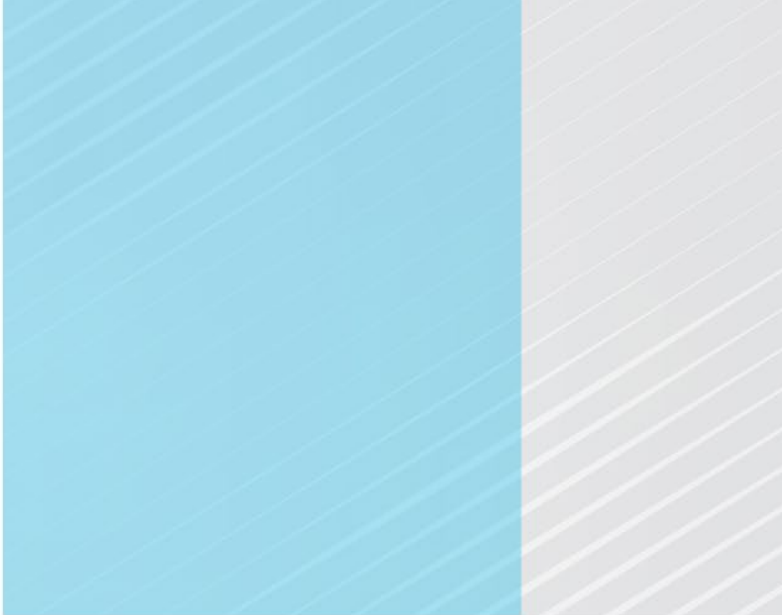


Guide pour la prévention et le
traitement des nausées et
vomissements induits par la
chimiothérapie ou la radiothérapie
chez l'adulte

Mise à jour

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de l'évaluation
des technologies



Guide pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte

Mise à jour

Rédigé par

Dominique Arsenault

Karine Almanric

Amélie Chartier

Nathalie Letarte

Mélanie Simard

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Sous la direction de

Michèle de Guise



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Membres de l'équipe projet

Auteurs

Dominique Arsenault, Ph. D.
Karine Almanric, B. Pharm., M. Sc., BCOP
Amélie Chartier, B. Pharm., M. Sc., BCOP
Nathalie Letarte, B. Pharm., M. Sc., DESG, BCOP
Mélanie Simard, B. Pharm., M. Sc., BCOP

Coordination scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Directrice

Michèle de Guise, M.D., FRCPC

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Lysane St-Amour, M.B.S.I.
Julien Chevrier, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-83355-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Rapport rédigé par Dominique Arsenault, Karine Almanric, Amélie Chartier, Nathalie Letarte et Mélanie Simard. Québec, Qc : INESSS; 2019. 65 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

En collaboration avec le sous-comité affecté aux guides et aux conseils du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux

M^{me} Karine Almanric, présidente, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CIUSSS de Laval)

M. Philippe Bouchard, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

M^{me} Amélie Chartier, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

M^{me} Annick Dufour, B. Pharm., M. Sc., Hôpital Charles-Le Moyne (CIUSSS Montérégie-Centre)

M^{me} Sophie Fortier, B. Pharm., M. Sc., Hôpital Royal Victoria (CUSM)

M^{me} Marie-Élaine Genest, B. Pharm., M. Sc., Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins (CIUSSS-CHUS de l'Estrie)

M^{me} Dominique Goulet, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôpital de l'Enfant-Jésus (CHU de Québec)

M^{me} Geneviève Langlois, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS-CHUS de l'Estrie)

M^{me} Nathalie Letarte, B. Pharm., M. Sc., DESG, BCOP, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

M^{me} Mélanie Masse, B. Pharm., M. Sc., Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

M^{me} Mélanie Simard, B. Pharm., M. Sc., BCOP, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Meggie Thuot, B. Pharm., M. Sc., Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

Lecture externe

D^r Nathaniel Bouganim, hémato-oncologue, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

M^{me} Anne Dionne, B. Pharm, M. Sc. Faculté de pharmacie, Université Laval

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Direction

D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CISSS des Laurentides)

Coordination

M. Jim Boulanger, Ph. D., Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Membres

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

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CISSS du Bas-Saint-Laurent)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif (CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie-Centre)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Déclaration de conflits d'intérêts

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce document.

Les intérêts déclarés dans cette section portent sur l'ensemble des activités des personnes consultées. Ils ne sont pas nécessairement spécifiques au mandat qui leur a été confié dans le cadre du présent dossier. Ces intérêts ont été divulgués à l'ensemble des collaborateurs. Ils ont fait l'objet d'une évaluation et ont été jugés compatibles avec le présent mandat.

M^{me} Annick Dufour, réunion consultative sur les nausées et vomissements pour la compagnie Perdue Pharma avec honoraire.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VII
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Question décisionnelle	3
1.2 Revue de la littérature	3
1.3 Sélection de la littérature	4
1.4 Participation des parties prenantes	4
1.5 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	5
2 NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE	6
2.1 Physiopathologie des nausées et vomissements.....	6
2.2 Les cinq types de NVIC.....	8
2.3 Facteurs de risque associés aux NVIC.....	9
2.4 Médicaments administrés en prévention et en traitement des NVIC.....	15
2.5 Synthèse des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN pour la prévention des NVIC.....	31
2.6 Synthèse des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN pour la prévention des NVIC lors de situations particulières	36
3 NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA RADIOTHÉRAPIE.....	41
3.1 Facteurs de risque associés aux NVIR.....	41
3.2 Prévention et traitement des NVIR	41
3.3 Prophylaxie des NVIR par le palonosétron	43
3.4 Prophylaxie du traitement de radiothérapie combiné avec la chimiothérapie	43
4 SYNTHÈSE DES MEILLEURES PRATIQUES ET ADAPTATION POUR LA PRATIQUE QUÉBÉCOISE	45
4.1 Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC).....	45
CONCLUSION	49
ANNEXE A.....	53
Stratégie de recherche de littérature	53
RÉFÉRENCES	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Complications associées aux NVIC	1
Tableau 2	Les trois phases du processus émétique	6
Tableau 3	Facteurs pouvant occasionner de l'émèse (à l'exclusion de la chimiothérapie)..	10
Tableau 4	Classification de Grunberg <i>et al.</i> , 2005	11
Tableau 5	Potentiel émétisant des antinéoplasiques administrés par voie parentérale.....	12
Tableau 6	Potentiel émétisant des antinéoplasiques administrés par voie orale.....	14
Tableau 7	Doses habituelles pour les antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ de la sérotonine	17
Tableau 8	Doses recommandées pour les corticostéroïdes	18
Tableau 9	Doses équivalentes des corticostéroïdes administrés en chimiothérapie	18
Tableau 10	Interactions médicamenteuses significatives causées par l'aprépitant et le fosaprépitant (liste non exhaustive***)	20
Tableau 11	Dose recommandée de dexaméthasone selon l'antagoniste des récepteurs NK-1 administré en prophylaxie pour la prévention des NVIC à potentiel hautement émétisant.....	22
Tableau 12	Résumé et comparaison des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN sur l'administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents de chimiothérapie intraveineuse à potentiel hautement émétisant	32
Tableau 13	Résumé et comparaison des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN sur l'administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents de chimiothérapie intraveineuse à potentiel modérément émétisant	34
Tableau 14	Résumé et comparaison des recommandations publiées par l'ASCO, la MASC et le NCCN sur l'administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents de chimiothérapie intraveineuse à potentiel faiblement émétisant	35
Tableau 15	Recommandations du NCCN sur la prophylaxie antiémétique liée à l'administration d'agents oraux de chimiothérapie ou de thérapie ciblée	40
Tableau 16	Risque émétique chez l'adulte en fonction du site de radiothérapie	41
Tableau 17	Prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant du traitement	43
Tableau 18	Recommandations issues des meilleures preuves scientifiques pour la prévention des NVIC.....	45
Tableau 19	Recommandations pour la prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie intraveineuse dans le contexte québécois.....	50
Tableau 20	Recommandations pour la prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant de la radiothérapie dans le contexte québécois	52

RÉSUMÉ

Mise en contexte et objectifs

Les agents antinéoplasiques et la radiothérapie utilisés pour le traitement du cancer peuvent causer des nausées et des vomissements. Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) ou la radiothérapie (NVIR) sont parmi les effets indésirables les plus appréhendés par les patients atteints d'un cancer. Ils peuvent générer des conséquences significatives qui compromettent la qualité de vie des patients. Il est donc essentiel d'intégrer l'ensemble des pratiques actuelles pour prévenir et traiter les NVIC ou les NVIR.

L'administration des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, des corticostéroïdes et des antagonistes des récepteurs de la neurokinine-1 a fait progresser de façon importante la prévention et la maîtrise de ces effets indésirables. En 2012, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) a publié une mise à jour d'un premier rapport, *Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte*. Depuis, des mises à jour des guides de pratique sur la prévention des NVIC et des NVIR ont été publiées par différentes organisations. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'actualiser les meilleures pratiques concernant la prévention et le traitement des NVIC et des NVIR.

Méthodologie

L'information scientifique a reposé essentiellement sur les recommandations relatives à la pratique clinique et les consensus d'experts publiés par les trois principales organisations qui diffusent des lignes directrices pour la prévention et le traitement des NVIC et des NVIR, soit l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Les lignes directrices de l'ASCO ont été mises à jour en 2017 et elles s'appuient sur la documentation scientifique disponible jusqu'en juin 2016. Celles publiées par la MASCC en 2017 s'appuient sur la documentation scientifique disponible jusqu'en juin 2015. Lorsque les lignes directrices de l'ASCO et de la MASCC apparaissaient incomplètes, celles du NCCN, mises à jour en 2018, ont été consultées. Une recherche complémentaire a également été effectuée dans les bases de données MEDLINE (par l'interface PubMed), Embase et Cochrane Library. La période couverte par la mise à jour du présent document s'est étendue de 2013 jusqu'à janvier 2019.

Résultats

Nouvelles molécules

Les mises à jour des guides de pratique ont incorporé deux nouvelles molécules pour les traitements antiémétiques. L'olanzapine, même si ce médicament n'a pas reçu d'avis de conformité de Santé Canada pour cette indication, a été ajouté pour la prévention des NVIC en cas d'administration de chimiothérapie à potentiel hautement émétisant. Par ailleurs, la combinaison de nétupitant et de palonosétron, ou NEPA, est administrée en prophylaxie pour la prévention des NVIC aigus et retardés chez les personnes qui reçoivent une chimiothérapie à potentiel hautement émétisant.

Synthèse des meilleures pratiques et adaptation proposée pour la pratique québécoise

Un résumé des meilleures preuves cliniques issues des guides de pratique a été analysé par un comité multidisciplinaire d'experts pratiquant en oncologie. Celui-ci a été adapté à la réalité québécoise pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Chimiothérapie

NVIC à potentiel hautement émétisant

- Phase aiguë (0 – 24 h) : combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, de la dexaméthasone, d'un antagoniste des récepteurs NK-1 et de l'olanzapine.
- Phase retardée (24 h et +) : combinaison de la dexaméthasone et de l'olanzapine. Si l'aprépitant est administré comme antagoniste des récepteurs NK-1 au jour 1, il est recommandé de le continuer aux jours 2 et 3.

NVIC à potentiel modérément émétisant

- Phase aiguë (0 – 24 h) : combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de la dexaméthasone.
- Phase retardée (24 h et +) : la dexaméthasone doit être considérée si la chimiothérapie est reconnue pour provoquer des NVIC retardés.

NVIC à potentiel faiblement émétisant

- Phase aiguë (0 – 24 h) : l'administration de la dexaméthasone ou, en option de remplacement, d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, de la prochlorpérazine ou du métoclopramide.
- Phase retardée (24 h et +) : aucune prophylaxie.

NVIC à potentiel très faiblement émétisant

- Phases aiguë et retardée : aucune prophylaxie.

Situations particulières

- Chimiothérapie à haute dose : combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, de la dexaméthasone et de l'aprépitant en prophylaxie.
- Chimiothérapie pendant plusieurs jours : le choix des antiémétiques est fait quotidiennement, selon le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie. Ainsi, selon le potentiel émétisant des agents de chimiothérapie, un traitement à base d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de dexaméthasone pourrait être administré (l'ajout d'un antagoniste NK-1 est recommandé dans le cas d'une chimiothérapie à base de cisplatine).
- NVIC non maîtrisés ou réfractaires : réévaluer le risque émétique. Si les symptômes persistent, l'ajout d'olanzapine est recommandé, ou celui d'un médicament d'une classe différente (lorazépam, antidopaminergique, nabilone) si l'olanzapine était préalablement donnée, en plus de continuer la médication antiémétique déjà prescrite.
- Chimiothérapie orale : pour les NVIC à potentiel modérément ou hautement émétisant, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, administré

oralement, est recommandé. Pour les NVIC à potentiel faiblement et très faiblement émétisant, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, administré oralement, ou encore le métoclopramide ou la prochlorpérazine, est recommandé au besoin seulement.

- Nausées et vomissements anticipatoires : le lorazépam 0,5-2 mg à prendre le soir avant la chimiothérapie, à répéter 1 à 2 heures avant la chimiothérapie, pourrait être envisagé. Une thérapie comportementale pourrait également être suivie.

Radiothérapie

NVIR à potentiel hautement émétisant

- L'administration d'un antagoniste du récepteur 5-HT₃ de la sérotonine combiné avec la dexaméthasone est recommandée avant chaque fraction et le jour suivant la fraction si aucune radiothérapie n'est planifiée.

