

## Pharmacothérapie des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants

*Christopher Marquis, Geneviève Ouellet, Roxane Therrien*

### Résumé

**Objectif :** Comprendre la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez l'enfant. Reconnaître les différences par rapport à l'adulte.

**Sources des données :** Une revue de la documentation scientifique a été effectuée par la consultation de références primaires à partir de Pubmed avec l'utilisation des mots-clés suivants : nausées, vomissements, chimiothérapie, oncologie pédiatrique, cannabinoïdes, aprepitant, palonosétron, olanzapine, enfants, adolescents. Des références secondaires et tertiaires ont aussi été consultées.

**Analyse des données :** Peu d'études cliniques documentent l'efficacité des antiémétiques pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez l'enfant. La majorité des données sont extrapolées de celles de l'adulte bien qu'il soit inapproprié de le faire.

**Conclusion :** Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie sont un élément important lors de la prise en charge des enfants atteints de cancer. Pour les prévenir et les traiter de façon adéquate, les agents disponibles sont sensiblement les mêmes que ceux qui sont utilisés chez l'adulte à quelques exceptions près.

**Mots clés :** Nausées, vomissements, chimiothérapie, oncologie pédiatrique, antiémétiques, enfant.

### Introduction

Environ 2 % de tous les cancers affectent les enfants. Au Canada en 2002, un cancer a été diagnostiqué chez environ 1 300 des quelques huit millions d'enfants et adolescents de moins de 20 ans. Bien qu'il s'agisse d'une maladie pédiatrique relativement rare, le cancer demeure la deuxième cause de décès infantile et la première cause de décès par maladie<sup>1</sup>. Le pronostic de la plupart des cancers pédiatriques s'est beaucoup amélioré durant les dernières années, mais cela ne s'est pas fait sans heurt. L'utilisation de thérapies plus agressives a entre autres alourdi le fardeau des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) chez l'enfant<sup>2</sup>. La prévention et le traitement de ces effets indésirables sont un élément crucial de la prise en charge des enfants atteints de cancer. Bien que les survivants d'un cancer pédiatrique se souviennent plus tard à l'âge adulte des nausées et vomissements

comme un élément ayant eu un impact négatif majeur sur leur qualité de vie, l'épidémiologie des nausées et vomissements est peu étudiée chez l'enfant<sup>3</sup>. De plus, peu d'études existent sur l'efficacité des antiémétiques chez les enfants. La plupart des données sont extrapolées de celles de l'adulte bien qu'il soit inapproprié de le faire étant donné les différences notoires dans le métabolisme et la tolérance de ces médicaments<sup>4</sup>. Il est encourageant de voir qu'en même temps que les traitements contre le cancer s'améliorent, des avancées thérapeutiques majeures surviennent dans le traitement des nausées et des vomissements aussi<sup>2</sup>.

### Différences de traitement entre l'enfant et l'adulte

Bien qu'ils soient assez semblables à ceux de l'adulte, la prévention et le traitement des NVIC ne sont pas tout à fait identiques chez l'enfant. Cela s'explique par plusieurs facteurs. Premièrement, les types de cancers pédiatriques sont totalement différents de ceux qui frappent les adultes. Le cancer pédiatrique est beaucoup plus diversifié histologiquement et les cancers d'origine hématopoïétique ainsi que les tumeurs cérébrales sont davantage représentés<sup>1</sup>. Du point de vue des tumeurs solides, les sarcomes et les tumeurs embryonnaires chez l'enfant remplacent les carcinomes du sein, du colon, du poumon et de la prostate de l'adulte<sup>1,5</sup>. Même lorsqu'un cancer survient dans les deux groupes d'âge, par exemple les leucémies, la biologie et la réponse au traitement ne sont pas les mêmes. Par conséquent les traitements sont différents. En effet, les régimes de chimiothérapie sont souvent plus agressifs avec des doses plus élevées d'antinéoplasiques que chez l'adulte, ce qui justifie une intensification de la thérapie antiémétique<sup>5</sup>. Ces chimiothérapies administrées chez les enfants nécessitent souvent une hospitalisation en raison du besoin en hydratation ou de la surveillance des effets indésirables. Cela représente une différence notable par rapport aux adultes qui reçoivent la plupart de

---

*Christopher Marquis, B. Pharm., est candidat à la maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé, au département de pharmacie au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*

*Geneviève Ouellet, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux du Suroît*

*Roxane Therrien, B. Pharm., M. Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine*

leurs traitements en externe et influence le choix des antiémétiques ou leur voie d'administration.

En ce qui a trait à la tolérance des antiémétiques, il est important de souligner que le risque de réaction extrapyramidale est plus élevé chez l'enfant. Par conséquent, des médicaments comme le métoclopramide, la prochlorpérazine ou l'halopéridol doivent être utilisés avec plus de prudence auprès de cette population<sup>6</sup>.

De plus les doses chez l'adulte sont standards, contrairement à celles chez l'enfant qui sont calculées individuellement selon la surface corporelle ou le poids.

Par ailleurs, une attention toute particulière doit être portée à la forme pharmaceutique des antiémétiques (solution orale, comprimés, comprimés à dissolution rapide, etc.) afin de faciliter leur prise. Les voies intraveineuses et orales sont les plus privilégiées. En oncologie pédiatrique, la voie intrarectale et la voie intramusculaire sont rarement utilisées. En effet, les patients présentent souvent une thrombocytopénie secondaire à la chimiothérapie, ce qui augmente les risques de saignement à la suite des manipulations rectales ou d'une injection intramusculaire. Le risque d'infections secondaires à une perforation rectale est aussi craint. Quant à la voie intramusculaire, elle est douloureuse et présente peu d'avantages chez les patients possédant déjà un accès veineux, ce qui est le cas pour la majorité des patients en pédiatrie.

L'évaluation des nausées est aussi plus complexe chez l'enfant. Les vomissements sont facilement objectivables, mais les nausées peuvent être difficiles à identifier chez un jeune enfant qui n'a pas tout le vocabulaire requis pour s'exprimer ou qui ne comprend pas ce qu'on lui demande de décrire et qui ne peut s'exprimer que par des pleurs et des crises<sup>3</sup>. De plus, un observateur adulte n'est pas nécessairement une source fiable pour identifier les symptômes de l'enfant. En effet, les parents peuvent avoir tendance à surestimer les nausées de leur enfant<sup>3</sup>.

### **Pathophysiologie des nausées et vomissements**

Le vomissement est un processus complexe qui implique le système nerveux central et périphérique. C'est le centre du vomissement, situé dans la partie dorsale de la formation réticulée latérale de la médulla, qui coordonne la cascade des activités des autres structures neuronales menant au vomissement<sup>3,8</sup>. Le centre du vomissement reçoit différents stimuli afférents provenant de diverses structures telles la *chemoreceptor trigger zone* (CTZ), les organes viscéraux qui stimulent le centre du vomissement par le nerf vague et le sympathique, les récepteurs du mésencéphale en réponse à une augmentation de la pression intra-crânienne, l'appareil vestibulaire et labyrinthique et, enfin, le cortex par les structures cérébrales corticales et limbiques<sup>3</sup>. Cette stimulation du centre du vomissement se produit en réponse à divers neuro-

transmetteurs incluant la sérotonine, la dopamine, l'histamine, l'acétylcholine et la neurokinine-1(NK-1)<sup>3,9</sup>. La sérotonine et la dopamine sont les principaux neurotransmetteurs impliqués dans l'induction des NVIC. Cependant, les données récentes démontrent qu'un autre neurotransmetteur, la neurokinine-1, est de plus en plus impliquée<sup>3</sup>. Ces neurotransmetteurs et leurs récepteurs sont les cibles principales des agents antiémétiques<sup>9</sup>. Une fois stimulé, le centre du vomissement envoie à son tour des stimuli efférents au diaphragme (par le nerf phrénique), aux muscles abdominaux (par les nerfs spinaux), à l'œsophage et à l'estomac (par les nerfs viscéraux)<sup>3</sup>.

