans les chimiothérapies faiblement émétisantes. Surtout, ils

potentialisent l'effet des autres antiémétiques (métoclopramide, anti-5-HT₃). Ils sont aussi indiqués dans la prévention des NVCI en phase retardée. Dans la littérature, le corticoïde le plus étudié est la dexaméthasone mais il n'y a pas d'éléments en faveur d'une supériorité de celle-ci sur les autres corticoïdes, à posologie adaptée (tableau 3) ; des études de détermination de dose ont conduit à fixer la posologie de dexaméthasone à 20 mg en prophylaxie, pour les chimiothérapies hautement émétisantes [20].

Anti-NK1

Les antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 sont les antiémétiques les plus récemment mis à disposition. Ils ciblent un nouveau type de récepteurs centraux impliqués surtout dans la genèse des nausées et vomissements retardés ; ces récepteurs sont activés par la substance P. L'aprépitant, par voie orale, (Emend[®], Merck-Sharp et Dohme-Chibret) est la seule molécule de cette nouvelle famille d'antiémétique, disponible actuellement. Sa forme injectable, le fosaprépitant (IVEmend[®], MSD) vient d'être récemment commercialisée ; c'est une prodrogue hydrosoluble de l'aprépitant qui est convertie en aprépitant dans les 30 minutes suivant l'administration intraveineuse. Quatre études de phase III ont montré que l'association de l'aprépitant aux antiémétiques conventionnels (sétron + corticoïde) améliorait le contrôle global des NVCI dans les chimiothérapies moyennement et hautement émétisantes, aussi bien à la phase aiguë qu'à la phase retardée [21-24]. Ce bénéfice se maintient sur plusieurs cycles de traitement [20, 21, 25]. Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, le hoquet et quelques troubles dyspeptiques. L'aprépitant est un substrat du cytochrome P450 3A4 et, dans une moindre mesure, du CYP 2C9, avec un effet inhibiteur modéré puis inducteur [26]. De nombreux médicaments sont métabolisés par cette voie ; différentes études de pharmacocinétique ont été réalisées. Elles n'ont pas montré d'interactions entre l'aprépitant et le docétaxel [27], la vinorelbine [28], l'ondansétron et le granisétron [28], le palonosétron [30]. Il existe une interaction avec le cyclophosphamide [31] et une forte suspicion d'interaction avec l'ifosfamide, avec un risque augmenté de toxicité neurologique [32, 33] : nous recommandons, dans ce cas, d'utiliser, dès j1, la posologie de 80 mg d'aprépitant (au lieu de 125 mg). Il existe une interaction avec la warfarine [34], la dexa-

méthasone et la méthylprednisolone dont les concentrations plasmatiques sont augmentées en cas de coadministration avec l'aprépitant [35] ; c'est pourquoi, la posologie des corticoïdes à visée antiémétique doit être diminuée de 40 % (et non celle des corticoïdes à visée antitumorale qui, dans ce cas, sont d'ailleurs également antiémétiques) quand ils sont associés à l'aprépitant (ce qui explique la diminution de la posologie « historique » de 20 à 12 mg de dexaméthasone dans les chimiothérapies hautement émétisantes).

Autres médicaments

Les cannabinoïdes ont montré une efficacité antiémétique, en particulier pour les chimiothérapies faiblement ou modérément émétisantes [36] ; leurs effets indésirables limitent leur utilisation. Ils ne sont pas autorisés en France.

Les benzodiazépines n'ont pas d'activité antiémétique proprement dite. Elles ont montré un intérêt dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements anticipés. Elles peuvent être utilisées en complément des autres associations d'antiémétiques, dans certains contextes, en particulier chez les patients anxieux [37]. L'olanzapine (Zyprexa[®], Lilly) qui inhibe plusieurs récepteurs de neurotransmetteurs, notamment les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, a montré, dans deux essais de phase II, une efficacité pour prévenir les NVCI aigus et retardés [38, 39]. La mirtazapine (Norset[®], Organon) peut également apporter un bénéfice dans le contrôle des nausées [40].

Recommandations méthodologiques sur la prise en charge des NVCI

L'amélioration de la qualité de la prise en charge des NVCI dans un service de cancérologie passe par trois étapes indispensables :

1. Définir le niveau émétisant de chaque protocole de chimiothérapie administré dans le service. Pour mémoire, le niveau émétisant d'un protocole associant plusieurs antitumoraux est déterminé par le niveau émétogène du médicament le plus émétisant. Le niveau émétisant doit apparaître clairement sur la feuille de prescription et d'administration de la chimiothérapie.
2. Classer l'ensemble des protocoles de chimiothérapie utilisés dans le service, dans un tableau à quatre colonnes, selon leur niveau émétisant : très faiblement, faiblement, moyennement, hautement éméti-

sant. Ce document sert de référence à l'ensemble des soignants (exemple du *tableau 2*).