NVIR à potentiel modérément émétisant

- L'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine est recommandée. L'ajout de dexaméthasone pour les cinq premières fractions est facultatif.

NVIR à potentiel faiblement ou très faiblement émétisant

- Une thérapie de secours avec la dexaméthasone, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine ou un antidopaminergique est recommandée.

Prophylaxie avant le traitement de radiothérapie combiné à la chimiothérapie

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

SUMMARY

Guide to preventing and treating chemotherapy or radiotherapy-induced nausea and vomiting in adults

Background and objectives

The antineoplastic agents and radiotherapy used to treat cancer can cause nausea and vomiting. Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) or radiotherapy (RINV) are among the adverse effects that cancer patients fear most. They can have significant sequelae that compromise their quality of life. It is therefore essential to integrate all the current practices for preventing and treating CINV and RINV.

The administration of 5-HT₃ serotonin receptor antagonists, corticosteroids and neurokinin-1 receptor antagonists has significantly advanced the prevention and control of these adverse effects. In 2012, the Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) published an update of a first report, entitled "Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte". Since then, updates of practice guidelines on preventing CINV and RINV have been published by different organizations. The Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to update the best practices regarding the prevention and treatment of CINV and RINV.

Methodology

The scientific information was based mainly on clinical practice recommendations and expert consensus statements published by the three main organizations that issue guidelines on the prevention and treatment of CINV and RINV, namely, the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). ASCO updated its guidelines in 2017. They are based on the scientific literature available up to June 2016. Those published by the MASCC in 2017 are based on the scientific literature available up to June 2015. When the ASCO and MASCC guidelines seemed insufficient, those of the NCCN, which were updated in 2018, were consulted. An additional search was conducted in the MEDLINE (via the PubMed interface), Embase and Cochrane Library databases. The period covered by the update of this report is from 2013 to January 2019.

Results

New drugs

The practice guideline updates include two novel antiemetics. Even though it has not received a Health Canada notice of compliance for this indication, olanzapine has been added for the prevention of CINV in cases where high-emetogenic-potential chemotherapy is administered. As well, the combination of netupitant and palonosetron, or NEPA, is administered prophylactically to prevent acute and delayed CINV in patients who receive high-emetogenic-potential chemotherapy.

Best practices synthesis and proposed adaptation for practice in Québec

A summary of the best clinical evidence from practice guidelines was examined by a multidisciplinary committee of experts practicing in the field of oncology. The summary was adapted to the Québec context for the prevention and treatment of chemotherapy- or radiotherapy-induced nausea and vomiting.

Chemotherapy

NVIC with high emetogenic potential

- Acute phase (0 – 24 hrs): combination of a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist, dexamethasone, an NK-1 receptor antagonist and olanzapine.
- Delayed phase (24 hrs or longer): combination of dexamethasone and olanzapine. If the NK-1 receptor antagonist aprepitant is administered on day 1, it is recommended that it be continued on days 2 and 3.

NVIC with moderate emetogenic potential

- Acute phase (0 – 24 hrs): combination of a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist and dexamethasone.
- Delayed phase (24 hrs or longer): dexamethasone should be considered if the chemotherapy is known to cause delayed CINV.

NVIC with low emetogenic potential

- Acute phase (0 – 24 hrs): the administration of dexamethasone or, as an alternative, a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist, prochlorperazine or metoclopramide.
- Delayed phase (24 hrs or longer): no prophylaxis.

NVIC with very low emetogenic potential

- Acute and delayed phases: no prophylaxis.

Specific situations

- High-dose chemotherapy: combination of a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist, dexamethasone and aprepitant as prophylaxis.
- Chemotherapy over several days: the choice of antiemetics is made on a day-to-day basis according to the emetogenic potential of the chemotherapy regimen. Thus, depending on the emetogenic potential of the chemotherapy agents, treatment containing a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist and dexamethasone might be administered (the addition of an NK-1 antagonist is recommended in cases where cisplatin-based chemotherapy is administered).
- Uncontrolled or refractory CINV: reassess the emetogenic risk. If the symptoms persist, the recommendation is to add olanzapine, or a drug from a different class (lorazepam, an antidopaminergic or nabilone) if olanzapine was administered previously, in addition to continuing the antiemetic medication already prescribed.
- Oral chemotherapy: for chemotherapy agents with moderate to high emetogenic potential, a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist, administered orally, is recommended. For chemotherapy agents with low or very low emetogenic potential, a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist, administered orally, or

metoclopramide or prochlorperazine, is recommended only as needed.

- Anticipatory nausea and vomiting: consideration might be given to lorazepam 0.5-2 mg, to be taken the evening before the chemotherapy and repeated 1 to 2 hours before the chemotherapy. Behavioural therapy is also an option.

Radiotherapy

NVIR with high emetogenic potential

- The administration of a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist in combination with dexamethasone is recommended before each fraction and the day following the fraction if no radiotherapy is planned.

NVIR with moderate emetogenic potential

- The administration a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist is recommended. The addition of dexamethasone for the first five fractions is optional.

NVIR with low or very low emetogenic potential

- Rescue therapy with dexamethasone, a 5-HT₃ serotonin receptor antagonist or an antidopaminergic is recommended.

Prophylaxis before combined radiotherapy and chemotherapy

- The premedication should be determined on the basis of the emetogenic potential of the chemotherapy, unless that of the radiotherapy is higher.

SIGLES ET ACRONYMES

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CCO	Cancer Care Ontario
CCP	Conseil consultatif de pharmacologie
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
COSA	Clinical Oncological Society of Australia
CTZ	<i>Chemoreceptor trigger zone</i> ; zone chimioréceptive réflexogène
CYP	Cytochrome P450
EC	Commission européenne
EMA	European Medicines Agency
EONS	European Oncology Nursing Society
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEPA	Combinaison orale de nétupitant et de palonosétron
NK-1	Neurokinine-1
NVIC	Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie
NVIR	Nausées et vomissements induits par la radiothérapie
ONS	Oncology Nursing Society
SASMO	South African Society of Medical Oncology
THC	Delta-9-tétrahydrocannabinol

INTRODUCTION

Plusieurs agents antinéoplasiques, ainsi que la radiothérapie parfois, peuvent causer des nausées et des vomissements. Lorsqu'ils sont induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie (nausées et vomissements induits par la chimiothérapie : NVIC, ou nausées et vomissements induits par la radiothérapie : NVIR), les nausées et vomissements demeurent parmi les effets indésirables les plus appréhendés par les patients atteints de cancer. Ces effets indésirables influent sur leur qualité de vie et peuvent mener à la réduction ou même à l'arrêt des traitements.

L'objectif premier d'une thérapie antiémétique demeure la prévention des nausées et des vomissements, mais elle peut également viser le traitement de ces symptômes. Des progrès importants ont été réalisés dans la maîtrise des vomissements aigus et retardés avec l'administration des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, des corticostéroïdes et des antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK-1).

Les nausées ont une incidence plus élevée que les vomissements, leur contrôle est plus difficile et elles ont des effets plus importants sur la qualité de vie des patients [Foubert et Vaessen, 2005]. La prédiction de leur survenue et leur prévention chez les patients demeurent problématiques et font encore l'objet de recherches [Grunberg *et al.*, 2011b; Olver *et al.*, 2011b]

Les NVIC et les NVIR peuvent entraîner des complications significatives qui, fréquemment, auront une incidence négative sur la qualité de vie du patient (tableau 1) [CCP, 1998]. Bien gérer ces effets indésirables et y intégrer l'ensemble des nouvelles pratiques dans la prévention des NVIC ou des NVIR devient par conséquent essentiel.

Tableau 1 Complications associées aux NVIC

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

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

Le CEPO a publié un premier rapport en 2009, *Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte*; il a été mis à jour en 2012 [CEPO, 2012; CEPO, 2009]. Depuis, des données probantes sont parues

et des mises à jour des guides de pratique sur la prévention NVIC et des NVIR ont été publiées par différentes associations. Compte tenu des nouvelles preuves disponibles, le ministère de la Santé et des Services sociaux a demandé à l'INESSS d'actualiser les meilleures pratiques concernant la prévention et le traitement des NVIC et des NVIR.

Ce guide s'appuie sur des lignes directrices issues d'organisations internationales. Il se veut un document d'information destiné aux professionnels de la santé pour les aider à prévenir et traiter les NVIC ou les NVIR chez l'adulte à l'aide d'interventions pharmacologiques.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

Quelles sont les meilleures preuves scientifiques disponibles portant sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez les patients adultes atteints d'un cancer?

1.2 Revue de la littérature

L'ensemble de l'information scientifique présentée est issu des guides de pratique publiés par les organisations qui formulent des recommandations sur la prévention et le traitement des NVIC ou des NVIR. Une recherche de littérature scientifique a également été réalisée afin de valider ou de renforcer certaines recommandations publiées par ces organisations.

1.2.1 Littérature scientifique

La recherche de l'information scientifique a été effectuée dans les bases de données MEDLINE (par l'interface PubMed), Embase et Cochrane Library. Les principaux mots clés étaient : *antiemetics, chemotherapy induced nausea and vomiting, radiotherapy induced nausea and vomiting, prevention et treatment*. La période couverte par la mise à jour du présent document s'est étendue de 2013 jusqu'à janvier 2019. La recherche s'est limitée aux articles publiés en français ou en anglais. La stratégie de recherche détaillée est présentée à l'[annexe A](#).

1.2.2 Autres sources d'information scientifique

Les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts publiés par les trois principales organisations qui formulent des lignes directrices pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie ont été consultés. Ces trois organisations sont l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Les lignes directrices de l'ASCO sur la thérapie antiémétique en oncologie ont été mises à jour en 2017; elles s'appuient sur la documentation scientifique disponible jusqu'en juin 2016 [Hesketh *et al.*, 2017]. Celles publiées par la MASCC sont issues d'un consensus de neuf organisations actives en oncologie, soit l'ASCO, le MASCC, Cancer Care Ontario (CCO), la Clinical Oncological Society of Australia (COSA), l'European Oncology Nursing Society (EONS), l'European Society for Medical Oncology (ESMO), le NCCN, l'Oncology Nursing Society (ONS) et la South African Society of Medical Oncology (SASMO). La littérature est révisée tous les six mois par ces groupes. La dernière mise à jour a été publiée en 2017 et elle s'appuie sur la documentation scientifique disponible jusqu'en juin 2015 [Roila *et al.*, 2017]. Lorsque les lignes directrices de l'ASCO et de la MASCC apparaissaient incomplètes, celles du NCCN, publiées en 2018, ont été consultées [NCCN, 2018].

1.2.3 Mise à jour de la stratégie de recherche de la littérature

Une mise à jour des stratégies de repérage de l'information scientifique a été effectuée périodiquement jusqu'au dépôt de la version préliminaire du document (janvier 2019).

1.3 Sélection de la littérature

La sélection des articles repérés par la recherche de la littérature scientifique et de la littérature grise a été effectuée par un professionnel scientifique. Elle a été validée par le sous-comité affecté aux guides et aux conseils du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux.

1.4 Participation des parties prenantes

Les principales parties prenantes ont été sollicitées afin d'assurer la qualité et la pertinence du projet.

Sous-comité affecté aux guides et aux conseils du Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux

Formé de pharmaciens en provenance de plusieurs régions du Québec, ce sous-comité du MSSS a participé à la rédaction, la lecture, la synthèse, la validation de l'information et l'élaboration des recommandations associées à la pratique québécoise.

Les membres du comité ont échangé dans un processus délibératif informel sur l'ensemble de la preuve afin de formuler des recommandations initiales. Ils se sont ensuite prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, jusqu'à l'obtention d'un consensus.

Lecteurs externes

Le rapport préliminaire des résultats a été envoyé à quatre lecteurs externes (un hémato-oncologue, deux radio-oncologues et une pharmacienne) afin qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale du document. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné, et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec et milieux de pratique. Leur nom et affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document. Les commentaires de ces lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Ce comité, constitué d'hémato-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens, a contribué aux travaux en formulant des commentaires relatifs à l'information rapportée dans le document.

Les membres du Comité se sont prononcés sur la synthèse des données recueillies par l'INESSS, ils ont échangé dans un processus délibératif informel sur l'ensemble de la preuve et ont entériné les recommandations finales en délibéré (obtention d'un consensus).

1.5 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier ont fait appel à différentes modalités, conformément aux codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

Les membres des comités qui ont collaboré aux travaux relatifs à cet avis ont déclaré les intérêts personnels qui les placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres, en plus de déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les déclarations rédigées par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction des services de santé et de l'évaluation des technologies de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

2 NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

2.1 Physiopathologie des nausées et vomissements

La physiopathologie des nausées et vomissements demeure complexe, mais les mécanismes neurochimiques en cause sont de mieux en mieux décrits [Dando et Perry, 2004]. La sensation de nausée et l'action de vomir représentent des réflexes distincts que possède l'organisme pour se protéger contre les substances toxiques. Le processus émétique comporte trois phases distinctes, lesquelles sont généralement progressives. Ces phases sont les nausées, le haut-le-cœur et les vomissements (tableau 2) [Hesketh, 2008].

Tableau 2 Les trois phases du processus émétique

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

Adapté de Hesketh, 2008.