La CTZ est localisée dans l'*area postrema*. Elle est externe à la barrière hémato-encéphalique et de ce fait est exposée directement aux substances émétisantes autant par le sang que par le liquide céphalorachidien<sup>3,8,9</sup>. La CTZ a plusieurs types de récepteurs qui peuvent répondre à une variété d'agents endogènes comme la dopamine, la substance P, les enképhalines, l'arginine vasopressine ou l'angiotensine II. La plupart d'entre eux peuvent induire l'émèse lorsqu'ils sont donnés de façon systémique ou libérés dans des quantités anormales dans le sang ou le liquide céphalorachidien<sup>8</sup>.

La chimiothérapie, en plus de stimuler le centre du vomissement directement, peut le faire indirectement par irritation de la muqueuse intestinale où il y a production et libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines. La sérotonine stimule les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>3</sub> du nerf vague et d'autres nerfs et ces derniers transmettent un signal au centre du vomissement<sup>3</sup>.

Les vomissements dits psychogéniques impliquent d'autres centres comme le cortex cérébral et le système limbique<sup>9</sup>. Par contre, leur rôle est moins bien compris. Ces structures seraient impliquées surtout dans les nausées et vomissements anticipatoires exacerbés par l'anxiété<sup>3</sup>. La stimulation des structures labyrinthiques peut également produire des vomissements. Dans ce cas, l'histamine et l'acétylcholine sont les deux neurotransmetteurs impliqués dans la transmission de l'influx du vestibule au centre du vomissement<sup>8</sup>.

### **Étiologie des nausées et vomissements**

Outre la chimiothérapie, il y a d'autres causes qui peuvent produire des nausées et vomissements chez les enfants atteints de cancer. D'abord, il peut y avoir d'autres causes médicamenteuses, puisque ces enfants reçoivent de nombreux médicaments, entre autres des analgésiques opiacés, des antibiotiques, etc. Il y a aussi des causes biochimiques (insuffisance rénale, déséquilibres électrolytiques, infection, toxines tumorales...) ou gastro-intestinales (gastrite, gastroparésie, néoplasie, obstruction intestinale, ileus, constipation, hépatomégalie, ascite). D'autres causes possibles sont l'hypertension intra-crânienne, une néoplasie cérébrale, la distension de la capsu-

le d'un organe, des douleurs non soulagées, l'anxiété, la toux ou un trouble du système vestibulaire<sup>10</sup>.

La radiothérapie par stimulation directe de la CTZ et par des mécanismes périphériques peut également causer des nausées et vomissements. En effet, la radiation corporelle totale, crânienne et abdominale sont toutes trois émétisantes. La radiation abdominale cause toujours des nausées et vomissements alors que l'importance et la fréquence de ceux associés à la radiation crânienne sont plus variables. Bien que les nausées et vomissements associés à la radiothérapie soient moins bien connus, l'implication de la sérotonine est suggérée, puisque des études ont révélé la présence d'une quantité plus importante de métabolites de celle-ci dans l'urine post-radiation. Le fait que les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> soient efficaces pour contrôler les nausées et les vomissements induits par la radiothérapie confirme aussi cette hypothèse<sup>10</sup>.

### Types de nausées et vomissements

Il existe trois types de NVIC. Il y a, dans un premier temps, les nausées et vomissements dits **aigus** qui surviennent dans les 24 premières heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie<sup>3,8,11</sup>. Selon des données récentes, la phase aiguë des nausées et vomissements se diviserait en deux étapes avec une implication de deux neurotransmetteurs différents : la phase aiguë (à l'intérieur des 12 premières heures) reliée à la sérotonine et la phase aiguë-retard (12 à 24 heures suivant le début du traitement) reliée à la substance P<sup>9</sup>.

Le second type correspond aux nausées et vomissements **retardés**<sup>3</sup>. Ces derniers surviennent 24 heures après le début de la chimiothérapie<sup>3,8,9,11,12</sup>. Ce type de nausées et vomissements peut persister jusqu'à une semaine environ (5 à 7 jours) après le début du traitement<sup>3,9</sup>. La pathophysiologie des nausées et vomissements retards n'est pas encore clairement définie. Le cisplatine est l'agent le plus reconnu pour l'induction de ce type de nausées et vomissements. Une des explications proposées est un œdème cérébral transitoire, dû au fait que le cisplatine traverse la barrière hémato-encéphalique, qui engendre une augmentation de la pression intra-crânienne et par le fait même de l'émèse. D'autres hypothèses sont l'hypomotilité de l'antré et la gastroparésie que le cisplatine entraîne dans le tractus digestif<sup>12</sup>. Récemment, il a été démontré une implication importante de la substance P dans ce type de nausées et vomissements. En effet, il semble que ce neuropeptide soit libéré à la suite d'un stimuli émétisant (chimiothérapie) et qu'en se liant au récepteur spécifique de la neurokinine-1 (NK-1), il engendre des nausées et vomissements<sup>11,12</sup>. C'est pourquoi, l'aprépitant, qui est un antagoniste des récepteurs de la NK-1, semble efficace pour prévenir et traiter ce type de nausées et vomissements qui, jusqu'à maintenant, était moins bien contrôlé par la thérapie actuelle<sup>11,12</sup>. L'aprépitant sera détaillé dans la section sur les nouveautés. Enfin, un des facteurs de risque

pour les nausées et vomissements retards est un mauvais contrôle des nausées et vomissements aigus du cycle de chimiothérapie en cours ou des cycles antérieurs<sup>3</sup>.

Le troisième type de NVIC sont les nausées et vomissements dits **anticipatoires**. Ils se produisent avant le début du traitement et ils sont directement reliés au mauvais contrôle des nausées et vomissements lors des cycles précédents de chimiothérapie<sup>3,8,9</sup>. C'est une réponse conditionnée, aggravée par des sons, des odeurs, des signes caractéristiques reliés à la chimiothérapie ou aux lieux<sup>3,8</sup>. Les patients qui souffrent de ce type de nausées et vomissements ont, en général, un moins bon contrôle sur les nausées et vomissements aigus et retards<sup>3</sup>.

Les nausées et vomissements sont dits **réfractaires** lorsque des vomissements, des haut-le-cœur ou des nausées surviennent durant n'importe quelle phase du cycle de chimiothérapie en dépit d'une prophylaxie antiémétique. Bien que la définition soit variable, ils sont considérés cliniquement comme deux vomissements ou quatre heures de nausées modérées à importantes par 24 heures. Ce type de nausées et vomissements réfractaires peut être observé dans la phase aiguë, retard ou anticipatoire<sup>3</sup>.

### Facteurs de risque

L'importance et le type de nausées et vomissements que les patients expérimentent dépendent de plusieurs facteurs associés directement au patient ou à l'agent de chimiothérapie administré<sup>9</sup>. Pour ce qui est des facteurs de risque reliés à l'individu, le fait d'être un homme diminue le risque de souffrir de nausées et de vomissements. Les autres facteurs qui protègent contre l'émèse sont un âge plus avancé ou les très jeunes enfants, une forte consommation d'alcool et l'absence d'émèse durant des cycles de chimiothérapie antérieurs<sup>11</sup>.

Toutefois, le facteur le plus important à considérer demeure le potentiel émétisant des agents de chimiothérapie utilisés<sup>11</sup>. Le cisplatine, par exemple, est un agent hautement émétisant, puisque des doses de plus de 50 mg/m<sup>2</sup> induisent des nausées et des vomissements chez 90 % des patients n'ayant pas reçu de traitement antiémétique en prophylaxie<sup>9</sup>. Le cisplatine est beaucoup utilisé en oncologie pédiatrique pour différents types de cancer. D'autres agents ayant un potentiel émétisant élevé et utilisés fréquemment en oncologie pédiatrique sont la doxorubicine, la cyclophosphamide et le carboplatine<sup>8,9</sup>. La dose, la voie et la vitesse d'administration peuvent aussi influencer l'incidence des nausées et vomissements. Pour la plupart des antinéoplasiques, le potentiel émétisant est directement proportionnel à la dose de l'antineoplasique<sup>11,12</sup>. Une perfusion intra-veineuse rapide induit davantage d'émèse qu'une perfusion intra-veineuse continue ou une administration par la bouche<sup>11</sup>.

