

## Utilisation de l'aprépitant pour les nausées et les vomissements réfractaires secondaires à la chimiothérapie chez une adolescente

Geneviève Ouellet, Roxane Therrien

### Résumé

**Objectif :** Présenter un cas d'utilisation de l'aprépitant.

**Résumé du cas :** Il s'agit d'une patiente de 15 ans atteinte d'un ostéosarcome et traitée par chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine. La patiente a éprouvé, lors de ses premiers cycles de traitement, des nausées et des vomissements aigus et retardés très importants, réfractaires aux antiémétiques habituels. Un essai à l'aprépitant a été tenté. Ce médicament n'étant pas commercialisé au Canada, il a dû être obtenu par le biais du Programme d'accès spécial aux médicaments (PAS) de Santé Canada. L'aprépitant a amélioré de façon significative le contrôle des nausées et des vomissements chez cette patiente.

**Discussion :** L'aprépitant est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine-1 (NK-1). Il est administré par voie orale en combinaison avec les antinauséux conventionnels, incluant les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Plusieurs régimes ont été testés post-cisplatine, démontrant tous une meilleure efficacité dans la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés, comparativement à la thérapie standard seule.

**Conclusion :** L'aprépitant est un antiémétique qui semble prometteur, particulièrement dans le traitement des nausées et des vomissements retardés. Toutefois, certaines questions doivent encore être élucidées par des études cliniques, surtout chez les enfants et les adolescents.

**Mots clés :** apnépitant, antiémétique, substance P, antagoniste récepteur NK1, cisplatine

### Présentation du cas

AB est une patiente de 15 ans, sans histoire médicale antérieure particulière, qui a été diagnostiquée d'un ostéosarcome du fémur gauche non métastatique. Elle a été traitée initialement selon le protocole POG 9754, suivi du protocole AOST 0331 en raison d'une réponse histologique défavorable au traitement initial. Le tableau I présente la chimiothérapie reçue par la patiente jusqu'à ce jour. Il s'agit d'une chimiothérapie très intensive incluant du cisplatine à haute dose ( $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ ).

Dès le premier cycle de chimiothérapie, la patiente a été extrêmement nauséuse, avec plusieurs vomissements pendant le traitement ainsi que plusieurs jours après celui-ci, et ce, malgré l'utilisation des antiémétiques habituels. Le tableau I présente les antiémétiques utilisés lors de chaque cycle de chimiothérapie. Il est à noter qu'il s'agit des traitements prescrits au début de chaque cycle, et certains ajustements peuvent avoir été faits par la suite, qui n'ont pas été notés ici par souci de synthèse.

Au cours des cycles subséquents, de nombreux essais ont été faits pour tenter d'améliorer le contrôle des nausées et des vomissements. L'ajout de la prochlorpérazine semblait avoir apporté un meilleur contrôle des vomissements sans toutefois soulager les nausées, qui étaient toujours très présentes. Les effets secondaires de la prochlorpérazine (étourdissements et somnolence) ont mis un terme à son utilisation. L'ajout de la nabilone s'est révélé peu efficace. Par contre, l'utilisation de cette molécule a tout de même été poursuivie faute de médicament plus efficace. À la semaine 1 du 2<sup>e</sup> protocole, la patiente ne voulait plus recevoir la nabilone en raison des effets indésirables et du faible bénéfice ressenti. De la somnolence et des étourdissements ont aussi été ressentis par la patiente avec le dimenhydrinate ainsi qu'avec la combinaison métoclopramide/diphenhydramine, qui furent aussi cessés. Le lorazépam, utilisé de façon régulière, semblait être la meilleure approche, la composante d'anxiété étant très présente chez cette patiente.