Plusieurs neurotransmetteurs du tractus gastro-intestinal et du système nerveux central semblent être impliqués dans la pathophysiologie des NVIC [Hesketh, 2008]. L'action de vomir résulte du déclenchement d'un réflexe coordonné par le centre du vomissement situé dans le système nerveux central, localisé dans la formation réticulée latérale de la moelle épinière [Jordan *et al.*, 2007]. Pour induire l'émèse, ce centre du vomissement pourra être stimulé par des influx nerveux afférents provenant de sources très variées.

Ces sources vont inclure :

- l'appareil vestibulaire (récepteurs pour les neurotransmetteurs à l'acétylcholine et à l'histamine);
- la zone chimioréceptive réflexogène (*chemoreceptor trigger zone* [CTZ], récepteurs pour les neurotransmetteurs dont la dopamine, la sérotonine et la substance P);
- les fibres nerveuses afférentes du nerf vague qui touchent la partie haute du tractus gastro-intestinal (récepteurs pour les neurotransmetteurs à la sérotonine, neurotransmetteurs libérés par les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale);
- le cortex cérébral qui influe aussi sur le centre du vomissement, mais le mécanisme direct de l'action n'est pas bien défini.

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

Les cannabinoïdes font partie d'une quatrième classe de neurotransmetteurs qui semblent participer à la genèse des NVIC. Contrairement à la dopamine, à la sérotonine et à la substance P qui ont des effets émétisants, les cannabinoïdes endogènes libérés ont des propriétés antiémétiques [Hesketh, 2008]. Les récepteurs cannabinoïdes seraient situés à plusieurs endroits du système nerveux central (CTZ, système limbique, etc.) [Slatkin, 2007].

2.2 Les cinq types de NVIC

Les NVIC sont classés en cinq catégories : aigus (ou immédiats), retardés (ou différés), anticipatoires, non maîtrisés (*breakthrough*) et réfractaires [Navari, 2007]. Les nausées sont caractérisées par leur sévérité, leur durée et leur fréquence. Elles peuvent se manifester sans être suivies de vomissements [Olver *et al.*, 2011b]. Contrairement aux vomissements, les nausées sont de nature plus subjective, plus redoutées, et elles répondent moins bien au traitement.

2.2.1 NVIC aigus

Les NVIC aigus se produisent entre 0 et 24 heures suivant le début de l'administration de la chimiothérapie, avec un paroxysme entre la quatrième et la dixième heure. Sauf exception, le tout se dissipera entre 12 et 24 heures suivant l'apparition des symptômes. Le délai d'apparition des NVIC aigus varie en fonction de l'agent de chimiothérapie administré (figure 1). Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition des nausées et vomissements aigus, soit le type d'agent antinéoplasique ainsi que le contexte dans lequel ce traitement est administré. D'autres facteurs peuvent aussi influencer sur ce type de NVIC, dont un traitement antiémétique non optimal [Constenla, 2004].

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

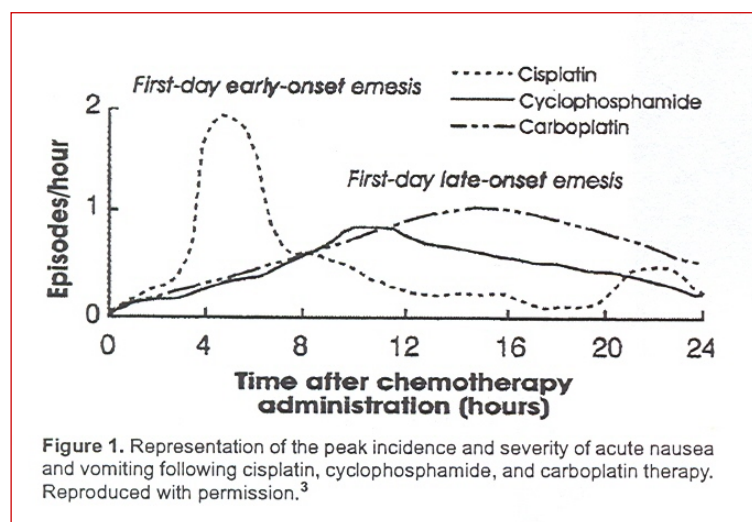


Figure reproduite avec la permission de la revue *Annals of Pharmacotherapy*, [Constenla, 2004].

2.2.2 NVIC retardés

Les NVIC retardés débutent 24 heures et plus après l'administration d'une chimiothérapie, avec un paroxysme dans les 48 à 72 heures. On croit que la pathogenèse de ce type de NVIC est différente de celle des NVIC aigus parce qu'elle ne met pas en cause la sérotonine [CCP, 1998]. Les principaux facteurs de risque pour ce type de NVIC sont : la mauvaise maîtrise des nausées et des vomissements aigus, le sexe féminin et les doses élevées de cisplatine [Kris *et al.*, 2011]. Ils sont fonction de la chimiothérapie administrée [Navari, 2007]. Le cisplatine est le médicament qui occasionne le plus de NVIC retardés. Ainsi, de 60 à 90 % des patients qui reçoivent le cisplatine souffriront de NVIC retardés qui pourront perdurer jusqu'à sept jours [Jordan *et al.*, 2007; Navari, 2007]. Des NVIC retardés peuvent aussi se produire avec le carboplatine, l'oxaliplatine, la cyclophosphamide et la doxorubicine, principalement si la maîtrise des nausées et vomissements aigus est inadéquate [Navari, 2007].

2.2.3 NVIC anticipatoires

Les NVIC anticipatoires précèdent l'administration de la thérapie antinéoplasique et ils sont provoqués par différents stimuli sensoriels ainsi que par l'anxiété et l'appréhension du patient relativement au traitement. Ces NVIC peuvent se manifester chez 18 % à 57 % des patients [Navari, 2007]. Les nausées d'anticipation sont plus fréquentes que les vomissements. Dans la majorité des cas, elles se produisent chez les patients qui ont eu une maîtrise inadéquate des NVIC aigus ou retardés lors des traitements précédents [Roscoe *et al.*, 2011]. Les patients les plus à risque de souffrir de ce type de NVIC sont ceux âgés de moins de 50 ans, ceux qui ont un antécédent de mal des transports et d'anxiété et ceux qui prennent d'autres médicaments émetteurs (p. ex. narcotiques). Ce type de NVIC semble plus difficile à traiter.

2.2.4 NVIC non maîtrisés (breakthrough)

Les NVIC non maîtrisés se produisent malgré une prophylaxie antiémétique efficace et leur apparition nécessite l'administration d'un antiémétique de secours. Si ces NVIC se produisent pendant la prophylaxie, il faudra alors modifier la thérapie antiémétique. Si les NVIC apparaissent après la fin de la thérapie antiémétique, la prophylaxie devra alors être prolongée [Navari, 2007].

2.2.5 NVIC réfractaires

Les NVIC réfractaires surviennent après un ou quelques cycles de chimiothérapie malgré une prophylaxie antiémétique adéquate et l'application d'une thérapie de secours. Dans ce cas, le patient ne répond plus aux thérapies antiémétiques conventionnelles [Navari, 2015].

2.3 Facteurs de risque associés aux NVIC

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

2.3.1 Facteurs liés au patient

Toute personne qui reçoit un traitement de chimiothérapie possède une sensibilité individuelle aux NVIC. Il existe certaines variables communes qui peuvent compromettre la maîtrise de ces NVIC. Toutefois, le choix initial de l'antiémétique sera peu tributaire de ces variables [Jordan *et al.*, 2007]. Ces facteurs sont :

- le traitement de chimiothérapie antérieur, mais surtout la qualité de la maîtrise antiémétique antérieure. Un patient qui a vécu des expériences désagréables associées à des NVIC sera plus susceptible de présenter les mêmes manifestations lors d'un prochain traitement;
- les antécédents de dépression;
- l'anxiété;
- le sexe féminin;
- l'âge inférieur à 50 ans;
- la susceptibilité au mal des transports;

- la présence de nausées et vomissements durant la grossesse ou après une anesthésie;
- les troubles vestibulaires [Olver *et al.*, 2011b];
- la prise concomitante de certains médicaments (tableau 3).

Il existe d'autres facteurs liés au patient qui peuvent influencer sur la survenue et la maîtrise des NVIC (tableau 3) [NCCN, 2018]. Sachant que les causes possibles des nausées et vomissements ne se limitent pas uniquement aux traitements antinéoplasiques, il est alors important de réduire leur importance.

Tableau 3 Facteurs pouvant occasionner de l'émèse (à l'exclusion de la chimiothérapie)

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

Adapté de NCCN, 2018.

Par ailleurs, la présence d'antécédents de consommation chronique d'alcool (> 100 g/jour, soit environ 1 litre de vin) constitue un facteur de protection contre les NVIC [Olver *et al.*, 2011b; Jordan *et al.*, 2007].

2.3.2 Facteurs liés à la chimiothérapie

Le potentiel émétisant de l'antinéoplasique est le facteur de risque le plus important qui guide le professionnel dans le choix des antiémétiques lors de l'administration d'une chimiothérapie. Le pouvoir émétisant des antinéoplasiques correspond à la facilité avec laquelle ces substances provoqueraient des vomissements chez des patients qui n'ont reçu aucun agent antiémétique ou chez qui la prophylaxie est inefficace [CCP, 1998]. Plusieurs classifications ont été employées afin de départager les agents de chimiothérapie en fonction de leur potentiel émétisant. Il est à noter que ces classifications reposent uniquement sur l'évaluation du potentiel émétisant et non pas sur la capacité de ces agents à induire des nausées [Olver *et al.*, 2011b]. Depuis 2005, la classification simplifiée de Grunberg et ses collaborateurs est employée par les différentes lignes directrices internationales [Grunberg *et al.*, 2005]. Celle-ci comporte quatre niveaux (tableau 4).

Tableau 4 Classification de Grunberg *et al.*, 2005

POTENTIEL ÉMÉTISANT
Hautement émétisant : > 90 %
Modérément émétisant : 30 – 90 %
Faiblement émétisant : 10 – 30 %
Très faiblement émétisant : < 10 %

En présence d'une association d'agents, celui qui possède le potentiel émétisant le plus élevé déterminera le niveau de l'association. De plus, le pouvoir émétisant peut varier selon la dose de l'agent de chimiothérapie administrée, la voie d'administration (intraveineuse ou orale), le nombre de jours de chimiothérapie, la vitesse de l'administration (intraveineuse rapide ou perfusion continue) et la présence d'un traitement de radiothérapie concomitant.

Le potentiel émétisant des agents antinéoplasiques parentéraux et oraux est présenté aux tableaux 5 et 6 respectivement.

Tableau 5 Potentiel émétisant des antinéoplasiques administrés par voie parentérale

HAUTEMENT ÉMÉTISANT (> 90 %)	MODÉRÉMENT ÉMÉTISANT (30 - 90 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Anthracycline + cyclophosphamide* • Carmustine • Cisplatine* • Cyclophosphamide ($\geq 1,5 \text{ g/m}^2$)* • Dacarbazine (DTIC) • Dactinomycine • Melphalan • Streptozocine 	<ul style="list-style-type: none"> • Arsenic trioxide • Azacitidine • Bendamustine • Busulfan • Carboplatine* • Carmustine ($\leq 250 \text{ mg/m}^2$) • Clofarabine • Cyclophosphamide ($< 1,5 \text{ g/m}^2$)* • Cytarabine ($> 1 \text{ g/m}^2$) • Daunorubicine • Doxorubicine* • Épirubicine* • Idarubicine • Ifosfamide • Interféron alpha ($\geq 10 \text{ MU/m}^2$) • Irinotécan • Irinotécan liposomal • Méthotrexate ($\geq 250 \text{ mg/m}^2$) • Oxaliplatine* • Romidepsine • Thiotépa • Trabectédine
FAIBLEMENT ÉMÉTISANT (10 – 30 %)	TRÈS FAIBLEMENT ÉMÉTISANT (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Aflibercept • Atezolizumab • Avelumab • Blinatumomab • Bortézomib • Brentuximab • Cabazitaxel • Carfilzomib • Cytarabine $\leq 1 \text{ g/m}^2$ • Docétaxel • Doxorubicine HCL liposomale • Durvalumab • Elotuzumab • Eribuline • Étoposide • Fluorouracile • Gemcitabine • Ibritumomab tiuxetan • Interféron alpha ($> 5 \text{ MU/m}^2 < 10 \text{ MU/m}^2$) • Méthotrexate ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$ et $< 250 \text{ g/m}^2$) • Mitomycine • Mitoxantrone • Nab-paclitaxel • Nélarabine • Olaratumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Bevacizumab • Bléomycine • Busulfan • Cetuximab • Cladribine (2CDA) • Daratumumab • Fludarabine • Interféron alpha ($\leq 5 \text{ MU/m}^2$) • Interleukine-2 • Ipilimumab • L-asparaginase • Méthotrexate ($< 50 \text{ mg/m}^2$) • Nivolumab • Obinutuzumab • Ofatumumab • Panitumumab • Peg-asparaginase • Pembrolizumab • Ramucirumab • Rituximab • Temozolimide • Trastuzumab • Vinblastine • Vincristine

<ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel• Pemetrexed• Pertuzumab• Raltitrexed• Teniposide• Topotécan• Trastuzumab-emtansine	<ul style="list-style-type: none">• Vinorelbine
---	---

Sigles : g : gramme; m² : mètre²; mg : milligramme; MU : million d'unités.