Il est à noter que les échelles classifiant le potentiel émétisant chez l'adulte peuvent difficilement être appliquées en pédiatrie, puisque les données concernant le

**Tableau I : Posologies des agents antiémétiques**<sup>2,3,6,13-15,17,19,22,25,28,35,36</sup>

Médicaments antiémétiques	Posologie pédiatrique	Posologie adulte
<b>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS 5-HT<sub>3</sub></b>		
<b>Ondansétron</b> (Zofran <sup>md</sup> )	< 10 kg : 0,15 mg/kg IV ou PO q4h; > 10 kg : 3 à 5 mg/m <sup>2</sup> IV ou PO q4h; (max 3 doses/jour)	8 mg IV q4h (max 3 doses/jour); 8 mg po bid-tid (max 3 doses/jour); 32 mg IV 30 min pré-chimio; Dose max : 32 mg/jour
<b>Granisétron</b> (Kytril <sup>md</sup> )	20 à 40 mcg/kg IV q4-24h (max 2 doses/jour)	1 à 3 mg IV q4h; 1 à 2 mg PO bid; 2 mg PO 1 hre pré-chimio; Dose max : 9 mg/jour
<b>Dolasétron</b> (Anzemet <sup>md</sup> )	CONTRE-INDIQUÉ	100 mg IV 30 min pré-chimio; 100 à 200 mg PO 1 hre pré-chimio
<b>CORTICOSTÉROÏDES</b>		
<b>Dexaméthasone</b> (Decadron <sup>md</sup> )	10 mg/m <sup>2</sup> IV q12h rég x 48 hrs puis q12h prn (max 20 mg/dose); 0,2 à 0,25 mg/kg PO ou IV q6h x 24 à 48hrs puis prn (max 10 mg/dose)	10 à 20 mg IV ou PO q4-6h (avec dose pré-chimio) <i>NVIC retardés :</i> 4 à 8 mg PO BID x 3 à 5 jours
<b>Méthylprednisolone</b> (Solu-medrol <sup>md</sup> )	4 mg/kg IV 30 min pré-chimio; 100 mg/m <sup>2</sup> IV 30 min pré-chimio	Dose max IV : 20 mg/dose Dose max PO : 4 mg/dose 40 à 125 mg IV 30 min pré-chimio
<b>AUTRES</b>		
<b>Métoclopramide</b> (Reglan <sup>md</sup> , Maxeran <sup>md</sup> )	Patient hospitalisé : 1 à 2 mg/kg IV q6h (avec diphenhydramine) Patient hospitalisé 0,1 à 0,2 mg/kg IV q6h (sans diphenhydramine)	15 à 40 mg PO ou IV q4 à 6h (avec diphenhydramine) Max dose : 50 mg/dose
<b>Dompéridone</b> (Motilium <sup>md</sup> )	0,3 à 0,8 mg/kg PO t-qid	10 à 20 mg PO qid; Dose max : 80 mg/jour
<b>Prochlorpérazine</b> (Stemetil <sup>md</sup> )	0,1 à 0,15 mg/kg IV q8 à 12h; 0,1 mg/kg PO tid-qid	5 à 20 mg PO q3 à 6h; 15 à 30 mg PO q12h (caps LA); 25 mg IR q4 à 6h; 10 à 30 mg IV ou IM q4 à 6h; Dose max : 150 mg/jour
<b>Halopéridol</b> (Haldol <sup>md</sup> )	PAS DE DOSE PÉDIATRIQUE DISPONIBLE	0,5 à 4mg PO, IV, IM q6h; Dose max : 4mg/dose
<b>Lorazépam</b> (Ativan <sup>md</sup> )	0,025 à 0,05 mg/kg PO, SL ou IV q6 à 8h prn	0,5 à 2 mg PO, SL ou IV q6h; Dose max : 3 mg/dose
<b>Dimenhydrinate</b> (Gravol <sup>md</sup> )	1 à 1,25 mg/kg PO ou IV q6h	25 à 50 mg PO ou IV q6h; Dose max : 50 mg/dose
<b>Diphenhydramine</b> (Benadryl <sup>md</sup> )	1 à 1,25 mg/kg PO ou IV q6h	25 à 50 mg PO ou IV q6h; Dose max : 50 mg/dose ou 300 mg/jour
<b>CANNABINOÏDES</b>		
<b>Nabilone</b> (Cesamet <sup>md</sup> )	Si poids <18 kg : 0,5 mg PO q12h; Si poids 18 à 30 kg : 1 mg PO q12h; Si poids > 30 kg : 1 mg PO q8-12h	1-2 mg PO bid; Dose max : 4 mg/jour
<b>Dronabinol</b> (Marinol <sup>md</sup> )	Si <1,4 m <sup>2</sup> : 7,5 mg q4h; Si 1,4 à 1,8 m <sup>2</sup> : 10 mg q4h; Si > 1,8 m <sup>2</sup> : 12,5 mg q4h; Pour un max de 4 doses	2,5 à 10 mg po q4 à 6h; Dose max : 20 à 40 mg/jour
<b>NOUVEAUTÉS</b>		
<b>Aprépitant</b> (Emend <sup>md</sup> )	PAS DE DOSE PÉDIATRIQUE DISPONIBLE	125 mg po 1hre pré-chimio jour 1, puis 80 mg die jour 2 et 3
<b>Palonosétron</b> (Aloxi <sup>md</sup> )	PAS DE DOSE PÉDIATRIQUE DISPONIBLE	0,25 mg IV 30 min pré-chimio

potentiel émétisant des antinéoplasiques chez l'adulte et l'enfant différent. En effet, des agents classés chez l'adulte comme très émétisants seront plutôt modérément émétisants en pédiatrie<sup>10</sup>.

La détermination du potentiel émétisant des antinéoplasiques a toujours été un facteur clé pour prévenir les NVIC. Il existe plusieurs classifications qui permettent d'établir le régime antiémétique. Celle d'Hesketh est une des plus utilisées chez l'adulte; toutefois, un tel outil n'existe pas en pédiatrie<sup>11</sup>. Certains auteurs ont tenté d'établir le potentiel émétisant de divers régimes de chimiothérapie couramment utilisés en pédiatrie, les plus hautement émétisants étaient : cisplatine et doxorubicine; ifosphamide, carboplatine et etoposide; vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide; méthotrexate 1 g/m<sup>2</sup> et cytarabine 1 g/m<sup>2</sup>. Avant qu'une classification précise existe en pédiatrie, il semble raisonnable de se baser sur celles employées chez l'adulte pour estimer le potentiel émétisant d'une chimiothérapie<sup>3</sup>.

### La pharmacothérapie des NVIC

Les doses des différents antiémétiques sont présentées au tableau I. Le protocole antiémétique utilisé au Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine pour de la chimiothérapie hautement émétisante est présenté au tableau II. Il est important de mentionner qu'un contrôle optimal des NVIC nécessite d'individualiser la thérapie antiémétique selon la réponse de chaque patient. Une discussion régulière avec le patient s'impose afin de connaître ses besoins et d'évaluer les effets indésirables. De plus, la prophylaxie des NVIC demeure toujours une option plus efficace que le traitement de ceux-ci chez un patient symptomatique, et ce, abstraction faite de l'agent utilisé.

#### Antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>

L'arrivée des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> ou sétrons dans les années 1990 a permis d'effectuer un ajout majeur à l'arsenal thérapeutique dans le traitement des NVIC. Ils agissent en antagonisant les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la CTZ dans le système nerveux central et des afférences du nerf vagal dans la muqueuse du tube gastro-intestinal<sup>4,13</sup>. La haute affinité et la haute sélectivité des sétrons à ces récepteurs en font des agents efficaces possédant un profil d'innocuité favorable chez l'enfant. Les trois médicaments de cette classe disponibles au Canada sont l'ondansétron, le granisétron et le dolasétron.