Les hospitalisations pour chimiothérapie se prolongeaient souvent au-delà de la date prévue de congé en raison des nausées et des vomissements allant jusqu'à empêcher l'alimentation. De l'alimentation parentérale a été prescrite à une reprise, et la patiente a été mise sous gavages nocturnes. La patiente a dû également être hospitalisée pour de la déshydratation importante secondaire à des nausées et à des vomissements à la suite d'un cycle de doxorubicine/cisplatine. À la suite de cette hospitalisation, l'équipe traitante a décidé d'entreprendre des démarches auprès du PAS pour obtenir l'apnépitant.

---

*Geneviève Ouellet, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne au CHU Mère-Enfant Sainte-Justine.*

*Roxane Therrien, B. Pharm, M. Sc., est pharmacienne au CHU Mère-Enfant Sainte-Justine.*

**Tableau I :** *Informations sur la chimiothérapie, les antiémétiques et les nausées et vomissements de A.B.*

Protocole	Semaine de tx	Agents utilisés	Potentiel émétisant <sup>1</sup>	Antiémétiques utilisés	Nausées	Vomissements	Nausées et vomissements retardés	Commentaires	
POG 9754	1	<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs <b>Cisplatine</b> 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs	5	Ond, Dex, Mét, Dip, Lor, Dim	+++	+++ (ad 1 sem post-cisplatine)	+++	Aucun apport PO toléré Hospitalisation prolongée (8 jours supp.)	
	4	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Gra, Dex, Lor, Pro, Nab	+	0	0		
	5	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Gra, Dex, Lor, Pro, Nab	+	0	0	Nausées et vomissements anticipatoires	
	6	<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs  <b>Cisplatine</b> 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs	5	Ond, Dex, Lor, Mét, Nab	+++	+++	+++	Perte de poids de 10 % depuis semaine 1 Hospitalisée 1 semaine après congé pour déshydratation à la suite de nausées et de vomissements retardés incœrcibles	
	9	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Ond, Dex, Lor, Pro, Nab	+++	0	0	Nausées anticipatoires	
	10	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Ond, Dex, Lor, Pro, Nab	+++	0	0		
	11	CHIRURGIE							
	13	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Gra, Lor, Mét, Nab, Dim	+	+	+	Pas de dexaméthasone, car installation prothèse Nausées anticipatoires Difficultés alimentaires, HAIV	
	14	<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs <b>Cisplatine</b> 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs	5	<b>* Aprépitant *</b> Gra, Dex, Lor, Nab, Dim	+	0	0	Moments sans nausées	
	AOST 0331	1	<b>Étoposides</b> 100 mg/m <sup>2</sup> x 5 jrs  <b>Ifosfamide</b> 2,8 mg/m <sup>2</sup> x 5 jrs	4	<b>* Aprépitant *</b> Gra, Dex, Lor, Mét	+	+	+++	Hospitalisée 3 jours supplémentaires en raison de nausées et de vomissements
		4	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	0	0	
5		<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs <b>Ifosfamide</b> 3 g/m <sup>2</sup> x 3 jrs	5	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	+	0	Moments sans nausées	
8		<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	0	0		
9		<b>Étoposide</b> 100 mg/m <sup>2</sup> x 5 jrs  <b>Ifosfamide</b> 2,8 mg/m <sup>2</sup> x 5 jrs	4	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	+	0	Nausées anticipatoires Moments sans nausées	
12		<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	<b>* Aprépitant *</b> Ond, Dex, Lor, Mét, Dip	+	0	0	Nausées anticipatoires	