*Agents connus pour causer des nausées retardées

Adapté de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN et de certaines monographies des produits [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

Tableau 6 Potentiel émétisant des antinéoplasiques administrés par voie orale

HAUTEMENT ÉMÉTISANT (> 90 %)	MODÉRÉMENT ÉMÉTISANT (30 - 90 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Procarbazine 	<ul style="list-style-type: none"> • Bosutinib • Busulfan (≥ 4 mg/jour) • Céritinib • Crizotinib • Cyclophosphamide (≥ 100 mg/m²/jour) • Estramustine • Imatinib • Lenvatinib • Lomustine (un seul jour) • Mitotane • Témazolomide
FAIBLEMENT ÉMÉTISANT (10 – 30 %)	TRÈS FAIBLEMENT ÉMÉTISANT (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Afatinib • Alectinib • Axitinib • Busulfan (< 4 mg/jour) • Capécitabine • Cobimétinib • Cyclophosphamide (< 100 mg/m²/jour) • Dabrafénib • Dasatinib • Étoposide • Everolimus • Fludarabine • Ibrutinib • Idélalisib • Ixazomib • Lapatinib • Lenalidomide • Midostaurine • Nilotinib • Olaparib • Osimertinib • Palbociclib • Pazopanib • Ponatinib • Régorafénib • Ribociclib • Sunitinib • Tramétinib • Trifluridine/tipiracil • Vandétanib • Vémurafenib • Venetoclax • Vorinostat 	<ul style="list-style-type: none"> • Abiratérone • Chlorambucil • Erlotinib • Dasatinib • Enzatumamide • Gefitinib • Hydroxyurée • Melphalan • Mercaptopurine • Méthotrexate • Pomalidomide • Ruxolitinib • Sorafenib • Thalidomide • Thioguanine • Trétinoïne • Vismodégib

Sigles : m² : mètre²; mg : milligramme.

Adapté de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN et de certaines monographies des produits [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

2.4 Médicaments administrés en prévention et en traitement des NVIC

2.4.1 Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine : granisétron (Kytril^{MC}), ondansétron (Zofran^{MC}) et palonosétron (Aloxi^{MC})

La classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, ou « sétrons », a révolutionné la prévention des NVIC dans les années 90. Le granisétron, l'ondansétron et le palonosétron sont parmi les médicaments les plus souvent prescrits pour la prévention et le traitement des NVIC.

Ces agents réduisent l'apparition ou l'intensité des nausées et vomissements en empêchant la sérotonine, libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse gastro-intestinale, de provoquer la transmission d'influx afférents au système nerveux central par les nerfs sympathiques spinaux et le nerf vague. Ils bloquent ainsi la stimulation de la zone chimioréceptrice réflexogène et d'autres structures du système nerveux central par la sérotonine [CCP, 1998].

2.4.1.1 Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine de première génération

Même si les sétrons de première génération (granisétron et ondansétron) présentent des différences quant à leur affinité pour les récepteurs 5-HT₃, leur profil pharmacocinétique et leur structure chimique, ils sont considérés comme équivalents du point de vue de l'efficacité clinique et de la toxicité lorsqu'ils sont administrés aux doses recommandées (tableau 7). Au fil des ans, plusieurs études ont été faites afin de comparer ces agents entre eux. Aucune différence significative en termes d'efficacité ou de toxicité n'a été observée lorsque des agents intraveineux ont été directement comparés [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2017]. De plus, tous les agents de cette classe présentent une bonne biodisponibilité et leur efficacité par voie orale est équivalente à celle des formulations intraveineuses aux doses recommandées [Kris *et al.*, 2011].

2.4.1.2 Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine de deuxième génération

Le palonosétron est disponible au Canada sous formes orale et intraveineuse. Il possède une affinité de 30 à 100 fois plus grande pour les récepteurs 5-HT₃ et une demi-vie plus longue (40 heures, soit 4 à 5 fois plus longue que les sétrons de première génération). La liaison du palonosétron avec le récepteur est compétitive et allostérique, rendant ainsi plus difficile la dissociation du récepteur par les molécules de sérotonine. En comparaison avec les sétrons de première génération, cela lui confère une activité plus importante par rapport au contrôle des nausées et vomissements retardés. Cette activité est particulièrement efficace entre 24 et 120 heures après la chimiothérapie hautement ou modérément émétisante après l'administration d'une dose unique parentérale de palonosétron en préchimiothérapie. [Basch *et al.*, 2011; Aapro *et al.*, 2006]. Deux méta-analyses ont en effet démontré que le palonosétron induisait un meilleur contrôle des nausées et vomissements aigus et retardés en comparaison avec d'autres sétrons dans les cas de chimiothérapies hautement et modérément émétisantes [Botrel *et al.*, 2011; Likun *et al.*, 2011]. En se basant sur ces preuves, les organisations internationales privilégiaient auparavant l'administration du palonosétron à celle d'autres sétrons [Basch *et al.*, 2011; Roila *et al.*, 2010].

Toutefois, la supériorité du palonosétron comparativement aux sétrons de première génération a été remise en question, d'autant plus qu'aucune étude n'a comparé son efficacité en concomitance avec un antagoniste des récepteurs NK-1, une combinaison recommandée pour la prévention des NVIC. À cet égard, une étude de phase III publiée en 2016 a comparé l'efficacité du palonosétron administré par voie intraveineuse avec celle du granisétron, en combinaison avec l'aprépitant et la dexaméthasone, chez des patients qui recevaient une chimiothérapie avec cisplatine (n = 827) ([section 2.5.1](#)). Aucune différence significative n'a été démontrée concernant la réponse complète entre 0 et 120 heures à la suite de la chimiothérapie (absence de vomissements et de nausées, aucune thérapie de secours) entre le groupe traité avec le palonosétron et celui traité avec le granisétron. L'étude n'a pas permis de démontrer la supériorité du palonosétron par rapport au granisétron lorsque ce dernier était combiné avec l'aprépitant et la dexaméthasone [Suzuki *et al.*, 2016].

Dans une revue systématique avec méta-analyse, l'efficacité du palonosétron a été comparée à celle d'autres antagonistes du récepteur 5-HT₃ de la sérotonine pour la prévention des NVIC [Popovic *et al.*, 2014]. La majorité des études cliniques incluses dans la méta-analyse qui ont évalué l'efficacité du palonosétron en comparaison avec d'autres sétrons ont été réalisées chez des patients qui recevaient du cisplatine ou une combinaison d'une anthracycline et de cyclophosphamide, des chimiothérapies à potentiel hautement émétisant. Les auteurs ont conclu que le palonosétron était plus sécuritaire et efficace que les autres antagonistes 5-HT₃ de la sérotonine. Cependant, la supériorité statistique du palonosétron dans la phase aiguë a été démontrée uniquement dans les études où les patients n'ont pas reçu de dexaméthasone [Popovic *et al.*, 2014].

La supériorité du palonosétron comparativement à d'autres sétrons de première génération a été évaluée dans une revue systématique avec méta-analyse. Dans un contexte de chimiothérapie à potentiel hautement émétisant, les taux de réponse complète globale ont été supérieurs lorsque le palonosétron était combiné avec un antagoniste du récepteur NK-1 et la dexaméthasone comparativement à la même combinaison et un sétron de première génération (comparaison directe; OR : 1,36 [IC 95 % 1,04 – 1,79], comparaison indirecte; OR : 1,27 [IC 95 % 0,96 – 1,69]) [Yokoe *et al.*, 2018].

La méta-analyse de Popovic et ses collaborateurs [2014] a permis de repérer 3 études parmi les 16 incluses dans un contexte de chimiothérapie avec potentiel modérément émétisant. Parmi ces trois études, deux ont inclus des patients traités avec une combinaison d'anthracycline-cyclophosphamide (AC) (maintenant classée comme hautement émétisante) et la troisième comptait seulement 30 patients. Il n'y a pas de preuve robuste qui démontre la supériorité du palonosétron comparativement à d'autres sétrons pour la prévention des NVIC dans ce contexte. L'administration de n'importe quel antagoniste du récepteur 5-HT₃ de la sérotonine peut être envisagée pour la prévention des NVIC à potentiel modérément émétisant ([section 2.5.2](#)) [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2017].

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

ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS 5-HT ₃ DE LA SÉROTONINE	VOIE INTRAVEINEUSE	VOIE ORALE
Granisétron	1 mg ou 0,01 mg/kg	2 mg
Ondansétron	8 mg ou 0,15 mg/kg < 75 ans : maximum 16 mg/dose*† ≥ 75 ans : maximum 8 mg/dose†	16-24 mg
Palonosétron	0,25 mg	0,5 mg

Sigles : kg : kilogramme; mg : milligramme.

* La dose intraveineuse d'ondansétron varie selon l'âge, mais la dose maximale maintenant recommandée dans la monographie du produit est de 16 mg par dose (risque d'allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose).

† [Conditions d'administration \(Santé Canada\)](#) : Chez les patients de moins de 75 ans, la dose initiale à administrer par voie i.v. ne doit pas dépasser 16 mg. Chez les patients de 75 ans et plus, la dose initiale à administrer par voie i.v. ne doit pas dépasser 8 mg.

Adapté de NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2017.

2.4.1.3 Effets indésirables

Les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine sont généralement bien tolérés. Parmi les effets indésirables signalés, on trouve des céphalées, de la constipation ou de la diarrhée, de la fatigue ainsi qu'une élévation transitoire des aminotransférases hépatiques. Des effets cardiaques, comme la prolongation de l'intervalle QT, ont également été rapportés [Santé Canada, 2014]. Même si ces effets indésirables ont été associés à la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine en général, plus d'effets cardiaques ont été notés avec l'administration du dolasétron, un sétron de première génération retiré du marché.

2.4.1.4 Prophylaxie antiémétique pour la prévention des NVIC

En raison de leur efficacité et de leur bon profil concernant les effets indésirables, les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine sont employés comme prophylaxie antiémétique standard pour les agents de chimiothérapie hautement ou modérément émétisants ([section 2.5.1](#) et [section 2.5.2](#) respectivement) [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2017]. Récemment, l'ASCO les a également intégrés comme prophylaxie antiémétique pour les agents de chimiothérapie faiblement émétisants, en se basant sur un consensus d'experts. L'utilité de ces agents au-delà de 24 heures après le traitement de chimiothérapie pour prévenir les nausées et vomissements retardés n'a pas été démontrée [Geling et Eichler, 2005]. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'excrétion urinaire du métabolite de la sérotonine, le 5-HIAA, atteint un pic 6 heures après l'administration du cisplatine puis diminue de façon constante jusqu'au niveau de départ à l'intérieur de 24 heures. Cela démontrerait que les NVIC retardés ne sont pas associés à la sérotonine, mais plutôt à d'autres neurotransmetteurs, dont la substance P [Herman *et al.*, 1979].

Finalement, une synergie d'action pour la prévention des NVIC aigus est obtenue lorsqu'un corticostéroïde est ajouté au traitement avec les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine de première génération [Hesketh, 2008]. Une étude récente de

phase III a évalué la possibilité de réduire l'administration de corticostéroïdes en combinaison avec le palonosétron chez les patients (n = 305) traités avec une chimiothérapie à potentiel modérément émétisant [Komatsu *et al.*, 2015]. Les auteurs ont comparé l'efficacité de l'administration intraveineuse de palonosétron en combinaison avec la dexaméthasone au jour 1 uniquement, par rapport à l'administration de palonosétron au jour 1 et de la dexaméthasone aux jours 1 à 3. Les résultats de l'étude ont démontré que l'administration de dexaméthasone aux jours 2 et 3 pouvait être omise lorsque celle-ci était administrée en combinaison avec le palonosétron pour les patients qui recevaient une chimiothérapie à potentiel modérément émétisant [Komatsu *et al.*, 2015]. Cela permettrait de réduire la dose totale de dexaméthasone des protocoles antinauséux, ce qui peut être avantageux pour des patients avec des contre-indications ou des intolérances aux corticostéroïdes (section 2.4.2.2) [Aapro *et al.*, 2010].

2.4.2 Corticostéroïdes : dexaméthasone (Décadron^{MC}) et méthylprednisolone (Solu-Medrol^{MC})

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes n'est pas encore complètement élucidé. Les corticostéroïdes comme la dexaméthasone et la méthylprednisolone supprimeraient les NVIC en limitant l'inflammation et la production de prostaglandines au niveau du système nerveux central [CCP, 1998].

La dexaméthasone a été étudiée plus fréquemment que la méthylprednisolone [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017]. Plusieurs études ont été menées pour déterminer les doses optimales de ces deux agents pour la prévention des NVIC [Hesketh, 2008]. Les doses recommandées pour ces deux corticostéroïdes sont présentées au tableau 8.

Tableau 8 Doses recommandées pour les corticostéroïdes

CORTICOSTÉROÏDE	VOIE INTRAVEINEUSE OU ORALE PRÉCHIMIOTHÉRAPIE	VOIE ORALE POSTCHIMIOTHÉRAPIE (DOSE QUOTIDIENNE)
Dexaméthasone	8 – 20 mg	8 – 16 mg
Méthylprednisolone	40 – 125 mg	Non utilisé

Sigle : mg : milligramme

Adapté de NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2017.

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible concernant les doses optimales à administrer pour la prévention des nausées retardées [Hesketh, 2008]. De plus, on note des divergences dans les différentes lignes directrices quant aux schémas posologiques et à la durée du traitement avec la dexaméthasone en période postchimiothérapie. Les doses équivalentes des corticostéroïdes utilisés en chimiothérapie sont présentées au tableau 9.