3. Associer à chaque niveau émétisant, un protocole antiémétique clairement défini, respectant les recommandations internationales et d'emblée optimal. Ce protocole doit préciser : les antiémétiques qui doivent être administrés systématiquement avant et après la chimiothérapie (traitement prophylactique), les antiémétiques à administrer en cas de nausées et/ou de vomissements pendant la chimiothérapie et après la chimiothérapie (traitement de secours). En cas de prescription informatisée, le protocole antiémétique ainsi défini doit être incorporé au protocole de chimiothérapie. À ce protocole sont associées des ordonnances d'antiémétiques pour la prise en charge au domicile.

Quatre sociétés savantes (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer, American Society of Clinical Oncology, National Comprehensive Cancer Network et European Society for Medical Oncology*) ont récemment publié des recommandations actualisées pour l'utilisation des antiémétiques [16, 41, 42]. Ces recommandations sont globalement consensuelles (*tableau 4*).

Prophylaxie primaire des NVCI

Chimiothérapie hautement émétisante

Phase aiguë, avant l'administration de la chimiothérapie : association d'un anti-5-HT₃, d'un corticoïde et d'aprépitant ou fosaprépitant.

Phase retardée : association d'un corticoïde de j2 à j4 et d'aprépitant à j2 et j3.

Chimiothérapie moyennement émétisante

Phase aiguë, avant l'administration de la chimiothérapie : association d'un antagoniste 5-HT₃, d'un corticoïde et d'aprépitant ou fosaprépitant.

Phase retardée : apnépitant à j2 et j3.

Chimiothérapie faiblement émétisante

Phase aiguë, avant l'administration de la chimiothérapie : corticoïde seul.

Phase retardée : rien.

Chimiothérapie très faiblement émétisante

Phase aiguë, avant l'administration de la chimiothérapie : rien.

Phase retardée : rien.

Tableau 2. Émétogénicité des principaux protocoles de chimiothérapie, en l'absence de prophylaxie antiémétique.

Très faiblement	Faiblement	Moyennement	Hautement
Risque de NVCI < 10 %	Risque de NVCI entre 10 et 30 %	Risque de NVCI entre 31 et 90 %	Risque de NVCI > 90 %
Avastin	Tous les 21 ou 28 jours	ACVBP	5-FU-streptozotocine
Erbitux	Alimta	AI standard & intensifié	ABVD
Bléomycine	CYTA-BOM	Alimta-éloxatine	API-AI
Melphalan-prednisone	Hycamtin	Campto	BEACOPP
Navelbine i.v.	Muphoran	Campto-éloxatine	BEAM
Nexavar	Mitoxantrone	CAPOX-erbitux	BEP
Sutent	Paclitaxel	Carboplatine AUC 6 & 7	BEP-paclitaxel
Torisel	Taxol-avastin	Carboplatine-étoposide	CBV
Vectibix	Taxotère	Carboplatine-gemzar	Schémas de cisplatine
	Taxotère-navelbine	Carboplatine-LV5FU2	Cisplatine-étoposide
	Tous les 7 ou 14 jours	Carboplatine-navelbine	Cisplatine-gemzar
	Schémas de 5-FU	Carboplatine-paclitaxel	Cisplatine-LV5FU2
	5-FU-navelbine	Carboplatine-taxotère	Cisplatine-5-FU-taxotère
	Herceptin	CHOP ou R-CHOP	Cisplatine-navelbine
	Gemzar	CMF	Cisplatine-alimta
	Gemzar-navelbine	COP	Cisplatine-paclitaxel
	Gemzar-taxotère	COPADEM	Cisplatine-taxotère
	LV5FU2	EC ou AC	Cisplatine-xeloda
	LV5FU2-navelbine	Eloxatine-endoxan	Déticène
	Méthotrexate	Eloxatine-paclitaxel	DHAP
	Navelbine-xeloda	EOX	Doxorubicine hautes doses
	Paclitaxel hebdo	Étoposide-holoxan	Doxorubicine-streptozotocine
	Taxotère hebdo	FEC ou FAC	ECF
	Xeloda	FOLFIRI	ECX
	Xeloda-avastin	FOLFIRINOX	EP
		FOLFOX	Holoxan hautes doses
		GEMOX	ICE
		Holoxan	IVAP-IVA
		Méthotrexate	Méthotrexate hautes doses
		Navelbine-doxorubicine	VIP
		NAVOX	
		Taxotère-doxorubicine	
		TEC ou TAC	
		TOPOX	
		VAD	
		XELOX	

i.v. : intraveineux ; hebdo : hebdomadaire.