**Tableau I :** Informations sur la chimiothérapie, les antiémétiques et les nausées et vomissements de A.B. (suite)

Protocole	Semaine de tx	Agents utilisés	Potentiel émétisant <sup>1</sup>	Antiémétiques utilisés	Nausées	Vomissements	Nausées et vomissements retardés	Commentaires
	13	<b>Doxorubicine</b> 37,5 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs	5	* <b>Aprépitant</b> *	+	0	0	Moments sans nausées
		<b>Cisplatine</b> 60 mg/m <sup>2</sup> x 2 jrs						On, Dex, Lor, Mét, Dip
	16	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	* <b>Aprépitant</b> * Ond, Dex, Lor, Mét	+	Nausées légères	0	Nausées et vomissements anticipatoires
	17	<b>Étoposide</b> 100 mg/m <sup>2</sup> x 4 jrs	4	* <b>Aprépitant</b> * Ond, Dex, Lor	+	+	+++	Nausées et vomissements anticipatoires Moments sans nausées
(doses diminuées de 20 % en raison de neutropénie prolongée)		<b>Ifosfamide</b> 2,8 mg/m <sup>2</sup> x 4 jrs						Hospitalisation prolongée (9 jours supp.)
	20	<b>Méthotrexate</b> 12 g/m <sup>2</sup>	4	Ond, Dex, Lor	++	++	+++	Nausées anticipatoires

Dex = dexaméthasone 10 mg IV pré chimio puis q6h prn ou régulier (5 mg si avec aprépitant)

Dim = dimenhydrinate 50 mg IV q6h prn

Dip = diphenhydramine 25 mg IV q6 heures prn ou régulier avec métoprolol et prochlorpérazine

Gra = granisétron 2 mg IV q4h rég (max:2)

Lor = lorazépam 0,5 à 1 mg IV q6h prn ou régulier

Mét = métoprolol 50 mg IV q6 heures prn ou régulier

Nab = nabilone 0,5 à 1 mg PO die

Ond = ondansétron 8 mg IV q4h rég (max:3)

Pro = prochlorpérazine 5 mg pré et q6h prn

L'aprépitant a été introduit à la 14<sup>e</sup> semaine de traitement pour un cycle de deux jours de doxorubicine/cisplatine. Il a été administré à raison de 125 mg PO la première journée de chimiothérapie et de 80 mg PO les deuxième et troisième journées. Même si l'aprépitant est officiellement indiqué seulement pour les cycles de chimiothérapie incluant le cisplatine, considérant la gravité des nausées et des vomissements expérimentés par cette patiente, il a été décidé de l'utiliser pour tous les autres cycles.

### Analyse du cas

L'évaluation de l'efficacité de l'aprépitant chez cette patiente est extrêmement complexe, car plusieurs facteurs ont pu influencer les nausées et les vomissements. Premièrement, la composante psychologique chez cette patiente anxieuse était très forte, ce qui a pu jouer un rôle prépondérant dans l'intensité et la durée des nausées et des vomissements. Deuxièmement, cette patiente était extrêmement sensible aux effets secondaires de tous les médicaments. En effet, elle était très nauséuse non seulement à la chimiothérapie, mais aussi aux opiacés et à certains antibiotiques. Troisièmement, plusieurs changements ont été faits dans la médication antiémétique d'un cycle à l'autre, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité de chacun. Tous ces facteurs doivent être considérés lorsqu'on évalue l'efficacité de l'aprépitant dans l'étude de ce cas.

L'ajout de l'aprépitant a permis de réduire les nausées et les vomissements, et ce, de façon significative, particulièrement pour les cycles de doxorubicine/cisplatine et les cycles de doxorubicine/ifosfamide. Pendant cette chimiothérapie et immédiatement après, il n'y avait aucun vomissement et les nausées étaient beaucoup plus légères, sans aucun symptôme à certaines périodes, ce qui n'était jamais arrivé auparavant. Il n'y a eu aucun vomissement et aucune nausée ou vomissement retardé pour la plupart de ces cycles. Par contre, pour les cycles d'étoposide/ifosfamide, le contrôle des nausées et des vomissements semble avoir été beaucoup moins efficace. Les trois premiers jours se sont bien déroulés (les jours d'aprépitant) avec nausées légères occasionnelles, mais par la suite les nausées se sont intensifiées avec des vomissements, qui se sont poursuivis pendant quelques jours. Il est intéressant de noter qu'il s'agissait de cycles de cinq jours plutôt que de deux ou trois jours alors que l'aprépitant a été étudié seulement avec le cisplatine, administré en une seule journée (voir tableau II).