Tableau 9 Doses équivalentes des corticostéroïdes administrés en chimiothérapie

CORTICOSTÉROÏDE	DOSE ÉQUIVALENTE
Dexaméthasone, voie intraveineuse ou orale	0,75
Méthylprednisolone, voie intraveineuse ou orale	4
Prednisone, voie orale	5
Hydrocortisone, voie intraveineuse ou orale	20

Adapté de Brunton *et al.*, 2011.

Lorsqu'il y a déjà présence d'un corticostéroïde dans le traitement anticancéreux, il est préférable d'évaluer la pertinence d'ajouter ou d'ajuster la dose de dexaméthasone dans la thérapie antiémétique. Par exemple, si le patient reçoit un protocole contenant de la prednisone (P) comme un CVP (COP), un CHOP ou un ESHAP, on pourrait diminuer ou omettre la dose de dexaméthasone avant le traitement antinéoplasique et ne pas administrer cet agent par voie orale contre les nausées et vomissements en période postchimiothérapie [Hesketh *et al.*, 2017; Hesketh, 2008].

2.4.2.1 Effets indésirables

Les corticostéroïdes administrés en dose unique ou à l'occasion d'un traitement de courte durée ont un profil de toxicité différent de celui observé lors de l'administration à long terme. Les effets indésirables observés peuvent inclure de l'euphorie, de l'anxiété ou de l'insomnie (45 %), des symptômes gastro-intestinaux (27 %), de l'agitation (25 %), une augmentation de l'appétit (18 %), un gain de poids (17 %), de l'acné (15 %), une dépression (7 %), de l'érythème facial et de l'hyperglycémie [Lexicomp; Micromedex]. L'hyperglycémie causée par les corticostéroïdes peut être parfois sévère. Il faut donc être vigilant dans leur administration à des patients à risque [Olver *et al.*, 2011b].

Un autre effet indésirable de la dexaméthasone est le hoquet. L'incidence des hoquets induits par la dexaméthasone n'est pas claire, mais cet effet serait plus prédominant chez les hommes. Une étude récente randomisée à double insu avec chassé-croisé de phase III (n = 65) a démontré que le remplacement de la dexaméthasone par la méthylprednisolone permettait de diminuer l'occurrence des épisodes de hoquet (84,8 % contre 62,5 %, p = 0,04), et ce, sans compromettre l'efficacité antiémétique [Go *et al.*, 2017].

2.4.2.2 Prophylaxie antiémétique pour la prévention des NVIC

Bien que les corticostéroïdes ne soient pas approuvés comme agents antiémétiques, ils jouent un rôle majeur dans la prévention des NVIC aigus et retardés. Ils sont efficaces en agents simples comme prophylaxie antiémétique standard avec les agents de chimiothérapie dont le potentiel émétisant est faible, mais ils ont un impact plus important lorsqu'ils sont administrés en combinaison avec les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine lors de traitements qui présentent un potentiel émétique de modéré à élevé [Hesketh, 2008]. Pour cet usage, la dexaméthasone fait partie intégrante de presque tous les protocoles anti-nauséeux ([section 2.5.1](#), [section 2.5.2](#) et [section 2.5.3](#)) [Jordan *et al.*, 2007].

Toutefois, des études récentes ont reconsidéré l'administration de la dexaméthasone pour la prévention des NVIC dans certains contextes particuliers [Rapoport *et al.*, 2015; Aapro *et al.*, 2014]. Par exemple, pour les patients traités avec une chimiothérapie à base d'anthracycline et de cyclophosphamide, l'administration de dexaméthasone, au jour 1 uniquement, en combinaison avec un sétron et un antagoniste des récepteurs NK-1, est recommandée [Hesketh *et al.*, 2017; Rapoport *et al.*, 2015]. L'administration de dexaméthasone aux jours suivants, pour la prévention des NVIC retardés, n'est toutefois pas recommandée ([section 2.5.1](#)) [Aapro *et al.*, 2017; Hesketh *et al.*, 2017; Aapro *et al.*, 2010].

2.4.3 Antagonistes des récepteurs NK-1 : aprépitant (Emend^{MC}), fosaprépitant (Emend IV^{MC}) et nétupitant/palonosétron (Akynzeo^{MC})

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

2.4.3.1 Aprépitant et fosaprépitant

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

L'aprépitant est principalement métabolisé par le cytochrome P450 CYP3A4 et, à un moindre degré, par CYP1A2 et CYP2C19. Il est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4 de même qu'un inducteur du CYP2C9. Il y a donc un potentiel d'interactions médicamenteuses significatives (tableau 10) [Dushenkov *et al.*, 2017; Massaro et Lenz, 2005; Dando et Perry, 2004]. Certains auteurs rapportent qu'une attention particulière doit être portée lors de l'administration concomitante de l'aprépitant avec des antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A4 tels que l'étoposide, l'irinotécan, la vinorelbine, le docétaxel et le paclitaxel. Par ailleurs, une étude de pharmacocinétique portant sur l'administration concomitante de docétaxel et de l'aprépitant a permis d'observer des résultats similaires avec ou sans l'aprépitant [Massaro et Lenz, 2005; Nygren *et al.*, 2005]. Cela semble indiquer que l'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant est modeste et pourrait ne pas avoir d'effet sur la toxicité associée à la chimiothérapie.

Tableau 10 Interactions médicamenteuses significatives causées par l'aprépitant et le fosaprépitant (liste non exhaustive*)**

MÉDICAMENTS ÉVALUÉS POUR UNE INTERACTION PHARMACOCINÉTIQUE AVEC L'APRÉPITANT		
Interaction cliniquement significative	Agents antinéoplasiques	Bosutinib PO Cabazitaxel IV Cyclophosphamide IV*
	Agents non antinéoplasiques	Dexaméthasone PO Ketoconazole† Méthylprednisolone IV Millerpertuis‡ Midazolam IV et PO Oxycodone PO Phénytoinell Rifampin** Tolbutamide PO
Interaction « possiblement » cliniquement significative	Agents antinéoplasiques	Erlotinib PO Ifosfamide IV Pazopanib PO Thiotépa IV

	Agents non antinéoplasiques	Dexaméthasone IV Paroxétine PO Quétiapine PO Tacrolimus IV
Interaction « possiblement » non cliniquement significative	Agents antinéoplasiques	Melphalan IV
	Agents non antinéoplasiques	Prednisolone PO
Interaction non cliniquement significative	Agents non antinéoplasiques	Docétaxel IV Vinorelbine IV
	Agents non antinéoplasiques	Digoxine PO Granisétron PO Ondansétron IV Palonosétron IV Warfarine PO
MÉDICAMENTS ÉVALUÉS POUR UNE INTERACTION PHARMACOCINÉTIQUE AVEC LE FOSAPRÉPITANT		
Interaction cliniquement significative	Agents antinéoplasiques	Aucun évalué
	Agent non antinéoplasiques	Dexaméthasone PO Midazolam PO
Interaction non cliniquement significative	Agents antinéoplasiques	Ifosfamide IV
	Agents non antinéoplasiques	Aucun évalué

Adapté de Patel *et al.*, 2017 et CEPO, 2012.

*Selon la revue systématique de Patel et ses collaborateurs [2017], trois publications ont été incluses pour la coadministration de l'aprépitant avec la cyclophosphamide. Une seule des trois études a rapporté des détails de l'interaction, et la désignation d'une interaction cliniquement significative a été basée sur cette information [Walko *et al.*, 2012]. Deux autres études n'ont pas rapporté d'interaction cliniquement significative; cependant, les détails de l'interaction n'ont pas été rapportés [Bubalo *et al.*, 2012; De Jonge *et al.*, 2005].

† ↑ de l'AUC de 5 fois et $t_{1/2}$ de 3 fois de l'aprépitant, utiliser concomitamment avec précaution (effets similaires possibles avec les autres azoles).

‡ Possibilité de ↓ la Cp de l'aprépitant, éviter l'usage concomitant.

|| Possibilité d'induction des métabolismes des 2 médicaments; surveiller la concentration sérique de la phénytoïne et l'efficacité de l'aprépitant.

** ↓ de l'AUC de 11 fois et $t_{1/2}$ de 3 fois de l'aprépitant, éviter l'usage concomitant.

*** Seule les molécules pour lesquelles des résultats publiés sont disponibles sont présentées dans le tableau. Certaines données peuvent être discordantes en fonction de la littérature consultée.

Aucun ajustement de la dose de chimiothérapie n'est suggéré lorsqu'on administre l'aprépitant ou le fosaprépitant [Basch *et al.*, 2011; Massaro et Lenz, 2005]. Il est toutefois important de souligner que, lors de l'administration concomitante de dexaméthasone par voie orale avec un antagoniste des récepteurs NK-1, les doses préchimiothérapie et postchimiothérapie doivent être réduites lorsque ce corticostéroïde est employé pour son activité antiémétisante. Il est à noter que la dose de dexaméthasone après la chimiothérapie diffère selon l'antagoniste des récepteurs NK-1 choisi (tableau 11) [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016]. Bien qu'une interaction médicamenteuse entre les antagonistes des récepteurs NK-1 et les corticostéroïdes administrés par voie orale soit démontrée, il n'existe aucune donnée clinique indiquant

une efficacité antinéoplasique similaire entre un régime de chimiothérapie avec une dose, diminuée ou non, de corticostéroïde. Dans ce contexte, il n'est pas recommandé d'ajuster la dose de corticostéroïde lorsqu'il fait partie intégrante du protocole de chimiothérapie [CEPO, 2008].

L'aprépitant est administré par voie orale, à raison de 125 mg au jour 1 et de 80 mg aux jours 2 et 3. Le fosaprépitant (fosaprépitant dimégline), administré par voie intraveineuse, est rapidement transformé en aprépitant. Le fosaprépitant est administré par voie intraveineuse à une dose de 150 mg au jour 1 seulement. Des études de phase III ont démontré que l'effet du fosaprépitant à raison de 150 mg par voie intraveineuse avant la chimiothérapie n'est pas inférieur, mais équivalent au traitement oral standard de 3 jours avec l'aprépitant dans les cas de chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine [Hu *et al.*, 2014; Saito *et al.*, 2013; Grunberg *et al.*, 2011a].

Tableau 11 Dose recommandée de dexaméthasone selon l'antagoniste des récepteurs NK-1 administré en prophylaxie pour la prévention des NVIC à potentiel hautement émétisant

ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS NK-1	DOSE RECOMMANDÉE DE DEXAMÉTHASONE*
Aprépitant	<ul style="list-style-type: none"> • 12 mg p.o. ou i.v. préchimiothérapie au jour 1 • 8 mg p.o. ou i.v. une fois par jour aux jours 2 à 4
Fosaprépitant	<ul style="list-style-type: none"> • 12 mg p.o. ou i.v. préchimiothérapie au jour 1 • 8 mg p.o. ou i.v. au jour 2 suivi de 8 mg p.o. ou i.v. 2 fois par jour aux jours 3 et 4
NEPA	<ul style="list-style-type: none"> • 12 mg p.o. ou i.v. préchimiothérapie au jour 1 • 8 mg p.o. ou i.v. une fois par jour aux jours 2 à 4

Sigles et acronyme : i.v. : intraveineux; mg : milligramme; NEPA : nétupitant (300 mg) + palonosétron (0,5 mg); p.o. : *per os*

* Dose recommandée de dexaméthasone pour les patients qui reçoivent une thérapie antiémétique comprenant un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, un antagoniste des récepteurs NK-1, l'olanzapine et la dexaméthasone. Si les patients ne reçoivent pas d'antagoniste des récepteurs NK-1, la dose de dexaméthasone devrait être de 20 mg au jour 1 et de 16 mg aux jours 2 à 4.

Adapté de Hesketh *et al.*, 2017.

2.4.3.1.1 Effets indésirables

L'aprépitant et le fosaprépitant sont généralement bien tolérés. La fatigue est l'effet indésirable le plus souvent rapporté. Parmi les autres effets indésirables mentionnés, notons l'anorexie, le pyrosis, la constipation, la diarrhée, la nausée et le hoquet. De plus, il a été rapporté que le fosaprépitant peut causer des réactions au site d'injection comme de la rougeur, de l'induration, de la douleur et des risques de thrombophlébite [Merck, 2017].

2.4.3.1.2 Prophylaxie antiémétique pour la prévention des NVIC

En association avec la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, ainsi que l'olanzapine, l'aprépitant prévient les NVIC aigus et retardés induits par une chimiothérapie à base de cisplatine ([section 2.5.1](#)) [Hesketh *et al.*, 2017].

L'efficacité de l'aprépitant pour la maîtrise des NVIC lors d'une chimiothérapie comportant une anthracycline et de la cyclophosphamide a aussi été démontrée chez des femmes traitées pour un cancer du sein ([section 2.5.1](#)) [Warr *et al.*, 2005]. L'ajout de l'aprépitant à la prémédication composée de dexaméthasone et d'ondansétron annule l'effet pronostique négatif attribué au sexe féminin lors des épisodes de NVIC [Olver *et*

al., 2011a] et serait aussi efficace chez les hommes que chez les femmes [Hesketh *et al.*, 2006]. Une autre étude a également démontré l'utilité de l'aprépitant dans le cas d'une chimiothérapie à base de melphalan à haute dose [Bechtel *et al.*, 2014].