Les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sont généralement équivalents entre eux lorsqu'il est question de leur efficacité et leur innocuité<sup>24</sup>. La dose pré-chimiothérapie doit être donnée une heure avant le début du traitement pour la voie orale et 30 minutes avant pour la voie intraveineuse.

Les sétrons sont des antiémétiques habituellement bien tolérés. Les effets indésirables les plus souvent mention-

nés sont les céphalées, la constipation et l'augmentation transitoire des enzymes hépatiques<sup>4,14-16</sup>. Ces agents, plus particulièrement le dolasétron, peuvent induire des changements à l'électrocardiogramme (ECG) de façon statistiquement significative : allongement des segments PR, RS et QTc. Récemment un avis de Santé Canada datant du 23 juin 2006 a contre-indiqué l'utilisation du dolasétron chez les enfants et les adolescents en raison d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire persistante, d'infarctus du myocarde ainsi qu'un cas d'arrêt cardiaque ayant causé la mort chez les enfants et les adolescents. Habituellement, ces changements à l'ECG sont habituellement asymptomatiques et cliniquement non significatifs, puisque la variation quotidienne chez un individu donné dépasse largement les allongements dus à l'effet de la molécule<sup>16</sup>. Cet effet peut s'expliquer par une perte de sélectivité du blocage des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans la zone vagale. Par contre, une attention particulière doit être portée aux patients souffrant d'arythmie, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie. De plus, les interactions pharmacodynamiques avec les médicaments allongeant l'intervalle QT et les interactions pharmacocinétiques du cytochrome P450 sont à surveiller. L'ondansétron est métabolisé au CYP3A4 et, à un degré moindre, au CYP1A2 et CYP2D6, le granisétron est métabolisé par le CYP3A4 et le dolasétron est métabolisé au CYP2D6 et au CYP3A4<sup>16</sup>.

En somme, les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sont devenus la pierre angulaire dans le traitement des NVIC, car ils sont sécuritaires et efficaces lorsque des antinéoplasiques à haut potentiel émétisant doivent être administrés. Toutefois, il est à noter qu'en pratique les sétrons sont systématiquement intégrés à la thérapie antiémétique lors de l'administration d'un antinéoplasique à potentiel modérément émétisant.

#### Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont aussi utilisés dans le traitement des NVIC seuls ou en combinaison avec d'autres agents pour potentialiser leur efficacité<sup>13</sup>. Leur utilisation en monothérapie ou en combinaison dans la prévention des nausées et vomissements retardés est bien étudiée<sup>17</sup>. Dans une étude chez de jeunes adultes recevant de la chimiothérapie moyennement émétisante, l'ajout de la dexaméthasone à l'ondansétron augmentait le contrôle complet des nausées et vomissement de 7,4 % à 59,3 % au jour quatre et cinq post-chimiothérapie<sup>18</sup>. L'utilisation en monothérapie de dexaméthasone à dose de 1 mg/m<sup>2</sup> en prévention des nausées et vomissements aigus comparée au placebo dans une étude de type chassé-croisée chez des enfants âgés entre 16 et 65 mois démontrait une réduction significative du nombre de vomissements<sup>15</sup>. La combinaison des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> avec la dexaméthasone fait maintenant partie des traitements standards pour prévenir les nausées et vomissements aigus et retardés chez les patients recevant de la chimiothérapie hautement émétisante<sup>24,17</sup>. L'action antiémétique des corti-

costéroïdes n'est pas élucidée jusqu'à présent, mais l'hypothèse la plus souvent discutée est celle de l'inhibition des afférences du cortex vers le centre du vomissement<sup>13,19</sup>. D'autres hypothèses sur le mécanisme d'action comme l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou la modification de la perméabilité cellulaire ont été exposées<sup>13</sup>. Les agents employés sont la dexaméthasone et la méthylprednisolone. La dexaméthasone est souvent privilégiée par rapport à la méthylprednisolone, car il existe plusieurs formes pharmaceutiques orales permettant l'administration de doses précises et cela est toujours à considérer dans un contexte pédiatrique.

Il n'existe aucune ligne directrice quant aux doses antiémétiques pédiatriques des corticostéroïdes. Le protocole du Toronto Sick Children recommande la dexaméthasone 10 mg/m<sup>2</sup>/dose IV pré-chimiothérapie et q12h régulier pour 48 heures puis q12h prn avec un maximum de 20 mg/dose ou la dexaméthasone 0,2 mg/kg/dose PO pré-chimiothérapie et q6h avec un maximum de 4 mg/dose<sup>15</sup>. Pour la méthylprednisolone, une dose de 4 mg/kg ou 100 mg/m<sup>2</sup> PO ou IV peut être utilisée en pré-traitement<sup>2</sup>. La durée de la thérapie antiémétique à base de corticostéroïdes ne devrait pas dépasser sept à 10 jours en raison du risque accru d'infection et d'effets indésirables. À Sainte-Justine, la dexaméthasone est utilisée dans le protocole antiémétique à dose de 0,25 mg/kg/dose IV pré-chimiothérapie puis q6h régulier pour les 24 premières heures suivant la chimiothérapie et q6h prn par la suite avec un maximum de 10 mg/dose.

Les corticostéroïdes permettent de bien contrôler les NVIC aigus et surtout retardés en exposant le patient à peu d'effets indésirables à court terme. Toutefois, de l'insomnie, de l'agitation et de l'anxiété sont le plus souvent rapportés. Les maux de tête, le goût métallique, les dyspepsies sont moins fréquents. Dans les tests de laboratoire, l'hyperglycémie et l'augmentation des leucocytes lors de l'introduction des corticostéroïdes peuvent être attribuables à la médication plutôt qu'à un stress infectieux<sup>15</sup>. Les bénéfices du traitement l'emportent souvent sur les risques lorsque les effets des nausées et vomissements sur le sommeil, l'appétit et l'humeur sont pris en considération. Une attention toute particulière doit être portée chez les patients avec tumeurs cérébrales, car ce type de médicament diminue la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et, théoriquement, la diffusion des agents antinéoplasiques dans le compartiment central et son site d'action<sup>20</sup>. En pratique, au CHU Sainte-Justine, la dexaméthasone n'est pas utilisée comme antiémétique chez les patients atteints de tumeurs cérébrales pour cette raison.

### **Métoclopramide**

Le métoclopramide possède plusieurs mécanismes d'action antiémétique. Sur le plan central, il antagonise les récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub>, bloquant ainsi l'action de la dopamine dans la CTZ. À haute dose, c'est-à-dire

plus de 1 mg/kg/dose, les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans cette même zone sont aussi bloqués par la métoclopramide, entraînant une activité antiémétique additionnelle. L'ampleur de l'effet antagoniste dans les récepteurs sérotoninergiques, aux doses thérapeutiques et tolérables, ne permet cependant pas d'atteindre une activité sérotoninergique comparable aux antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> tel l'ondansétron<sup>14</sup>. En périphérie, le métoclopramide accélère la motilité gastrique, ce qui prévient la stase de la vidange intestinale et la dilatation de l'intestin, deux conditions pouvant occasionner des nausées et vomissements<sup>13,14,17</sup>.

Les doses efficaces dans la prévention et le traitement des NVIC de phase aiguë varient de 1 à 2 mg/kg par voie intraveineuse 30 minutes avant la chimiothérapie et aux deux à six heures par la suite<sup>3</sup>. La courte demi-vie du métoclopramide, qui peut varier entre 2,5 et 6 heures, peut justifier cet intervalle d'administration plus rapproché. Cependant, dû à ses effets secondaires importants chez l'enfant, si l'état du patient nécessite une administration du métoclopramide plus rapprochée (<4 heures), l'ajout d'un autre agent à la thérapie antiémétique sera préconisé.