Pour les cycles de méthotrexate à haute dose, le contrôle des nausées semblait faiblement amélioré, et il n'y a eu aucun vomissement. Le contrôle des nausées et des vomissements était beaucoup moins problématique lors de l'administration de ce médicament que pour les autres cycles. Il est à noter que pour le dernier méthotrexate

**Tableau II : Études cliniques réalisées avec l'aprépitant par voie orale**

ÉTUDE	TYPE D'ÉTUDE	OBJECTIF	POPULATION	RÉGIME	RÉSULTATS	COMMENTAIRE
Chawla et coll. 2003 <sup>s</sup>	Randomisée multicentrique en double-aveugle contre placebo	Définir le régime posologique optimal pour la dose orale ajoutée au traitement standard sur période de 120 heures	n=583 >18 ans tumeurs solides patients naïfs au cisplatine cisplatine ≥ 70 mg/m <sup>2</sup> en 1 jour	<b>TX STANDARD</b> J1 : O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-5 : D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT 1*</b> J1 : A 375 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-5 : A 250 mg PO DIE D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT 2</b> J1 : A 125 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-5 : A 80 mg PO DIE D 8 mg PO DIE	<b>Réponse complète Jr 1-5</b> Tx standard : 43,7 % Tx aprépitant 1 (40/25) : 58,8 % Tx aprépitant 2 : 71 % P<0,05 <b>Réponse complète Jr 1</b> Tx standard : 71,4 % Tx aprépitant 1 : 75,6 % Tx aprépitant 2 : 83,2 % P<0,05 <b>Réponse complète Jr 2-5</b> Tx standard : 45,2 % Tx aprépitant 1 : 63,9 % Tx aprépitant 2 : 72,7 % P<0,01	* Le régime du tx aprépitant 1 a été changé de 375/250 mg à 40/25 mg en cours d'étude. Les résultats ont été évalués pour les pts avec la dose de 40/25 mg seulement (n = 120).
Poli-Bigelli et coll. 2003 <sup>r</sup>	Randomisée multicentrique en double-aveugle contre placebo	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aprépitant ajouté au traitement standard sur période de 120 heures	n = 569 >18 ans tumeurs solides patients naïfs au cisplatine cisplatine ≥ 70 mg/m <sup>2</sup> en 1 jour	<b>TX STANDARD</b> J1 : O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-3 : D 8 mg PO BID J4 : D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT</b> J1 : A 125 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 12 mg PO DIE J2-3 : A 80 mg PO DIE D 8 mg PO DIE J4 : D 8 mg PO DIE	<b>Réponse complète Jr 1-5</b> Tx standard : 43,3 % Tx aprépitant : 62,7 % P<0,001 <b>Réponse complète Jr 1</b> Tx standard : 68,4 % Tx aprépitant : 82,8 % P<0,001 <b>Réponse complète Jr 2-5</b> Tx standard : 46,8 % Tx aprépitant : 67,7 % P<0,001	
Hesketh et coll. 2003 <sup>r</sup>	Randomisée multicentrique en double-aveugle contre placebo	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aprépitant ajouté au traitement standard sur période de 120 heures	n = 530 >18 ans tumeurs solides patients naïfs au cisplatine cisplatine ≥ 70 mg/m <sup>2</sup> en 1 jour	<b>TX STANDARD</b> J1 : O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-3 : D 8 mg PO BID J4 : D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT</b> J1 : A 125 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 12 mg PO DIE J2-3 : A 80 mg PO DIE D 8 mg PO DIE J4 : D 8 mg PO DIE	<b>Réponse complète Jr 1-5</b> Tx standard : 52,3 % Tx aprépitant : 72,7 % P<0,001 <b>Réponse complète Jr 1</b> Tx standard : 78,1 % Tx aprépitant : 89,2 % P<0,001 <b>Réponse complète Jr 2-5</b> Tx standard : 55,8 % Tx aprépitant : 75,4 % P<0,001	
De Wit et coll. 2003 <sup>r</sup>	Randomisée multicentrique en double-aveugle contre placebo	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'aprépitant ajouté au traitement standard sur période de 120 heures pour 6 cycles de chimio avec cisplatin	n = 198 >18 ans tumeurs solides patients naïfs au cisplatine cisplatine ≥ 70 mg/m <sup>2</sup> en 1 jour	<b>TX STANDARD</b> J1 : O 32 mg IV DIE D 20 mg PO DIE J2-5 : D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT 1</b> J1 : A 375 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 12 mg PO DIE J2-5 : A 250 mg PO DIE D 8 mg PO DIE <b>TX APRÉPITANT 2</b> J1 : A 125 mg PO DIE O 32 mg IV DIE D 12 mg PO DIE J2-5 : A 80 mg PO DIE D 8 mg PO DIE	<b>Réponse complète cycle 1</b> Tx standard : 49 % TX 2 : 64 % P<0,05 <b>Réponse complète cycle 6</b> Tx standard : 34 % TX 2 : 59 % P<0,05	Tx aprépitant 1 a été interrompu en raison de nouvelles données montrant que des doses aussi élevées n'étaient pas nécessaires pour occuper à 90 % les récepteurs NK1.