Dernièrement, trois études ont été publiées concernant l'efficacité de l'ajout d'aprépitant à la prémédication composée d'un sétron et de dexaméthasone pour la prévention des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie composée de carboplatine, un agent antinéoplasique à potentiel modérément émétisant [Yahata *et al.*, 2016; Ito *et al.*, 2014; Tanioka *et al.*, 2013]. Dans l'étude de Ito, les patients (n = 134) ont été traités avec du pémétréxed ou du paclitaxel avec du carboplatine (AUC = 6 mg/min/mL) [Ito *et al.*, 2014]. Dans l'étude de Tanioka, les patients (n = 91) ont été traités soit avec : 1) carboplatine (AUC = 6 mg/min/mL) avec paclitaxel ou pémétréxed, 2) carboplatine (AUC 5 mg/min/mL) avec paclitaxel, 3) carboplatine (AUC = 5/mg/min/mL) avec doxorubicine liposomale (30 mg/m²) et 4) irinotécan (≥ 150 mg/m²) avec fluorouracile, bévacizumab ou le cétuximab [Tanioka *et al.*, 2013]. Les deux études ont rapporté comme effet primaire une amélioration non statistiquement significative quant à l'absence de vomissements et à l'utilisation de médication de secours du J1 au J5 dans le groupe qui a reçu l'aprépitant en combinaison avec un sétron au jour 1 et la dexaméthasone aux jours 1 à 3 [Ito *et al.*, 2014; Tanioka *et al.*, 2013]. Plus récemment, une étude a permis de démontrer que l'ajout de l'aprépitant aux jours 1 à 3 à un sétron (granisétron ou ondansétron) et de la dexaméthasone 20 mg IV administrés au jour 1 seulement réduisait les NVIC (aucun vomissement : 78,2 % contre 54,8 %, p < 0,0001; aucune nausée significative : 85,4 % contre 74,7 %, p = 0,014) dans la phase globale et la phase retardée chez des patientes (n = 297) avec cancer gynécologique qui avaient reçu la combinaison de carboplatine (AUC = 5-6 mg/min/mL) et paclitaxel [Yahata *et al.*, 2016] ([section 2.5.2](#)).

2.4.3.2 Nétupitant et palonosétron (Akynzeo^{MC})

La combinaison de nétupitant avec le palonosétron, ou NEPA, est un nouveau médicament à dose unique, administré par voie orale avant la chimiothérapie, qui contient 300 mg de nétupitant, un antagoniste hautement sélectif des récepteurs NK-1, et 0,5 mg de palonosétron, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine. Tout comme l'aprépitant et le fosaprépitant, le nétupitant est un inhibiteur de CYP3A4. Lorsqu'il est administré avec un corticostéroïde, il permet de réduire la dose de ce dernier [Hesketh *et al.*, 2017]. Santé Canada a approuvé la combinaison NEPA en septembre 2017 [Santé Canada, 2017].

2.4.3.2.1 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus communs sont les maux de tête, l'asthénie, la dyspepsie, la fatigue, la constipation et des érythèmes. Des réactions d'hypersensibilité, qui incluent l'anaphylaxie, ont également été rapportées [EMA, 2017].

2.4.3.2.2 Prophylaxie antiémétique pour la prévention des NVIC

L'efficacité du NEPA administré en concomitance avec la dexaméthasone pour la prévention des NVIC aigus et retardés a été évaluée dans cinq essais cliniques qui ont regroupé des patients traités avec une chimiothérapie à potentiel hautement ou modérément émétisant [Zhang *et al.*, 2018a; Aapro *et al.*, 2017; Aapro *et al.*, 2014; Gralla *et al.*, 2014; Hesketh *et al.*, 2014].

Dans une étude de phase II, l'administration au jour 1 de différentes doses de nétupitant (100, 200 et 300 mg) combinées avec le palonosétron (0,5 mg) a été comparée à une

dose orale unique de palonosétron (0,5 mg) au jour 1 chez des patients traités avec une chimiothérapie à base de cisplatine (n = 694). Tous les patients ont reçu de la dexaméthasone aux jours 1 à 4. Chacune des doses de nétupitant s'est avérée supérieure comparativement à l'administration de palonosétron en ce qui concerne les taux de réponse complète (87,4 %, 87,6 % et 89,6 % pour le NEPA100, NEPA200 et le NEPA300 respectivement contre 76,5 % PALO, $p < 0,05$) (absence d'émèse, aucune thérapie de secours) durant la phase globale d'observation (0 – 120 heures suivant la chimiothérapie). La dose de 300 mg a été la plus efficace [Hesketh *et al.*, 2014].

Une étude de phase III a évalué l'efficacité et l'innocuité du NEPA pour la prévention des NVIC à la suite d'une chimiothérapie hautement émétisante composée d'une anthracycline et de cyclophosphamide. L'administration de NEPA a été comparée à une dose orale unique de palonosétron (0,5 mg). Tous les patients (n = 1 449) ont également reçu de la dexaméthasone au jour 1 uniquement. La prophylaxie avec le NEPA s'est avérée supérieure à l'administration de palonosétron en ce qui concerne les taux de réponse complète (absence d'émèse, aucune thérapie de secours), et ce, autant dans la phase aiguë (0 – 24h) (88,4 % contre 85,0 %, $p = 0,047$) que retardée (25 – 120 h) (76,9 % contre 69,5 %, $p = 0,001$) et globale (0 – 120 h) (74,3 % contre 66,6 %, $p = 0,001$) [Aapro *et al.*, 2014]. Ces données vont dans le même sens que les études publiées antérieurement, qui ont mené à l'administration des antagonistes des récepteurs NK-1 aux patients qui recevaient la combinaison anthracycline et cyclophosphamide. Récemment, la supériorité du NEPA en comparaison avec le palonosétron, en termes d'efficacité et d'innocuité, a également été démontrée dans une étude de phase III chez des patients qui recevaient une chimiothérapie composée d'une anthracycline et de cyclophosphamide (n = 1 286). La dexaméthasone a également été administrée au jour 1 à tous les patients. L'objectif de l'étude a été d'évaluer l'efficacité d'une prophylaxie unique de NEPA lors de plusieurs cycles de chimiothérapie. Le nombre de patients avec une réponse complète (absence d'émèse, aucune thérapie de secours) a été supérieur dans le groupe traité avec le NEPA en comparaison avec le groupe traité par le palonosétron, et ce, durant tous les cycles de chimiothérapie (cycles 1 à 4 : 74,3 % contre 66,6 %, 80,3 % contre 66,7 %, 83,8 % contre 70,3 % et 83,8 % contre 74,6 %, respectivement) ($p \leq 0,001$ à chaque cycle) [Aapro *et al.*, 2017].

L'efficacité et la sécurité du NEPA administré pendant au moins 6 cycles de chimiothérapie (objectif de l'étude) ont également été évaluées dans une étude de phase III chez des patients (n = 413) qui ont reçu plusieurs cycles de chimiothérapie à potentiel hautement émétisant (cisplatine, dacarbazine, carmustine) ou modérément émétisant (carboplatine, oxaliplatine, doxorubicine, cyclophosphamide, irinotécan, épirubicine, daunorubicine). Cependant, 75,7 % des patients ont reçu une chimiothérapie modérément émétisante. Les patients étaient répartis aléatoirement dans un ratio 3 : 1 au NEPA en concomitance avec la dexaméthasone ou la combinaison d'aprépitant, de palonosétron et de dexaméthasone. Cependant, aucune comparaison formelle n'était prévue entre ces deux groupes dans l'étude. Pour les patients traités avec une chimiothérapie hautement émétisante, la dexaméthasone a été administrée aux jours 1 à 4, tandis qu'elle a été administrée au jour 1 uniquement chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie modérément émétisante. Globalement, les taux de réponse complète (absence de vomissements et d'administration de la thérapie de secours) ont été élevés dans les deux groupes de traitement et ils étaient maintenus au long des cycles. Le groupe NEPA a semblé obtenir un taux de réponse complète numériquement supérieur à celui de la combinaison avec l'aprépitant. Par ailleurs, l'occurrence d'événements indésirables a été similaire entre les groupes [Gralla *et al.*, 2014].

Une étude de phase III a évalué la non-infériorité d'une dose orale unique de NEPA en comparaison avec la combinaison orale (3 jours) d'aprépitant et de granisétron chez des patients qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie, traités avec une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine (n = 828). Tous les patients ont également reçu de la dexaméthasone aux jours 1 à 4. L'objectif primaire était la réponse complète (absence d'émèse / aucune thérapie de secours) durant la phase globale (0 – 120 heures). Il a été démontré que la combinaison NEPA était non inférieure à la combinaison aprépitant et granisétron pour la réponse complète et qu'elle était bien tolérée. Une proportion significativement plus importante de patients qui ont reçu la NEPA n'ont pas eu besoin d'une thérapie de secours (96,6 % contre 93,5 %, IC 95 % : 0,2 % - 6,1 %) [Zhang *et al.*, 2018a].

L'ASCO a publié en 2016 une mise à jour partielle de ses lignes directrices sur les antiémétiques afin de recommander l'utilisation de la combinaison NEPA en prophylaxie pour la prévention des NVIC aigus et retardés chez les personnes qui reçoivent une chimiothérapie à potentiel hautement émétisant (y inclus une combinaison cyclophosphamide-anthracycline) ou avec carboplatine (AUC \geq 4 mg/mL/min) ([section 2.5.1](#) et [section 2.5.2](#) respectivement) [Hesketh *et al.*, 2016a].

2.4.4 Autres agents antiémétiques ou médicaments avec des propriétés antiémétiques

2.4.4.1 Antidopaminergiques

2.4.4.1.1 Benzamides : métoclopramide (Maxeran^{MC}, Reglan^{MC}, Metonia^{MC})

Le métoclopramide est le seul représentant de la classe des benzamides actuellement commercialisé au Canada et il a longtemps été le standard pour la prévention des NVIC avant l'arrivée des antisérotoninergiques.

Son pouvoir antiémétique est lié à sa capacité d'agir comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques centraux. De plus, il stimule la motilité gastro-intestinale, éliminant la sensation d'inconfort chez les patients qui présentent un retard de vidange gastrique. À doses plus élevées, le métoclopramide agit comme un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, mais son efficacité antiémétique est moindre que celle de cette classe d'agents spécifique à ce récepteur et l'incidence de réactions dystoniques aiguës est très importante [CCP, 1998].

De faibles doses orales sont efficaces pour la prévention des NVIC aigus causés par les agents de chimiothérapie faiblement émétisants ([section 2.5.3](#)). Le métoclopramide intraveineux à haute dose peut être administré en cas de nausées et vomissements aigus malgré la thérapie conventionnelle ou pour le traitement des nausées et vomissements réfractaires [Bloechl-Daum *et al.*, 2006].

Le métoclopramide est disponible sous forme orale et parentérale. Les doses administrées varient de 10 à 40 mg *per os* aux 4 heures à 0,5 à 1 mg/kg en intraveineuse aux 4 heures [NCCN, 2018; Basch *et al.*, 2011]. La dose doit toutefois être ajustée à la baisse en présence d'insuffisance rénale.

Les effets indésirables observés incluent une légère sédation, la diarrhée, l'œdème, l'hypertension secondaire à une rétention sodique et l'impuissance réversible causée par une augmentation de la concentration de prolactine. Les réactions dystoniques aiguës, dites réactions extrapyramidales, apparaissent plus souvent avec les doses élevées (dose quotidienne supérieure à 60 à 80 mg/jour ou dose unique supérieure à 0,5 mg/kg)

et elles sont aussi tributaires de l'âge, l'incidence étant de 27 % chez les patients âgés de 15 à 30 ans comparativement à 1,8 % chez les patients âgés de 30 à 72 ans [Santé Canada, 2011; Kris *et al.*, 1983]. Une attention particulière doit être portée lors de l'utilisation de molécules qui peuvent entraîner des réactions extrapyramidales en association avec le métoclopramide; à cet effet, l'association avec les phénothiazines ou l'halopéridol est à éviter. La thérapie à haute dose avec le métoclopramide (dose quotidienne supérieure à 60 à 80 mg/jour ou dose unique supérieure à 0,5 mg/kg) nécessite l'administration concomitante de diphénhydramine ou de lorazépam afin de prévenir ces symptômes extrapyramidaux.

La MASCC recommande l'administration de métoclopramide en tant que traitement de choix pour la prévention de nausées et vomissements dans le cas de cancers avancés [Roila *et al.*, 2016; Bruera *et al.*, 2000; Bruera *et al.*, 1994]. Il peut également être donné comme prémédication aux patients qui reçoivent une chimiothérapie à potentiel faiblement émétisant ([section 2.5.3](#)) [Roila *et al.*, 2016]. Pour les patients dont la chimiothérapie est à base de cisplatine, l'administration de métoclopramide 20 mg 4 fois par jour en combinaison avec la dexaméthasone 8 mg bid aux jours 2 à 4 suivant la chimiothérapie a été aussi efficace que la combinaison d'aprépitant aux jours 2 et 3 et de dexaméthasone 8 mg die aux jours 2 à 4 pour la prévention des NVIC retardés [Roila *et al.*, 2015]. Tous les patients de cette étude ont cependant reçu en prémédication au jour 1 une combinaison de palonosétron 0,25 mg en intraveineuse et de dexaméthasone 12 mg en intraveineuse ainsi que de l'aprépitant 125 mg par voie orale.

2.4.4.1.2 Phénothiazines : prochlorpérazine (Stemetil^{MC})

La prochlorpérazine est la molécule la plus utilisée de la classe des phénothiazines. Elle exerce son activité antiémétique en bloquant les récepteurs dopaminergiques centraux. Elle a aussi une action anticholinergique.