Quant aux effets indésirables, une attention particulière doit être portée aux effets extrapyramidaux, soit l'akathisie et les réactions dystoniques, la sédation et les diarrhées. L'incidence d'effets extrapyramidaux est proportionnelle à la dose administrée. Chez les enfants et les jeunes adultes âgés entre sept et 22 ans, 15 % présentaient des effets extrapyramidaux et 33 % de l'akathisie lorsque des doses supérieures à 2 mg/kg étaient utilisées. Par contre, certains enfants ont des effets extrapyramidaux à des doses inférieures à 1 mg/kg/dose, et ce, malgré l'utilisation de diphenhydramine<sup>3</sup>. C'est pourquoi, lors du congé de l'hôpital, la dose maximale de métoclopramide utilisée est de 0,1 à 0,2 mg/kg/dose pour les enfants ayant présenté des nausées et vomissements réfractaires seulement. La diphenhydramine est généralement associée au métoclopramide afin de minimiser les réactions dystoniques<sup>3,15</sup>.

### **Dompéridone**

La dompéridone agit principalement en périphérie du tube gastro-intestinal. Elle antagonise les récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub> en périphérie. Il en résulte une inhibition de la relaxation, une coordination de la motilité antéro-duodenale ainsi qu'une accélération du transit du bol alimentaire dans l'intestin grêle. Ses effets centraux à la CTZ sont négligeables étant donné que la dompéridone n'accède au système nerveux central que par le plancher du quatrième ventricule et ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique<sup>19</sup>.

La dompéridone peut induire une hyperprolactinémie par l'inhibition des récepteurs D<sub>2</sub> de l'hypophyse postérieure<sup>3,19</sup>. Cet effet indésirable est cependant rarement rencontré en clinique. Il en est de même pour les effets extrapyramidaux. Cependant, les quelques études en pédiatrie

sur la dompéridone dans le traitement des NVIC sont peu concluantes, ce qui explique la faible utilisation de cet agent dans ce contexte<sup>21</sup>.

### **Phénothiazines**

Les phénothiazines de la famille des pipérazines comme la prochlorpérazine possèdent une activité antiémétique plus marquée que les phénothiazines de la famille des aliphatiques comme la chlorpromazine. Les phénothiazines sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D<sub>2</sub> situés dans l'*area postrema* de la CTZ, bloquant les afférences vers le centre du vomissement et empêchant l'intégration du message nauséux. Les propriétés anti-muscariniques et antihistaminiques des phénothiazines pourraient aussi contribuer à leur activité antiémétique<sup>13,14,17,19</sup>.

Les effets indésirables le plus souvent associés à ces agents sont la sédation, les effets extrapyramidaux incluant les réactions dystoniques et l'akathisie, les effets anticholinergiques et l'hypotension orthostatique, particulièrement lors de l'administration intraveineuse. Plus rarement, les patients peuvent souffrir de syndrome neuroleptique malin, d'hyperprolactinémie, de cholestases et de désordres hématologiques tels agranulocytopenie, leucopenie, thrombocytopenie, anémie hémolytique<sup>14</sup>. Les réactions dystoniques sont plus fréquentes en pédiatrie et se présentent sous forme de torticolis, de trismus ou de crises oculogyriques<sup>13</sup>. L'administration d'anticholinergiques comme le diphenhydramine ou la benzotropine peut permettre d'éviter ou de traiter ces effets extrapyramidaux et de rétablir la balance entre les activités cholinergiques et dopaminergiques. Tout comme le métoclopramide, la prochlorpérazine est réservée dans les cas de nausées et vomissements réfractaires en pratique.

### **Butyrophénones**

Les butyrophénones indiquées dans les NVIC sont l'halopéridol et le dropéridol. Leur mécanisme d'action est le même que les phénothiazines<sup>13,14,17</sup>. Les doses utilisées pour le traitement des NVIC sont moindres que celles utilisées en psychiatrie. Par contre, il n'existe pas d'études ayant déterminé la dose antiémétique efficace chez les enfants<sup>22</sup>.

La Food and Drug Administration des États-Unis a rapporté des cas de patients ayant reçu des doses thérapeutiques de dropéridol, n'ayant aucun antécédent cardiaque, sans facteur de risque d'augmentation de l'intervalle QT, ayant présenté des torsades de pointe dont quelques cas fatals. L'halopéridol peut aussi causer des prolongations de l'intervalle QT, mais à des doses plus élevées que celles utilisées comme antiémétique et antipsychotique. L'halopéridol est donc à favoriser dans les nausées réfractaires en pédiatrie. L'halopéridol entraîne les mêmes réactions indésirables que les phénothiazines, à l'exception d'une

incidence plus faible des chutes de pression artérielle<sup>13,14,17,22</sup>. Les effets extrapyramidaux sont à surveiller de près lors de l'introduction de l'halopéridol chez les patients en pédiatrie. Il est à noter que l'utilisation de cet agent est rarissime auprès de cette population, même s'il s'avère efficace lors de NVIC réfractaires.

### **Benzodiazépines**

Peu d'études, tant dans la population adulte que pédiatrique, ont étudié l'efficacité antiémétique des benzodiazépines. L'agent le plus employé pour cette indication est sans contredit le lorazépam. L'action pharmacologique antiémétique des benzodiazépines est indépendante de leur propriété sédative et s'explique par une inhibition des afférences du système limbique et du cortex pour le centre du vomissement<sup>3</sup>. Les benzodiazépines diminuent l'akathisie et l'anxiété en plus de créer une amnésie. Leurs bénéfices sont notables pour les nausées d'anticipation, surtout après plusieurs cycles de chimiothérapie<sup>14</sup>. Par ailleurs, les benzodiazépines peuvent être utilisées durant la phase aiguë et retard des NVIC. Toutefois, il est possible que certains enfants présentent une réaction paradoxale à celles-ci et, dans ce cas, elles seront évitées pour les cycles futurs de chimiothérapie.

### **Dimenhydrinate et Diphenhydramine**

Le dimenhydrinate est bien connu pour son efficacité à prévenir le mal des transports et son action dans le vestibule. Malgré le fait que le rôle du vestibule dans les NVIC ne soit pas très important, cette molécule bien connue par la population générale est souvent demandée par les patients pour le traitement des NVIC. C'est pour cette raison que le dimenhydrinate a été ajouté récemment au protocole antiémétique du CHU Sainte-Justine<sup>13</sup>. En pratique, les patients décrivent une certaine efficacité de ce médicament, même durant la phase aiguë des NVIC. Grâce à son mécanisme d'action différent, le dimenhydrinate peut potentialiser les autres antiémétiques et prévenir les nausées lors des trajets de voiture suivant une journée de chimiothérapie administrée en externe. L'effet indésirable le plus souvent rencontré reste la sédation. Quant à la diphenhydramine, son administration pré-métoclopramide permet de prévenir les effets extrapyramidaux et potentialise également l'activité antiémétique de ce dernier. Son administration permet de combiner les effets anticholinergique et antiémétique<sup>3,15</sup>.

### **Cannabinoïdes**

Les cannabinoïdes sont des agents utilisés chez les patients cancéreux comme traitement adjuvant pour diminuer les nausées et les vomissements, soulager les douleurs neuropathiques et améliorer l'appétit<sup>23</sup>. Deux types de récepteurs sur lesquels les cannabinoïdes agissent ont été identifiés jusqu'à maintenant. Les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub><sup>23</sup>. Le CB<sub>1</sub> se retrouve principalement dans le système

nerveux central et périphérique alors que le CB<sub>2</sub> se retrouve dans le système immunitaire<sup>23</sup>. Lorsque le récepteur CB<sub>1</sub> est bloqué, il y a induction de vomissements, ce qui laisse croire à une implication des cannabinoïdes endogènes dans la prévention des nausées et des vomissements<sup>9</sup>.

Trois agents de cette classe sont actuellement disponibles sur le marché : la nabilone, le dronabinol et un dernier agent, récemment approuvé au Canada pour le traitement des douleurs neuropathiques associées à la sclérose en plaques, le Sativex<sup>md</sup>. Ce dernier contient du tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol comme principes actifs et il s'administre sous forme d'inhalateur buccal<sup>24</sup>.