Réponse complète = absence de vomissement ou de thérapie de sauvetage pour toute la durée d'observation (120 heures post-cisplatine)

Jr 1 = représente la phase aiguë des nausées et vomissements post-cisplatine - Jr 2-5 = représente la phase retardée des nausées et vomissements post-cisplatine

A = aprépitant, D= dexaméthasone, O = ondansétron, G = granisétron

(semaine 20), la patiente n'a pas reçu d'aprépitant. Cela est dû au fait que Santé Canada avisait les centres hospitaliers qu'il ne fournirait plus l'aprépitant par le biais du PAS.

La patiente ne semble pas avoir subi d'effets indésirables notables avec l'aprépitant. Cependant, plusieurs effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec ce médicament sont difficilement évaluables, car elle recevait en même temps plusieurs autres médicaments susceptibles de causer ces mêmes effets (ex. : somnolence, fatigue...).

## Discussion

L'aprépitant est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs de la NK-1; il est le seul produit actuellement commercialisé dans cette nouvelle classe pharmacologique<sup>3,6,8-10</sup>. Cet agent est indiqué chez l'adulte en combinaison avec la thérapie standard pour la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés induits par la chimiothérapie hautement émétisante. Il s'administre par voie orale à raison d'une dose de 125 mg une heure avant la chimiothérapie du jour 1, suivie de deux doses de 80 mg données une fois par jour le matin des jours 2 et 3<sup>4,9</sup>.

## Mécanisme d'action et pharmacocinétique

La substance P, une tachykinine (ou neurokinine), se retrouve abondamment dans les neurones des systèmes nerveux périphérique et central<sup>11,12</sup>. Lorsque cette substance est libérée à la suite d'un stimulus, elle se lie à un récepteur spécifique, le NK-1. La substance P est impliquée dans la pathophysiologie de plusieurs conditions comme la dépression, la douleur, l'asthme, la schizophrénie, l'anxiété et la migraine, mais aussi les nausées et les vomissements, particulièrement dans la phase retardée post-chimiothérapie<sup>4,11,13</sup>. L'aprépitant antagonise les effets de la substance P en se liant sélectivement et avec une haute affinité au récepteur de la NK-1<sup>7,12</sup>.

Du point de vue pharmacocinétique, l'aprépitant a une bonne absorption orale (60-65 %). Les capsules peuvent être prises avec ou sans nourriture. Le volume de distribution est très large, soit de 70 litres à l'équilibre, et la liaison protéique est élevée (95 %). Il n'y a pas d'ajustement nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique lorsque la dose est légère à modérée. Il n'y a pas de données en cas d'insuffisance aiguë<sup>4,9,13</sup>.