La prochlorpérazine est disponible sous formes orale et rectale, ce qui la rend intéressante comme thérapie de secours. La dose employée est 10 mg aux 4 heures au besoin. Des doses supérieures à 40 mg par période de 24 heures doivent être administrées uniquement en présence de cas résistants.

Employée seule, elle est efficace contre les NVIC aigus lorsqu'on administre des agents de chimiothérapie à potentiel faiblement émétisant ([section 2.5.3](#)) [CCP, 1998]. L'utilité de la prochlorpérazine est toutefois limitée par les effets indésirables qu'elle provoque : réactions extrapyramidales (akathisie, dystonie), hypotension orthostatique et sédation. Il est déconseillé d'associer la prochlorpérazine au métoclopramide ou à l'halopéridol en raison du risque de réactions extrapyramidales.

2.4.4.1.3 Butyrophénones et analogues : halopéridol (Haldol^{MC}) et dompéridone (Motilium^{MC})

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

L'halopéridol a une activité antiémétique attribuable à son action antidopaminergique, mais son efficacité est comparable à celle observée avec les phénothiazines. À petites doses, il peut être donné aux patients qui présentent des NVIC réfractaires à la thérapie conventionnelle. Il peut aussi être administré en cas d'échec du métoclopramide ou de la prochlorpérazine. Par contre, l'association des différentes classes d'antagonistes des

récepteurs dopaminergiques n'est pas recommandée en raison de leurs profils similaires d'effets indésirables.

Les doses recommandées d'halopéridol se situent entre 0,5 à 2 mg *per os* aux 4 heures [NCCN, 2018; Buttner *et al.*, 2004].

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

La dompéridone a une structure chimique apparentée à celle des butyrophénones. Il s'agit d'un agent oral qui agit en stimulant la vidange gastrique et en modifiant la stimulation de la zone réflexogène des chimiorécepteurs [CCP, 1998]. La dompéridone peut être une option de remplacement du métoclopramide, car elle est associée à une incidence moins élevée de réactions extrapyramidales en raison de sa faible pénétration au niveau du système nerveux central.

Si on introduit la dompéridone dans le traitement des NVIC, une administration sur une base régulière plutôt qu'au besoin devrait être privilégiée. La dose quotidienne recommandée est de 10 mg *per os* 3 fois par jour. La dompéridone doit être administrée à la plus faible dose possible. Le risque d'arythmie ventriculaire grave ou de mort cardiaque subite peut être plus élevé à des doses supérieures à 30 mg/jour et chez les patients de plus de 60 ans [Santé Canada, 2012].

2.4.4.2 Olanzapine (Zyprexa^{MC})

L'olanzapine est un antipsychotique atypique qui a des propriétés antiémétiques. Ces propriétés sont principalement dues à sa capacité à bloquer les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénergiques, histaminiques et muscariniques, plusieurs récepteurs impliqués dans la maîtrise des nausées et vomissements. Ses effets indésirables incluent la fatigue, la somnolence et les troubles du sommeil, la sédation et, à plus long terme ou avec une utilisation prolongée d'olanzapine, le gain de poids et une association avec le début d'un diabète [NCCN, 2018]. Une attention particulière doit être portée dans le cas de son association avec d'autres agents antidopaminergiques qui augmentent le risque de réactions extrapyramidales tels que l'halopéridol ou le métoclopramide.

Les résultats d'une étude de phase III qui a comparé la combinaison de l'olanzapine, du palonosétron et de la dexaméthasone (préchimiothérapie seulement) et celle de l'aprépitant, du palonosétron et de la dexaméthasone aux doses habituelles n'ont pas démontré de différence significative entre les deux groupes (n = 251) en ce qui concerne la réponse complète (absence de vomissements, aucune thérapie de secours) pendant toute la durée de la chimiothérapie hautement émétisante. L'administration de l'olanzapine était commencée le jour du traitement, avant la chimiothérapie. Bien que le résultat primaire ait été négatif, le fait que les taux de réponse soient comparables entre les deux groupes a poussé à faire d'autres études sur le sujet. Ainsi, l'olanzapine combiné à la dexaméthasone et au palonosétron s'est avéré efficace pour le contrôle des NVIC aigus et retardés chez des patients qui recevaient une chimiothérapie hautement émétisante [Navari *et al.*, 2011].

Deux études récentes de phase III ont démontré que l'ajout d'olanzapine à la triple thérapie standard composée d'un antagoniste des récepteurs NK-1, d'un sétron et de la dexaméthasone était bénéfique pour la prévention des NVIC [Navari *et al.*, 2016b; Mizukami *et al.*, 2014].

Dans une première étude, l'ajout d'olanzapine (10 mg aux jours 1 à 4) à la combinaison d'aprépitant ou de fosaprépitant, d'un sétron et de la dexaméthasone s'est avéré significativement supérieur comparativement à l'ajout d'un placebo à la même thérapie (n = 380). La proportion de patients sans nausées entre 0 et 120 heures (objectif primaire) et les taux de réponse complète (absence de vomissements et de prise de thérapie de secours) (objectif secondaire) chez des patients qui recevaient une chimiothérapie hautement émétisante (cisplatine ≥ 70 mg/m² ou cyclophosphamide 600 mg/m²/doxorubicine 60 mg/m²) a été plus importante dans le groupe traité avec l'olanzapine, et ce, autant pour la phase aiguë (absence de nausées : 74 % contre 45 %, p = 0,002; absence de vomissements : 86 % contre 65 %; p < 0,001) que retardée (absence de nausées : 42 % contre 25 %, p = 0,002; absence de vomissements : 67 % contre 52 %; p = 0,007 : [Navari *et al.*, 2016b]

Dans une seconde petite étude, un groupe à qui on a administré de l'olanzapine (5 mg /jour, durant 5 jours commençant le jour avant la chimiothérapie) combinée à un sétron, un antagoniste des récepteurs NK-1 et à la dexaméthasone a été comparé à un groupe où l'olanzapine a été remplacé par un placebo chez des patients (n = 44) traités avec une chimiothérapie hautement émétisante. Le taux de patients avec un contrôle total (absence de vomissements, aucune thérapie de secours, et nausées maximales < 5/100 mm sur une échelle visuelle analogue) a été significativement supérieur dans le groupe qui a reçu l'olanzapine (phase aiguë : 86 % contre 55 %, p = 0,045; phase retardée : 64 % contre 23 %, p = 0,014). L'ajout d'olanzapine (5 mg/jour) à la combinaison d'un antagoniste des récepteurs NK-1, d'un sétron et de la dexaméthasone a réduit la fréquence des NVIC et amélioré la qualité de vie des patients [Mizukami *et al.*, 2014].

Une revue systématique avec méta-analyse a comparé l'efficacité de l'olanzapine en combinaison avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone par rapport à un antagoniste NK-1 avec la combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone. Cette revue systématique a inclus 43 essais cliniques impliquant 16 609 patients traités avec une chimiothérapie hautement émétisante. Les résultats ont démontré que la thérapie avec l'olanzapine était supérieure pour le contrôle des nausées dans la phase globale (0 à 120 heures) et la phase retardée (> 24 à 120 heures) en comparaison avec la thérapie qui incluait l'antagoniste du récepteur NK-1 [Zhang *et al.*, 2018b]. La supériorité ou l'efficacité équivalente des régimes comprenant l'olanzapine pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (modérément et hautement émétisante) a été observée dans trois autres revues systématiques avec méta-analyse [Chelkeba *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2014].

Une revue systématique avec méta-analyse récente a permis de déterminer que, dans un contexte de chimiothérapie à potentiel hautement émétisant, l'ajout d'olanzapine à un antagoniste du récepteur NK-1, d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et de la dexaméthasone constituait la meilleure combinaison pour la prévention des NVIC, autant pour la phase aiguë que retardée [Yokoe *et al.*, 2018].

L'ASCO a inclus l'olanzapine au régime standard antiémétique pour les patients traités avec une chimiothérapie hautement émétisante, autant dans la phase aiguë que retardée ([section 2.5.1](#)) [Hesketh *et al.*, 2017]. La dose recommandée est de 10 mg *per os* le jour

de la chimiothérapie et aux jours 2 à 4 [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017]. De plus, l'olanzapine s'avère efficace pour les thérapies de secours dans les cas de nausées réfractaires ([section 2.6.3](#)). Une dose de 5 mg serait aussi efficace tout en étant mieux tolérée, ce qui permet de considérer une réduction de dose si l'administration d'une dose de 10 mg entraîne une somnolence excessive [Yang *et al.*, 2017; Hashimoto *et al.*, 2016].

2.4.4.3 Benzodiazépines : lorazépam (Ativan^{MC})

Les benzodiazépines agissent au niveau du cortex cérébral. Bien qu'elles possèdent une faible activité antiémétique, elles sont administrées parce qu'elles diminuent efficacement l'appréhension du patient par rapport au traitement et augmentent son bien-être par leurs effets anxiolytiques et amnésiques. Elles peuvent être ajoutées aux différents protocoles antiémétiques, et c'est généralement le lorazépam qui est administré [CCP, 1998].

Les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'utilisation du lorazépam sont ceux qui sont les plus prédisposés aux nausées et vomissements anticipatoires. Le lorazépam peut aussi être administré en combinaison avec les autres antiémétiques dans les cas de NVIC réfractaires aux traitements de première ligne. De plus, il diminue les réactions d'agitation et d'akathisie observées chez certains patients qui reçoivent des antagonistes des récepteurs dopaminergiques.

Le lorazépam est disponible sous forme orale, sublinguale et parentérale. Les doses sont de 0,5 à 2 mg administrées avant la chimiothérapie. L'efficacité des comprimés oraux de lorazépam administrés par voie sublinguale serait comparable à celle obtenue avec les comprimés sublinguaux, quoique son début d'action soit moins rapide [Dvorak, 2008].

Les effets indésirables observés incluent l'amnésie, qui peut durer jusqu'à huit heures, la sédation, l'hypotension, des désordres de perception (p. ex. hallucinations), l'incontinence urinaire, la désinhibition et de l'incoordination motrice [Mersey Care NHS Foundation Trust, 2017].

2.4.4.4 Cannabinoïdes : nabilone (Cesamet^{MC})

La médication à base de cannabis (cannabinoïdes) est basée sur son élément actif, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), qui a été approuvé à des fins médicales. Un seul cannabinoïde approuvé pour le traitement des NVIC est disponible au Canada : le nabilone. Le dronabinol (Marinol^{MC}) n'est plus commercialisé depuis 2012. Il a été suggéré que l'effet antiémétique du nabilone est provoqué par une interaction avec le système récepteur des cannabinoïdes, à savoir le récepteur CB (1) qui a été découvert dans les tissus neuronaux. Ce cannabinoïde est moins efficace que le métoclopramide à haute dose, mais il possède un pouvoir antiémétique équivalent ou supérieur à celui de la prochlorpérazine [Einhorn *et al.*, 1981; Herman *et al.*, 1979]. L'efficacité est plus grande chez les jeunes patients ou chez ceux qui ont déjà consommé de la marijuana [CCP, 1998]. Les cannabinoïdes peuvent être une option thérapeutique utile pour les personnes qui ne répondent pas bien aux thérapies antiémétiques conventionnelles. Par contre, des effets indésirables importants limitent leur utilisation. Le nabilone peut entraîner de l'ataxie, de la dysphorie, des hallucinations, de la sédation, une désorientation dans le temps, une augmentation de l'appétit et de l'hypotension orthostatique. Une tolérance aux effets indésirables se développe habituellement en quelques jours ou quelques semaines après le début du traitement [Maranzano *et al.*, 2005].

Le nabilone est disponible sous forme orale. Les doses utilisées sont de 1 à 2 mg, 2 fois par jour, jusqu'à 48 heures après la chimiothérapie (à débiter 1 à 3 heures avant la chimiothérapie) [Geling et Eichler, 2005].

Une revue systématique avec méta-analyse a évalué le rôle des cannabinoïdes dans les cas de NVIC [Smith *et al.*, 2015]. L'analyse a inclus 23 études publiées entre 1975 et 1991, qui comparaient l'utilisation des cannabinoïdes à celle d'un placebo ou aux thérapies antiémétiques traditionnelles. L'administration des cannabinoïdes pour le traitement des NVIC réfractaires peut être envisagée, mais les auteurs ont fait une mise en garde : la qualité méthodologique faible des études incluses dans l'analyse a limité leur conclusion. Néanmoins, le NCCN reconnaît qu'ils peuvent être utiles chez les patients qui souffrent de NVIC réfractaires [NCCN, 2018].

Notons que les preuves sont insuffisantes pour recommander la marijuana thérapeutique pour la prévention des NVIC ou des NVIR [Hesketh *et al.*, 2017].

2.4.4.5 Antihistaminiques : diphenhydramine (Bénadryl^{MC}) et dimenhydrinate (Gravol^{MC})

Les antihistaminiques ont un faible pouvoir antiémétique. La diphenhydramine est administrée pour prévenir les réactions extrapyramidales en cas d'utilisation de hautes doses de métoclopramide. Elle est disponible sous forme orale et parentérale.

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

2.4.4.6 Anti-H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons

La dyspepsie est un symptôme fréquent éprouvé par les patients sous chimiothérapie, qui peut imiter les nausées associées à celle-ci. Le NCCN recommande d'envisager l'administration des anti-H₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons dans certains cas de nausées retardées [NCCN, 2018].