Les effets secondaires des cannabinoïdes sont non négligeables par contre. Les plus fréquents, en ordre d'importance sont la somnolence, les vertiges, l'agitation psychologique, la sécheresse de la bouche, la dépression, l'ataxie, la vision brouillée, la perturbation des sensations, l'anorexie, l'asthénie, les céphalées, l'hypotension orthostatique, l'euphorie et les hallucinations. Les effets secondaires psychotiques peuvent durer jusqu'à 48 à 72 heures après l'arrêt du médicament<sup>9,23</sup>. Il n'est pas rare que les patients abandonnent ce médicament en raison de ces effets secondaires. Toutefois, les effets secondaires semblent diminuer tout en gardant une certaine efficacité lorsque de petites doses sont utilisées.

À l'heure actuelle, les cannabinoïdes ne sont pas des agents de premier choix pour le traitement des NVIC. Ils sont réservés comme traitement adjuvant aux autres antiémétiques dans des cas de nausées et vomissements réfractaires du fait qu'ils ont un mécanisme d'action différent des autres agents utilisés en première ligne<sup>23</sup>. La nabilone, par exemple, semble plus utile chez les adolescents et les enfants plus âgés qui vomissent en dépit d'une prophylaxie avec un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et un corticostéroïde<sup>3</sup>.

Il existe actuellement peu de données en pédiatrie concernant l'utilisation des cannabinoïdes<sup>3</sup>. Il n'y a pas d'étude qui les compare au régime antiémétique standard utilisé en pédiatrie (sétron en association ou non avec corticostéroïdes). En effet, les seules études avec les cannabinoïdes en pédiatrie comparent ces agents à la dompéridone et à la prochlorpérazine<sup>25,26</sup>.

### Mesures non pharmacologiques et thérapies alternatives

Pour aider à prévenir les nausées et les vomissements chez les patients qui reçoivent de la chimiothérapie, il est recommandé de prendre de petits repas, de manger peu à la fois mais plus souvent, de manger lentement et de bien mastiquer, d'éviter de manger dans les deux heures précédant ou suivant le traitement, de favoriser les aliments froids, car l'odeur des repas chauds accentue les symptômes, d'éviter les aliments à saveur prononcée, épicés, très sucrés et d'éviter la consommation excessive d'alcool.

Beaucoup d'interventions non pharmacologiques sont rapportées dans la littérature. L'acupuncture et les théra-

pies comportementales comme l'hypnose ont démontré une certaine efficacité<sup>3</sup>. Il existe des évidences qui soutiennent l'utilisation de l'acupuncture pour le traitement des NVIC, la grossesse et la chirurgie chez l'adulte. Les données sont cependant extrêmement limitées chez l'enfant<sup>3</sup>. Les thérapies comportementales comme l'hypnose ou la relaxation sont utilisées tant chez l'enfant que chez l'adulte. Ces techniques sont particulièrement efficaces pour contrôler les nausées d'anticipation<sup>3</sup>.

**Tableau II : Protocole du CHU Mère-Enfant Sainte-Justine pour la chimiothérapie hautement émétisante**

<b>Prévention des nausées aiguës (habituellement durant l'hospitalisation)</b>	
✓	Ondansétron 5 mg/m <sup>2</sup> (max : 8 mg) IV ou PO pré-chimiothérapie puis q4h les jours de chimio (max : 3 doses/24 h) <b>OU</b> Granisétron 40 mcg/kg/dose (max : 2 mg) IV ou PO pré-chimiothérapie puis q4h les jours de chimio (max : 2 doses/24 h)
✓	<b>SAUF POUR TUMEURS CÉRÉBRALES</b> Dexaméthasone 0,25 mg/kg/dose (max : 10 mg) IV q6h régulier pour 24 heures pendant la chimiothérapie puis q 6 heures prn. Une dose d'emblée pré-chimiothérapie die.
✓	Métoclopramide 1 mg/kg/dose (max : 50 mg) en association avec diphenhydramine 0,5 mg/kg/dose (max : 25 mg) IV q6h prn <b>POUR TUMEURS CÉRÉBRALES</b> : Une dose d'emblée pré-chimiothérapie die.
✓	Lorazépam 0,025 mg/kg/dose (max : 1 mg) IV q6h prn
✓	Dimenhydrinate 1 mg/kg/dose (max : 50 mg) IV q6h prn
<b>Prévention des nausées retardées (habituellement à la maison)</b>	
✓	Ondansétron 5 mg/m <sup>2</sup> (max : 8 mg) PO q4h au besoin (max : 3 doses/24 h) <b>OU</b> Granisétron 40 mcg/kg/dose (max : 2 mg) PO q4h au besoin (max : 2 doses/24 h)
✓	Dimenhydrinate 1 mg/kg/dose (max : 50 mg) PO qid prn
✓	<b>SAUF POUR TUMEURS CÉRÉBRALES</b> Dexaméthasone 0,25 mg/kg/dose (max : 8 mg) PO q6h régulier pour 24 h puis q6h prn
<b>Si nausées réfractaires, considérer :</b>	
✓	Nabilone 0,01 à 0,02 mg/kg/dose* (max : 1 mg) PO BID régulier pour 48 h puis prn. À reprendre la veille et le matin du prochain cycle.
✓	Prochlorpérazine 0,1 mg/kg/dose (max : 10 mg) en association avec diphenhydramine 0,5 mg/kg/dose (max : 25 mg) PO qid prn

\* La dose en mg/kg est extrapolée des doses par paliers selon le poids du Tableau I.

### Nouveautés

Il est à noter que, pour la presque totalité des nouveautés, les données pédiatriques sont inexistantes. Il est cependant intéressant de connaître les avenues futures des thérapies antiémétiques. Des médicaments approuvés seulement chez l'adulte pourraient être utilisés chez des adolescents présentant des nausées et vomissements réfractaires. Évidemment, il faut aussi prendre en compte que plu-

sieurs médicaments n'ayant pas d'indication officielle en pédiatrie sont tout de même utilisés chez cette population.

### **Aprépitant**

L'aprépitant est le premier agent d'une nouvelle classe d'antiémétiques, les antagonistes des récepteurs de la NK-1 ou de la substance P, à être mis sur le marché<sup>9,27-31</sup>. La substance P est une neurokinine que l'on retrouve abondamment dans les neurones du système nerveux périphérique et central<sup>12,32</sup>. Cette substance se lie à un récepteur spécifique, le NK-1 et induit les nausées et les vomissements. 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>12,31-35</sup>. L'aprépitant est indiqué chez l'adulte pour la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la chimiothérapie hautement émétisante en combinaison à la thérapie standard (antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et dexaméthasone)<sup>29,31,33,36</sup>. L'aprépitant en combinaison avec la thérapie standard est généralement bien toléré. L'asthénie ou la fatigue sont les effets indésirables les plus souvent rapportés et sont survenus plus fréquemment dans les groupes aprépitant (17 à 20 %) en combinaison avec la thérapie standard que dans les groupes thérapie standard (9 à 17 %)<sup>27,28,34</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>28,31,33</sup>.

L'aprépitant est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur modéré du CYP3A4. C'est aussi un inducteur modéré du CYP2C9<sup>31,36</sup>. L'effet inducteur de l'aprépitant sur le CYP3A4 et le 2C9 semble modeste et transitoire dans les deux semaines suivant son administration. Son potentiel d'interactions médicamenteuses est élevé<sup>29</sup>. Tout médicament inducteur, inhibiteur ou métabolisé par le CYP 3A4 ou le 2C9 devrait être utilisé avec précaution en association avec l'aprépitant<sup>29,33</sup>. De nombreuses interactions avec des agents de chimiothérapie sont documentées. Une interaction à surveiller plus particulièrement est l'usage concomitant de dexaméthasone et d'aprépitant. Une augmentation de l'aire sous la courbe de la dexaméthasone de 2,2 fois a été observée lorsque celle-ci est utilisée en combinaison avec l'aprépitant<sup>30</sup>. C'est pourquoi il est recommandé de réduire de 50 % la dose orale de dexaméthasone dans ce cas<sup>30,33,34</sup>. En clinique, cette interaction s'est manifestée par une augmentation de l'incidence d'infections graves ou de neutropénie fébrile dans les groupes recevant l'association dexaméthasone et aprépitant<sup>28,30,33,34</sup>.