Situations particulières

Prophylaxie primaire pour les chimiothérapies sur plusieurs jours

Pour mémoire, le médicament antitumoral le plus émétogène administré à un jour donné définit le niveau émé-

togène de l'association administrée ce jour-là. Chaque jour, le patient doit recevoir l'association d'antiémétiques adaptée au risque émétogène de la chimiothérapie administrée ce jour-là. Si la prophylaxie comprend de l'aprépitant, la posologie de la première prise est de 125 mg puis, les jours suivants, de 80 mg par prise, à poursuivre deux jours après la fin de la chimiothérapie.

Tableau 3. Équivalence de doses de corticoïdes.

Corticoïdes	Posologie arrondie (mg)	Posologie arrondie (mg)
Dexaméthasone	12	8
Méthylprednisolone	64	44
Prednisone	80	55
Hydrocortisone	320	220

Prophylaxie primaire pour les chimiothérapies continues

Pour les chimiothérapies en continu sur plusieurs semaines, souvent faiblement émétisantes, il ne semble pas possible d'administrer un corticoïde au long cours. Un traitement systématique par anti-D2 est recommandé (métoclopramide [Primpéran®]) : 30 mg par

voie orale, une heure avant chaque administration ou prise de l'antitumoral). En cas d'échec, on choisira un sétron en une prise unique journalière, par voie orale, une heure avant l'antitumoral.

Prophylaxie secondaire des NVCI

Seul le NCCN a fait des propositions pour les patients ayant présenté des nausées ou vomissements malgré un traitement antiémétique prophylactique bien conduit.

Vomissements ou nausées pendant l'administration de la chimiothérapie ou à la phase aiguë

Cela incitera à reconsidérer le protocole antiémétique pour la cure suivante. On s'assurera dans un premier temps que le niveau émétisant de la chimiothérapie a

Tableau 4. Doses et schémas d'administration des agents antiémétiques en prévention systématique pour une chimiothérapie administrée sur un jour.

Médicament	Dose		En cas de nausées et vomissements
	Avant la chimiothérapie (j1)	Après la chimiothérapie	
Chimiothérapie hautement émétisante			Ajouter à la prochaine cure Soit une benzodiazépine la veille au soir de j1, le matin et le soir de j1 à j4. Soit un anti-D2 en perfusion continue pendant la chimiothérapie
Aprépitant (voie orale-Emend®, MSD)	Voie orale : 125 mg, 1 heure avant	Voie orale uniquement : 80 mg le matin de j2 et j3	
Fosaprépitant (voie i.v.-IVEmend®, MSD)	Voie i.v. : 115 mg, 30 minutes avant		
Granisétron (Kytril®, Roche ou génériques)	Voie i.v. : 3 mg, 30 minutes avant Voie orale : 2 mg, 1 heure avant		
Ondansétron (Zophren®, GSK ou génériques)	Voie i.v. : 8 à 16 mg, 30 minutes avant Voie orale : 16 mg, 1 heure avant		
Dexaméthasone	Voie i.v. : 12 mg, 30 minutes avant Voie orale : 12 mg, 1 heure avant	Voie i.v. : 8 mg de j2 à j4 Voie orale : 8 mg de j2 à j4	
Chimiothérapie moyennement émétisante			
Aprepitant (voie orale-Emend®, MSD)	Voie orale : 125 mg, 1 heure avant	Voie orale uniquement : 80 mg le matin de j2 et j3	
Fosaprépitant (voie i.v.-IVEmend®, MSD)	Voie i.v. : 115 mg, 30 minutes avant		
Granisétron (Kytril®, Roche ou génériques)	Voie i.v. : 3 mg, 30 minutes avant Voie orale : 2 mg, 1 heure avant		
Ondansétron (Zophren®, GSK ou génériques)	Voie i.v. : 8 à 16 mg, 30 minutes avant Voie orale : 8 mg, 1 heure avant et 12 heures après		
Dexaméthasone	Voie i.v. : 12 mg, 30 minutes avant Voie orale : 12 mg, 1 heure avant		Voie i.v. : 8 mg à j2 et j3 Voie orale : 8 mg à j2 et j3
Chimiothérapie faiblement émétisante			
Dexaméthasone	Voie i.v. : 12 mg, 30 minutes avant Voie orale : 12 mg, 1 heure avant		Soit un anti-5-HT3, soit un anti-D2