## Tolérance

L'aprépitant en combinaison avec la thérapie standard est généralement bien toléré. L'asthénie et la fatigue sont les effets indésirables les plus fréquents, survenus plus souvent dans les groupes aprépitant en combinaison avec la thérapie standard que dans les groupes thérapie standard seule (17,2 c. 9,5 %<sup>3</sup>; 18,4 c. 14,0 %<sup>7</sup>; 20 c. 17 %<sup>8</sup>). Les autres effets indésirables qui sont survenus dans une proportion de plus de 10 % sont l'anorexie, la constipation, la diarrhée, les nausées et les hoquets<sup>4,8</sup>.

## Interactions médicamenteuses

L'aprépitant est un substrat du CYP 3A4. Il agit comme un inhibiteur du CYP 3A4 lorsqu'il est prescrit pendant

trois jours, mais il est considéré comme un inducteur de CYP 3A4 et 2C9 lorsqu'il est administré pendant plus de 14 jours. Son métabolisme est ainsi très complexe avec, en conséquence, un potentiel élevé d'interaction avec plusieurs médicaments, notamment les antinéoplasiques<sup>9</sup>. Pour le moment, il n'y a pas de conduite clinique clairement établie pour ajuster les doses d'antineoplasiques. L'activité de certains médicaments est inhibée, alors que pour d'autres, elle est potentialisée. Tout médicament inducteur, inhibiteur ou métabolisé par le CYP 3A4 ou le 2C9 devrait être utilisé avec précaution en concomitance avec l'aprépitant<sup>4,9,14,10,15</sup>.

Une interaction à surveiller plus particulièrement est l'usage concomitant de dexaméthasone avec l'aprépitant puisqu'ils sont utilisés tous les deux dans le régime anti-émétisant. McCrea et coll.<sup>10</sup> ont démontré une augmentation de l'aire sous la courbe de la dexaméthasone de 2,2 fois lorsqu'elle est prise par voie orale en combinaison avec l'aprépitant. Il est donc recommandé de réduire la dose de dexaméthasone de 50 % lorsqu'elle est administrée par cette voie<sup>4,7,10</sup>. Quant à la dexaméthasone par voie intraveineuse, une réduction de dose pourrait aussi être considérée, mais aucune donnée n'est disponible quant à la diminution recommandée<sup>9</sup>. En clinique, cette interaction s'est manifestée par une augmentation de l'incidence d'infections importantes ou de neutropénie fébrile dans les groupes recevant l'aprépitant<sup>4,7,8,10</sup>.

## Efficacité clinique et place de l'aprépitant dans la thérapie

Combiné à la thérapie standard, l'aprépitant a démontré une meilleure efficacité dans la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés post-cisplatine que la thérapie standard seule. Le tableau II présente les principales études cliniques avec l'aprépitant administré par voie orale.

Comme il a été observé dans les études de Campos, Hesketh et Poli-Bigelli<sup>3,7</sup>, pour les nausées et les vomissements aigus, l'efficacité de l'aprépitant est similaire aux antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Cependant, celui-ci démontre une efficacité supérieure à celle des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans la phase retardée des nausées et des vomissements. Ceci est un avancement thérapeutique important dans le contexte où le contrôle des nausées et des vomissements retardés est le plus souvent inadéquat. Ces études ont permis de mieux comprendre l'implication des différents neurotransmetteurs dans les nausées et les vomissements secondaires à la chimiothérapie. La phase aiguë de ces effets se diviserait en deux : une phase aiguë (0-8 h) où la sérotonine est la substance la plus impliquée et une phase aiguë retardée (8-24 h) où l'effet de la substance P prédomine, ce qui explique l'efficacité de l'aprépitant au cours de cette phase. Dans la phase retardée des nausées et vomissements, on remarque la même implication de la substance P que dans la phase aiguë retardée<sup>1,2,12</sup>.