Il a été démontré que l'efficacité de l'aprépitant est similaire aux antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> pour la prévention des nausées et vomissements aigus. Cependant, l'aprépitant démontre une efficacité supérieure à celle des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> dans la phase retardée des nausées et vomissements<sup>27,34</sup>. Ceci est un avancement thérapeutique important dans le contexte où le contrôle des nausées et vomissements retardés demeure jusqu'à ce jour

sous-optimal. Certains auteurs américains incluent maintenant dans leurs recommandations de prévention des NVIC l'aprépitant en prévention des nausées et vomissements retardés pour la chimiothérapie hautement émétisante en combinaison avec la dexaméthasone et un sétron<sup>35,36</sup>.

Des rapports de cas d'utilisation de l'aprépitant ont été décrits chez des adolescents<sup>37,38</sup>. De plus, l'une des études randomisées incluait six patients âgés entre 12 et 17 ans. Trois de ces patients ont reçu l'aprépitant et ont éprouvé significativement moins de nausées que les trois patients ayant reçu la thérapie standard<sup>27</sup>.

L'aprépitant n'est présentement pas commercialisé au Canada. Auparavant, il pouvait être obtenu par le biais du Programme d'accès spécial (PAS), mais il y a quelque temps Santé Canada a refusé toute demande subséquente pour fournir le médicament, car des données supplémentaires sont exigées sur le produit.

### **Palonosétron**

Le palonosétron est un nouvel antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Bien que ceux déjà existants sur le marché soient relativement semblables et équivalents, le palonosétron s'en distingue par sa grande sélectivité et sa longue demi-vie<sup>36,39,40</sup>. En effet, sa demi-vie est de 40 heures alors que les autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> ont des demi-vies variant de quatre à huit heures<sup>31,35,39,40</sup>. Ces caractéristiques expliquent la persistance de son efficacité dans la phase retardée des NVIC<sup>31,40</sup>. C'est le premier et le seul antagoniste des sétrons à être approuvé pour la prévention des nausées et vomissements retardés en plus de la phase aiguë<sup>39</sup>. Dans les études cliniques, l'efficacité du palonosétron était similaire ou supérieure à ses comparateurs, soit le dolasétron et l'on-dansétron, pour la prévention des NVIC aigus et retardés pour les régimes de chimiothérapie modérément et hautement émétisants<sup>39</sup>. Cette efficacité semble se maintenir avec des cycles répétés de chimiothérapie<sup>35,39,40</sup>. La dose recommandée est d'une seule dose de 0,25 mg IV dans les 30 minutes précédant la chimiothérapie<sup>31,36,39,40</sup>. Des doses plus élevées ont été étudiées sans efficacité supérieure<sup>36</sup>. Il n'est pas recommandé de répéter une dose dans les sept jours suivant l'administration d'une dose, puisque l'innocuité et l'efficacité d'une telle pratique n'ont pas été étudiées<sup>31</sup>. Son profil d'effets indésirables se compare aux autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub><sup>31,39,40</sup>. Il est métabolisé à 50 % par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A et 1A2. Son potentiel d'interactions médicamenteuses est cependant faible, puisque que ce n'est ni un inducteur ni un inhibiteur<sup>31,39,40</sup>. Dans la pratique, son utilisation pourrait être intéressante en combinaison dans la prévention des nausées et vomissements retardés ou dans les régimes de chimiothérapie de plusieurs jours où les nausées et vomissements aigus sont induits de façon répétée<sup>40</sup>. Sa dose unique le rend très pratique dans le contexte clinique<sup>40</sup>. Dans les lignes directrices récentes, le palonosétron est considéré comme un sétron de choix pour les patients recevant de la chimiothérapie modérément à hautement émétisante<sup>31,36</sup>. Ce médicament est commercialisé aux États-Unis mais n'est pas

disponible au Canada. Il n'existe pas de données pédiatriques disponibles pour le moment.

### **Olanzapine**

L'olanzapine est un médicament couramment utilisé comme antipsychotique. Cependant, son profil unique de liaison aux neurotransmetteurs le rend potentiellement intéressant comme antiémétique. C'est à la fois un antagoniste des récepteurs à la dopamine (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>), à l'acétylcholine (AChM), à l'histamine (H<sub>1</sub>) et à la sérotonine (5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub>, 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>6</sub>)<sup>35,41-43</sup>. Le profil de liaison de l'olanzapine est semblable à celui de la méthotriméprazine<sup>41-43</sup>.

Quelques auteurs se sont intéressés à son efficacité clinique et ont découvert des résultats fort prometteurs. Dans neuf rapports de cas, l'olanzapine a été utilisée avec succès chez des patients avec des nausées réfractaires secondaires à la chimiothérapie et chez des patients en phase palliative atteints de cancer ou non<sup>41,42,44</sup>. Différentes études incluant 99 patients ont évalué son efficacité antiémétique pour le soulagement des nausées chez les patients avec cancer avancé ainsi que la prévention des nausées et vomissements aigus et retards induits par la chimiothérapie<sup>45-48</sup>.

La dose utilisée variait de 2,5 à 15 mg PO die, des doses au besoin de 2,5 à 5 mg ont aussi été utilisées en plus de la dose de maintien. L'efficacité antiémétique de l'olanzapine se fait sentir en quelques heures à 48 heures après la première dose<sup>42</sup>. L'olanzapine a montré une efficacité intéressante dans le contrôle des nausées réfractaires, qu'elle soit utilisée seule ou en combinaison avec d'autres antiémétiques, dans les cas de nausées et vomissements aigus ou retards associés à la chimiothérapie ou non. Elle semble aussi présenter un bon profil d'innocuité en tant qu'antiémétique, puisque, selon les données actuelles, elle n'a entraîné que très peu de somnolence et n'a provoqué aucune réaction extrapyramidale<sup>41,42,43</sup>. De plus, l'olanzapine peut avoir l'avantage de contrôler certains autres symptômes comme les dérèglements du sommeil, les hallucinations ou l'anxiété<sup>41,43</sup>. Le National Comprehensive Cancer Network des États-Unis recommande l'utilisation de cet agent dans le cas de nausées et vomissements réfractaires à des doses de 2,5 à 5 mg PO bid prn<sup>36</sup>.

Aucune de ces études n'incluait de patients pédiatriques. Bien que l'olanzapine ne soit pas officiellement approuvée en pédiatrie, c'est un médicament fréquemment utilisé en pédopsychiatrie.

### **Gabapentin**

À la suite d'un rapport anecdotique de résolution de NVIC par l'introduction du gabapentin comme anticonvulsivant chez une de leurs patientes avec un cancer du sein, des auteurs ont fait une étude ouverte chez neuf patientes recevant de la chimiothérapie pour la première fois pour un cancer du sein. Ils ont trouvé que, pour six patientes sur neuf, le gabapentin avait diminué d'au moins trois points (sur une échelle de huit) l'intensité des nausées et vomissements retardés et que trois patientes avaient eu une résolution complète. Les patientes recevaient quatre cycles de doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> et cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, dont les cycles deux et quatre avec du gaba-

pentin. Le gabapentin débutait cinq jours avant la chimiothérapie, soit 300 mg PO hs pour deux jours, puis 300 mg PO bid et 300 mg PO tid pour six jours. La dose pouvait être augmentée à 600 mg PO tid si les patientes avaient toujours des nausées et vomissements au quatrième jour après le début de la chimiothérapie<sup>49</sup>.