été correctement établi, et que le traitement antiémétique prophylactique correspondait au bon niveau émétisant. Si tel était le cas, on recommande :

- en cas de chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante : ajouter, lors de la prochaine cure, soit une prise de benzodiazépine une heure avant le début de la chimiothérapie (par exemple alprazolam 0,5 mg), soit un anti-D2 en perfusion continue pendant la chimiothérapie (métoclopramide — 60 mg ou alizapride [Plitican[®]] — 600 mg) ;
- en cas de chimiothérapie faiblement émétisante : ajouter, lors de la prochaine cure, un sétron en une prise unique par voie orale, une heure avant le début de la chimiothérapie ;
- en cas de chimiothérapie très faiblement émétisante : donner, une heure avant le début de la chimiothérapie, un anti-D2 par voie orale (métoclopramide [Primpéran[®]] : 30 à 40 mg).

Vomissements ou nausées à la phase retardée

Cela incitera également à reconsidérer le protocole antiémétique pour la cure suivante, en s'assurant dans un premier temps que niveau émétisant et traitement antiémétique prophylactique étaient corrects. Si tel est le cas, on recommande :

- en cas de chimiothérapie hautement émétisante : ajouter, lors de la prochaine cure, une prise de benzodiazépine, matin et soir, de j1 à j4 ;
- en cas de chimiothérapie moyennement émétisante : ajouter, lors de la prochaine cure, une prise de corticoïdes à j2 et j3.

Traitements de secours

Pendant la chimiothérapie, il est inutile d'administrer à nouveau un sétron ou un bolus de corticoïdes. Il est préférable de recourir à un anti-D2, en bolus : métoclopramide 30 mg ou alizapride 300 mg, en perfusion i.v. de 10-15 minutes. Ces injections sont renouvelables deux fois. En cas d'échec des anti-D2 ou d'emblée si le patient est manifestement angoissé, on choisira une benzodiazépine : triazolam ou alprazolam par voie orale, diazépam par voie i.v.

Pendant les 24 premières heures : le traitement de secours est classiquement un anti-D2. Il est toutefois possible d'administrer un sétron, 12 heures après la première prise de sétron. En cas d'état nauséux persistant, on aura recours à une benzodiazépine.

À la phase retardée : le traitement de secours est classiquement un anti-D2. En cas d'état nauséux persistant, on aura recours à une benzodiazépine.

Traitements complémentaires

La place des traitements complémentaires est également à considérer. Certains ont donné lieu à des études randomisées correctement conduites. Les techniques d'acupuncture ont été évaluées dans une méta-analyse de la base Cochrane [43]. Onze études randomisées ont été retenues, regroupant 1 247 patients ayant bénéficié d'un traitement standard antiémétique associé ou non à une technique stimulant des points d'acupuncture (acupuncture à l'aiguille, acupression, stimulation électrique). Une efficacité significative a été globalement retrouvée sur l'incidence des événements émétogènes (HR = 0,82 ; IC 95 % = [0,69-0,99] ; $p = 0,04$), mais pas sur la sévérité des symptômes. L'utilisation invasive d'aiguilles simples ou d'électrostimulation réduit l'incidence des vomissements aigus (respectivement RR = 0,74 ; IC 95 % = [0,58-0,94] ; $p = 0,01$ et RR = 0,76 ; IC 95 % = [0,6-0,97] ; $p = 0,02$) mais n'a pas d'impact sur la sévérité des incidents. Aucune donnée sur les événements retardés n'est analysée. Les investigations non invasives n'ont pas d'impact significatif retrouvé sur les NVCI.

Conclusion

Les recommandations pour la prophylaxie antiémétique des NVCI sont aujourd'hui validées par plusieurs sociétés savantes ; elles font partie intégrante des soins oncologiques de support permettant une prise en charge de qualité des patients atteints de cancer. La diffusion de ces référentiels de bonne pratique doit permettre, à l'avenir, de réduire au maximum l'incidence des NVCI.

Références

1. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community. *Cancer* 2003 ; 97 : 2880-6.
2. 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 : 4472-8.

3. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Latreille J, Kaizer L. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 116-23.
4. Pollera CF, Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis: definition and validation of a predictive logistic model. *Cancer* 1989 ; 64 : 1117-22.
5. Roscoe JA, Bushunow P, Morrow GR, Hickok JT, Kuebler PJ, Jacobs A, et al. Patient experience is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004 ; 101 : 2701-8.
6. Morrow GR. The effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer* 1985 ; 55 : 2766-70.
7. Martin M, Diaz-Rubio E. Emesis during past pregnancy: a new prognostic factor in chemotherapy-induced emesis. *Ann Oncol* 1990 ; 1 : 152-3.
8. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *Oncologist* 1999 ; 4 : 191-6.
9. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy—and radiotherapy—induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 20-8.
10. National Comprehensive Cancer Network Clinical. *Practice Guidelines in Oncology Antiemesis VI*. 2009 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf.
11. Gralla RJ. Metoclopramide: a review of antiemetic trials. *Drugs* 1983 ; 25 (Suppl 1) : 63-73.
12. Wampler G. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. *Drugs* 1983 ; 25 (Suppl 1) : 35-51.
13. Blower PR. The role of specific 5-HT3 receptor antagonism in the control of cytostatic drug-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990 ; 26 (Suppl 1) : S8-11.
14. Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HH, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3 receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007 ; 15 : 1023-33.
15. Bonnetere J, Hecquet B, Fenaux I, Delzenne A, Carlier D, Darloy F, et al. Pour le Groupe de recherche en cancérologie du Nord. Granisetron (i.v.) compared with ondansetron (i.v. plus oral) in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. A cross-over study. *Bull Cancer* 1995 ; 82 : 1038-43.
16. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Fever P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2932-47.
17. Mabro M, Kerbrat P, le groupe d'études du granisétron. Étude comparative du granisétron *per os* et de l'ondansétron i.v. chez des patientes recevant une chimiothérapie pour un cancer du sein. *Bull Cancer* 1999 ; 86 : 295-301.
18. Geling O, Eichler HG. 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 : 1289-94.
19. Aapro MS, Alberts DS. High-dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981 ; 7 : 11-4.
20. The Italian Group for Antiemetic Research. Double blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2937-42.
21. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. 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 : 4112-9.
22. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy induced nausea and vomiting: results from a randomized, double blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003 ; 97 : 3090-8.
23. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after one cycle of moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2822-30.
24. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2009 (Epub head of print).
25. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, Hesketh PJ, Eisenberg PD, Raf-topoulos H, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005 ; 104 : 1548-55.
26. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004 ; 44 : 215-23.
27. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, van Dyck K, Majumdar A, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005 ; 55 : 609-16.
28. Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S, et al. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 ; 59 : 407-12.
29. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orlowski LH, Panebianco D, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003 ; 25 : 1407-19.
30. Shah AK, Hunt TL, Gallagher SC, Cullen Jr. MT. Pharmacokinetics of palonosetron in combination with aprepitant in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2005 ; 21 : 595-601.
31. de Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005 ; 56 : 370-8.
32. Durand JP, Gourmel B, Mir O, Goldwasser F. Antiemetic neurokinin-1 antagonist aprepitant and ifosfamide-induced encephalopathy. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 808-9.
33. Howell JE, Szabatura AH, Hatfield Seung A, Nesbit SA. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract* 2008 ; 14 : 157-62.
34. Depré M, Van Hecken A, Oeyen M, De Lepeleire I, Laethem T, Rothenberg P, et al. Effect of aprepitant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 ; 61 : 341-6.
35. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL, et al. Effects of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 74 : 17-24.
36. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001 ; 323 : 16-21.

37. Laszlo J, Clark RA, Hanson DC, Tyson L, Crumpler L, Gralla R. Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin: a drug having antiemetic, amnesic and anxiolytic effects. *J Clin Oncol* 1985 ; 3 : 864-9.
38. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, Loehrer Sr PJ, Johnson C, Mayer ML, *et al.* A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005 ; 13 : 529-34.
39. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer Sr PJ, Passik SD, Vinson J, McClean J, *et al.* A phase II trial of olanzapine, dexamethasone and palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group Study. *Support Care Cancer* 2007 ; 15 : 1285-91.
40. Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good anti-nausea effects. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007 ; 16 : 351-4.
41. Ettinger DS, Bierman PJ, Bradbury B, Comish CC, Ellis G, Ignoffo RJ, *et al.* Antiemesis. *J Natl Compr Canc Netw* 2007 ; 5 : 12-33.
42. Herrstedt J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2007 ; 18 (Suppl 2) : ii83-iii5.
43. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble SL, Issell BF, *et al.* Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. n° : CD002285. Doi: 10.1002/14651858.CD002285.pub2.