À la suite des résultats obtenus par les études de Hesketh et Poli-Bigelli<sup>3,7</sup>, de Wit<sup>2</sup> a voulu vérifier si l'efficacité de l'aprépitant en combinaison avec la thérapie

standard pourrait être soutenue pendant plusieurs cycles de chimiothérapie à base de cisplatine. Les résultats de l'étude étaient positivement concluants, comme le montre le tableau II. Outre la supériorité de la combinaison aprépitant et thérapie standard, il a aussi été démontré qu'une utilisation de trois jours comparativement à cinq jours n'apportait pas de bénéfice supplémentaire pour des cycles de cisplatine d'un jour<sup>3,8</sup>.

## Conclusion

L'aprépitant n'est présentement pas commercialisé au Canada. Auparavant, il pouvait être obtenu par le biais du PAS, mais récemment Santé Canada a refusé toute demande subséquente pour fournir le médicament. La commercialisation canadienne est actuellement en suspens, Santé Canada exigeant des données supplémentaires sur le produit. En effet, plusieurs questions sont encore sans réponse en ce qui concerne l'aprépitant. Quelle est son efficacité pour des cycles de cisplatine administré pendant plus d'un jour? Quelle est son efficacité pour des chimiothérapies hautement émétisantes autres que le cisplatine? Quel est l'impact clinique des interactions médicamenteuses avec la chimiothérapie? Comment monitorer et gérer les interactions médicamenteuses avec les autres médicaments? D'autres études devront répondre à ces questions. Vu son utilité et le peu d'outils disponibles contre les nausées et les vomissements retardés, son avenir semble toutefois très prometteur.

Pour toute correspondance :

Geneviève Ouellet

Département de pharmacie

CHU Mère-Enfant Sainte-Justine

3175, côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4865

Courriel : genevieve.ouellet.hsj@ssss.gouv.qc.ca

## Références

1. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S, Vogel C et coll. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001;19:1759-67.
2. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Carides G, Elmer M et coll. Addition of the oral NK1 antagonist aprepitant to standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting during multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4105-11.
3. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R et coll. 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.
4. Dando TM, Perry CM. Aprepitant : a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004;64:777-94.
5. Dupuis LL, Nathan PC. Options for the prevention and management of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs* 2003;5:597-613.
6. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol* 2005;6:93-102.
7. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Ma GJ, Heldridge K, Hipple A et coll. 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.
8. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME et coll. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97:2290-300.
9. Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant : a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 2005;39:77-85.
10. McCrea JB, Majumdar AK, Goldberg MR, Iwamoto M, Gargano C, Panebianco DL et coll. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:17-24.
11. Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996;52:639-48.
12. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R et coll. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer* 2003;39:1074-80.
13. DeVane CL. Substance P : a new era, a new role. *Pharmacotherapy* 2001;21:1061-9.
14. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE et coll. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol* 2004;44:215-23.
15. Blum RA, Majumdar A, McCrea J, Busillo J, Orłowski LH, Panebianco D et coll. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of ondansetron and granisetron in healthy subjects. *Clin Ther* 2003;25:1407-19.
16. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens : relevance to clinical practice. *Oncologist* 1999;4:191-6.

## Abstract

**Objective:** To report the use of aprepitant in a case.

**Case Summary:** A 15 year old patient with osteosarcoma was treated with highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. The patient suffered severe acute and delayed nausea and vomiting, which were refractory to standard anti-emetic medication. Aprepitant was administered in this patient. Since this medication is not commercially available in Canada, it was obtained through the Health Canada Special Access Programme. Aprepitant significantly improved the control of nausea and vomiting in this patient.

**Discussion:** Aprepitant is a neurokinin-1 receptor antagonist (NK1). It is administered orally in combination with standard anti-emetics, including the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. Many schedules have been evaluated post-cisplatin administration and improved efficacy in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting has been demonstrated, as compared to standard therapy.

**Conclusion:** Aprepitant is a promising anti-emetic, particularly in the treatment of delayed nausea and vomiting. Nonetheless, many questions remain to be answered with further clinical trials, especially in children and adolescents.

**Key Words:** aprepitant, anti-emetics, substance P, NK-1 receptor antagonists, cisplatin