### **Mirtazapine**

Des auteurs ont suggéré que la mirtazapine pourrait aussi être intéressante comme antiémétique en raison de son mécanisme d'action. Elle antagonise avec une haute affinité les récepteurs alpha-2 adrénergiques, les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> et les récepteurs H1 de l'histamine. Son affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> est comparable à celle des sétrons<sup>43,50</sup>. La mirtazapine aurait aussi l'avantage de pouvoir contrôler de nombreux symptômes comme l'insomnie, l'anxiété, la perte de poids, l'anorexie et, bien sûr, la dépression dont peuvent souffrir les patients atteints de cancer<sup>43,50</sup>. Il pourrait s'agir d'un antidépresseur très intéressant chez ces patients. Cependant, une utilisation prudente chez les patients doit être faite, car de rares cas d'agranulocytose ont été rapportés avec la mirtazapine<sup>50</sup>.

### **Conclusion**

Peu d'études décrivent l'efficacité des antiémétiques en pédiatrie. Toutefois, l'expérience est grande avec la pharmacothérapie utilisée chez l'adulte. Il y a quelques exceptions, notamment le risque plus élevé de réactions extrapyramidales associées à certains antiémétiques chez l'enfant. De plus, la prise en charge des NVIC est plus agressive chez l'enfant du fait que les régimes de chimiothérapie comprennent des doses d'antinéoplasiques plus élevées. Les sétrons, en raison de leur efficacité et de leur innocuité, sont une pierre angulaire du traitement. Ils sont utilisés non seulement pour des chimiothérapies hautement émétisantes mais également pour des chimiothérapies modérément émétisantes. La dexaméthasone est un autre agent très efficace à privilégier, sauf chez les patients avec une tumeur cérébrale. Le métoclopramide à haute dose en association avec la diphenhydramine est réservé pour les chimiothérapies hautement émétisantes administrées à l'hôpital. Le lorazépam est l'agent de choix pour les nausées anticipatoires. Dans le cas de nausées réfractaires, la nabilone, la prochlorpérazine et les butyrophénones peuvent être utilisées. En somme, plusieurs options sont possibles. Il est important de traiter de façon optimale cet effet secondaire de la chimiothérapie qui a un impact négatif majeur sur la qualité de vie des patients, petits ou grands.

Pour toute correspondance :

Roxane Therrien

CHU Sainte-Justine

Département de pharmacie

3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : (514) 345-4865

Télécopieur : (514) 345-4899

Courriel : roxane.therrien.hsj@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

**Objective:** To understand prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. To recognize the inherent differences with respect to adults.

**Date Source:** A review of the scientific literature was done by consulting primary references obtained through Pubmed, using the following key words: nausea, vomiting, chemotherapy, pediatric oncology, cannabinoids, aprepitant, palonosetron, olanzapine, children, adolescents. Secondary and tertiary references were also consulted.

**Data Analysis:** Few clinical studies exist documenting the efficacy of antiemetics in the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. Although inappropriate to do so, the majority of existing data are extrapolated from adult data.

**Conclusion:** Chemotherapy-induced nausea and vomiting is an important factor to consider in treating children's cancer. The therapeutic options that exist for effective treatment and prevention, with few exceptions, are essentially the same as those used with adults.

**Key Words:** Nausea, vomiting, chemotherapy, pediatric oncology, antiemetics, children.

## Références

1. Programme canadien de surveillance et de lutte contre le cancer chez les enfants. Diagnostic et traitement initial du cancer chez les enfants de 0 à 14 ans au Canada 1995-2000. 2003.
2. Antonarakis ES, Evans JL, Heard GF et coll. Prophylaxis of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer : what is the evidence? *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:651-58.
3. 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.
4. Roila F, Ballatori E, Tonato M et coll. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists: differences and similarities. *Eur J Cancer* 1997;33:1364-70.
5. Henry DW. Update on pediatric malignancies. *Highlights in Oncology Practice* 1998;16:63-7.
6. Roila F, Aapro M, Stewart A. Optimal selection of antiemetics in children receiving cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1998;6:215-20.
7. LeBaron S, Zeltzer LK, LeBaron C et coll. Chemotherapy side effects in pediatric oncology patients: drugs, age, and sex as risk factors. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:263-8.
8. Veyrat-Follet C, Farinotti R, Palmer JL. Physiology of chemotherapy-induced emesis and antiemetic therapy. Predictive models for evaluation of new compounds. *Drugs* 1997;53:206-34.
9. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhoea. *Lancet Oncol* 2005;6:93-102.
10. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.
11. Hesketh PJ. Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice. *Oncologist* 1999;4:191-6.
12. Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996;52:639-48.
13. Valley A. Gastrointestinal complications of cancer chemotherapy. In: Balmer C, Finley R, eds. *Concepts in Oncology Therapeutics* (2nd ed.) : American Society of Health-System Pharmacists; 1998:147-71.
14. Gralla R. Chapter 63: Adverse Effects of treatment Section 1: Antiemetic therapy. In: DeVita V, S H, SA R, eds. *Cancer : Principles & practice of oncology* (4th ed.): JB Lippincott; 1994:2338-2347.
15. Dupuis LL, Lau R, Greenberg ML. Anti-emetic selection for children receiving anti-neoplastics. Toronto; 1993.
16. Goodin S, Cunningham R. 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting: a reappraisal of their side-effect profile. *Oncologist* 2002;7:424-36.
17. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et coll. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
18. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJ et coll. Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Lancet* 1991;338:487-90.
19. Brunton L. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; Emesis and antiemetics; Bile acids and Pancreatic enzymes. Dans Hardman J, Limbird L, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics* (9<sup>e</sup> ed.); 1996:928-936.
20. Glaser AW, Buxton N, Walker D. Corticosteroids in the management of central nervous system tumours. *Arch Dis Child* 1997;76:76-8.
21. O'Meara A, Mott MG. Domperidone as an antiemetic in paediatric oncology. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;6:147-9.
22. Buttner M, Walder B, von Elm E et coll. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004;101:1454-63.
23. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol* 2005;6:35-42.
24. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:607-15.
25. Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child* 1986;61:502-5.
26. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1987;79:946-52.
27. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ 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.
28. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ et coll. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97:2290-2300.
29. Massaro AM, Lenz KL. Aprepitant: a novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 2005;39:77-85.
30. McCreia JB, Majumdar AK, Goldberg MR et coll. Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:17-24.
31. Hallquist Viale P. Integrating aprepitant and palonosetron into clinical practice: a role for the new antiemetics. *Clin J Oncology Nursing* 2005;9:77-84.
32. Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, 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.
33. Dando TM, Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004;64:777-94.
34. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD 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.
35. Navari RM. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting - two new agents. *J Support Oncology* 2003;1:89-103.
36. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis*. 2005.
37. Smith AR, Repka TL, Weigel BJ. Aprepitant for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting in adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:857-60.
38. Ouellet G, Therrien R. Utilisation de l'aprepitant pour les nausées et vomissements réfractaires secondaires à la chimiothérapie chez une adolescente. *Pharmactuel* 2005;38:220-5.
39. Siddiqui MA, Scott LJ. Palonosetron. *Drugs* 2004;64:1125-32; discussion 1133-1124.
40. Grunberg SM, Koeller JM. Palonosetron: a unique 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced emesis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2297-2303.
41. Jackson WC, Tavernier L. Olanzapine for intractable nausea in palliative care patients. *J Palliat Med* 2003;6:251-5.
42. Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP et coll. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:578-82.
43. Davis MP, Khaewam E, Pazuelo L et coll. Management of symptoms associated with advanced cancer: olanzapine and mirtazapine. *Expert Rev Anticancer Rev* 2002;2:365-76.
44. Pirl WF, Roth AJ. Remission of chemotherapy-induced emesis with concurrent olanzapine treatment: a case report. *Psychooncology* 2000;9:84-7.
45. Passik SD, Kirsh KL, Theobald DE et coll. A retrospective chart review of the use of olanzapine for the prevention of delayed emesis in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:485-8.
46. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL et coll. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:526-32.
47. Passik SD, Navari RM, Jung SH et coll. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group study. *Cancer Invest* 2004;22:383-8.
48. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD et coll. 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.
49. Guttuso T, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet* 2003;361.
50. Kast R. Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2001;9:469-470.