2.4.4.7 Produit de santé naturel : le gingembre

Une étude de phase III publiée en 2012 a évalué la prise de gingembre pendant sept jours (commencée trois jours avant la chimiothérapie) en association avec une thérapie standard (sétron et dexaméthasone) (n = 576) [Ryan *et al.*, 2012]. Le gingembre serait efficace à des doses de 0,5 g (p = 0,017) et 1 g (p = 0,036) pour la réduction des nausées aiguës. Toutefois, il ne serait pas plus efficace qu'un placebo contre les nausées retardées et anticipatoires.

Une étude pilote randomisée et ouverte publiée en 2012 a évalué la prise de gingembre (1,5 g par jour en 3 doses toutes les 8 heures) en association avec une thérapie standard (granisétron et dexaméthasone) chez des patientes (n = 100) avec un cancer du sein avancé traitées avec le protocole de chimiothérapie FEC (docétaxel, épirubicine et cyclophosphamide) en comparaison avec la même thérapie standard sans gingembre. La prise de gingembre a été incluse pour 4 jours suivant le début de la chimiothérapie. Le gingembre diminuerait la prévalence des nausées aiguës, mais il n'aurait pas d'autres avantages sur le contrôle de l'émèse dans la phase aiguë ou sur les NVIC retardés [Panahi *et al.*, 2012].

L'efficacité du gingembre serait due à une combinaison d'effets anti-inflammatoires et antispasmodiques. De plus, le gingembre pourrait se lier aux récepteurs 5-HT₃ et ainsi augmenter l'effet des inhibiteurs 5-HT₃. Le gingembre est disponible sans ordonnance, en comprimés de 500 mg (Gravol Gingembre^{MC}). Cependant, aucun guide ne recommande son utilisation.

2.5 Synthèse des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN pour la prévention des NVIC

Compte tenu des nouvelles preuves scientifiques disponibles, l'ASCO, la MASCC et le NCCN ont actualisé leurs recommandations sur la prévention et le traitement des NVIC en plus d'y inclure de nouveaux agents antiémétiques.

2.5.1 Administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents antinéoplasiques à potentiel hautement émétisant

Les mises à jour significatives de l'ASCO [Hesketh *et al.*, 2017; Hesketh *et al.*, 2016a] et de la MASCC [Roila *et al.*, 2016] concernant la prophylaxie antiémétique pour les agents antinéoplasiques à **potentiel hautement émétisant** incluent notamment ce qui suit :

- pour la prévention des NVIC aigus, l'ajout de l'olanzapine à la trithérapie antiémétique standard est recommandé. La combinaison de dexaméthasone et de l'olanzapine est recommandée (pourrait être utilisée; MASCC) pour la prévention des NVIC retardés (ASCO et NCCN). Si l'aprépitant a été administré au jour 1 comme antagoniste des récepteurs NK-1, il doit être répété pour la prévention des nausées retardées aux jours 2 et 3 [Chiu *et al.*, 2016; Navari *et al.*, 2016b; Navari *et al.*, 2011];
- l'utilisation du NEPA (combinaison orale de nétupitant [300 mg] et de palonosétron [0,5 mg]) en concomitance avec l'olanzapine et la dexaméthasone est une option antiémétique recommandée (ASCO et MASCC) [Aapro *et al.*, 2014; Gralla *et al.*, 2014; Hesketh *et al.*, 2014];
- pour les patients traités avec une combinaison d'une anthracycline et de cyclophosphamide : l'ajout de l'olanzapine au régime standard antiémétique est recommandé pour la prévention des NVIC aigus et retardés (ASCO) [Abe *et al.*, 2016; Chiu *et al.*, 2016; Navari *et al.*, 2016b; Navari *et al.*, 2011]. L'administration de dexaméthasone au jour 1 uniquement est recommandée (ASCO) [Rapoport *et al.*, 2016; Aapro *et al.*, 2014].

Le tableau 12 présente un résumé des recommandations publiées par les différentes organisations internationales (ASCO, MASCC et NCCN) concernant les thérapies antiémétiques pour les chimiothérapies intraveineuses à potentiel hautement émétisant.

Tableau 12 Résumé et comparaison des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN sur l'administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents de chimiothérapie intraveineuse à potentiel hautement émétisant

ASSOCIATION	NVIC AIGUS	NVIC RETARDÉS
<i>Cisplatine et autres agents à potentiel hautement émétisant</i>		
ASCO [Hesketh <i>et al.</i> , 2017; Hesketh <i>et al.</i> , 2016a]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + aprépitant + DEX + Olanzapine Sétron + fosaprépitant (ou NEPA) + DEX + Olanzapine 	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant + DEX + Olanzapine DEX + Olanzapine
MASCC [Roila <i>et al.</i> , 2016]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + aprépitant + DEX Sétron + fosaprépitant (ou NEPA) + DEX <i>Sétron + DEX + olanzapine (peut être considéré lorsque la nausée est une préoccupation)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant + DEX ou métoclopramide + DEX DEX <i>DEX + olanzapine</i>
NCCN [NCCN, 2018]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + aprépitant + DEX Sétron + fosaprépitant (ou NEPA) + DEX Palonosétron + DEX + Olanzapine Sétron + aprépitant + DEX + olanzapine Sétron + fosaprépitant + DEX + olanzapine 	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant + DEX DEX Olanzapine Aprépitant + DEX + Olanzapine DEX + Olanzapine
<i>Combinaison d'anthracycline et cyclophosphamide</i>		
ASCO [Hesketh <i>et al.</i> , 2017]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + aprépitant + DEX + Olanzapine Sétron + fosaprépitant + DEX + Olanzapine NEPA + DEX + Olanzapine 	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant + Olanzapine Olanzapine Olanzapine
MASCC [Roila <i>et al.</i> , 2016]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + aprépitant + DEX Sétron + fosaprépitant (ou NEPA) + DEX <i>Sétron + DEX + olanzapine (peut être considéré lorsque la nausée est une préoccupation)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant ou DEX Aucune Olanzapine
NCCN [NCCN, 2018]	Voir recommandations pour <i>cisplatine et autres agents à potentiel hautement émétisant</i> .	

Sigles : DEX : dexaméthasone; NEPA : nétupitant (300 mg) + palonosétron (0,5 mg)

2.5.2 Administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents néoplasiques à risque modérément émétisant

Les mises à jour significatives de l'ASCO [Hesketh *et al.*, 2017] et de la MASCC [Roila *et al.*, 2016] concernant la prophylaxie antiémétique pour les agents antinéoplasiques à **potentiel modérément émétisant** incluent ce qui suit :

- pour les patients traités avec le carboplatine AUC ≥ 4 mg/mL/min (ASCO) : l'ajout d'un antagoniste des récepteurs NK-1 est recommandé. La dexaméthasone en prévention des nausées retardées est retirée (ASCO, MASCC) [Hesketh *et al.*, 2016b; Yahata *et al.*, 2016; Ito *et al.*, 2014; Tanioka *et al.*, 2013];
- pour la prévention des NVIC : l'administration de n'importe lequel des sétrons. Bien que le NCCN semble toujours le préférer, il semble que privilégier le palonosétron n'est plus recommandé [NCCN, 2018; Popovic *et al.*, 2014];
- l'administration de la dexaméthasone au jour 1 uniquement, à moins que les patients ne soient traités avec un agent connu pour causer des NVIC retardés (ASCO) [Komatsu *et al.*, 2015; Celio *et al.*, 2011; Apro *et al.*, 2010].

Le tableau 13 présente un résumé des recommandations publiées par les différentes organisations internationales concernant les thérapies antiémétiques pour les chimiothérapies intraveineuses à potentiel modérément émétisant.

Tableau 13 Résumé et comparaison des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN sur l'administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents de chimiothérapie intraveineuse à potentiel modérément émétisant

ASSOCIATION	NVIC AIGUS	NVIC RETARDÉS
<i>Agents à potentiel modérément émétisant (à l'exclusion du carboplatine AUC ≥ 4 mg/mL/min)</i>		
ASCO [Hesketh <i>et al.</i> , 2017]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + DEX 	<ul style="list-style-type: none"> DEX si agents connus pour causer des NVIC retardés (p. ex. cyclophosphamide, doxorubicine, oxaliplatine)
MASCC [Roila <i>et al.</i> , 2017]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + DEX 	<ul style="list-style-type: none"> DEX peut être considérée si agents connus pour causer des NVIC retardés (p. ex. cyclophosphamide, doxorubicine, oxaliplatine)
NCCN [NCCN, 2018]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron (<i>palonosétron préféré</i>) + DEX Sétron + aprépitant + DEX* Sétron + fosaprépitant (ou NEPA) + DEX* Olanzapine + Palonosétron + DEX 	<ul style="list-style-type: none"> DEX ou sétron Aprépitant ± DEX ± DEX Olanzapine
<i>Carboplatine AUC ≥ 4 mg/mL/min</i>		
ASCO [Hesketh <i>et al.</i> , 2017]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + aprépitant + DEX Sétron + fosaprépitant (ou NEPA) + DEX 	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant Aucune
MASCC† [Roila <i>et al.</i> , 2016]	<ul style="list-style-type: none"> Sétron + aprépitant + DEX Sétron + fosaprépitant ou rolapitant (ou NEPA) + DEX 	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant Aucune
NCCN [NCCN, 2018]	Voir recommandations pour <i>cisplatine et autres agents à potentiel hautement émétisant.</i>	

Sigles : AUC : aire sous la courbe; DEX : dexaméthasone; mg : milligramme; mL : millilitre; NEPA : nétupitant (300 mg) + palonosétron (0,5 mg).

*Un antagoniste des récepteurs NK-1 doit être ajouté (sétron + DEX) pour les patients avec facteurs de risque additionnels ou à la suite d'un échec de la thérapie antiémétique avec un stéroïde combiné à un sétron.

† MASCC ne spécifie pas à partir de quelle dose (AUC) de carboplatine ces recommandations s'appliquent.

2.5.3 Administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents néoplasiques à risque faiblement émétisant

L'ASCO recommande dorénavant l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine ou la dexaméthasone pour la prévention des NVIC dans la phase aiguë [Hesketh *et al.*, 2017]. Cette recommandation, issue d'un consensus d'experts sans aucune preuve tirée de la littérature, a pour but de diminuer l'exposition aux corticostéroïdes.

Le tableau 14 présente un résumé des recommandations publiées par les différentes organisations internationales concernant les thérapies antiémétiques pour les chimiothérapies intraveineuses à potentiel faiblement émétisant.

Tableau 14 **Résumé et comparaison des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN sur l'administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents de chimiothérapie intraveineuse à potentiel faiblement émétisant**

ASSOCIATION	NVIC AIGUS	NVIC RETARDÉS
ASCO [Hesketh <i>et al.</i> , 2017]	<ul style="list-style-type: none"> • DEX • Sétron 	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie non recommandée de routine
MASCC [Roila <i>et al.</i> , 2017]	<ul style="list-style-type: none"> • DEX • Sétron • Métoclopramide 	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie non recommandée de routine
NCCN [NCCN, 2018]	<ul style="list-style-type: none"> • DEX • Sétron (sauf palonosétron) • Métoclopramide • Prochlorpérazine 	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie non recommandée de routine

Sigle : DEX : dexaméthasone

2.5.4 Administration d'antiémétiques en prophylaxie pour les agents néoplasiques à risque très faiblement émétisant

Les lignes directrices de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN ne recommandent pas de prophylaxie de routine pour les agents néoplasiques à risque très faiblement émétisant [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

2.6 Synthèse des recommandations publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN pour la prévention des NVIC lors de situations particulières

2.6.1 Chimiothérapie à haute dose pour transplantation de cellules hématopoïétiques

L'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine en combinaison avec la dexaméthasone a longtemps été le traitement antiémétique recommandé pour la prévention des NVIC lors d'une chimiothérapie à haute dose dans un régime de préparation pour la transplantation de cellules hématopoïétiques. Cependant, différentes études ont évalué la possibilité d'ajouter un antagoniste des récepteurs NK-1 à cette combinaison.

Une étude de phase II avec groupe témoin historique a évalué la combinaison aprépitant 125 mg PO jour 1, puis 80 mg PO jours 2 à 3, palonosétron et dexaméthasone comparativement à la combinaison d'ondansétron ou de palonosétron et de dexaméthasone, avec le régime de chimiothérapie BEAM, avant la greffe autologue de cellules hématopoïétiques (n = 96). Le taux de contrôle des nausées et vomissements a été meilleur avec la triple combinaison, et ce, avec peu d'effets sur la toxicité associée à la chimiothérapie [Pielichowski *et al.*, 2011]. Une autre étude a également évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de l'aprépitant à l'ondansétron et la dexaméthasone chez des patients recevant un régime de préparation contenant de la cyclophosphamide à haute dose (n = 179). L'aprépitant était donné chaque jour de chimiothérapie et pour 3 jours supplémentaires après la chimiothérapie (jusqu'à 9 jours consécutifs). Le contrôle des vomissements a été supérieur dans le groupe qui a reçu l'aprépitant (73,3 % contre 22,5 %, p < 0,001), et ce, sans toxicité accrue. On n'a pas décelé de différence concernant le délai pour la récupération hématologique [Stiff *et al.*, 2013].

Une étude de phase III a évalué la triple combinaison aprépitant 125 mg PO jour 1, puis 80 mg PO jours 2 à 4, granisétron 2 mg PO jours 1 à 4 et dexaméthasone 4 mg PO jour 1, 2 mg PO jours 2 à 3 comparativement à la combinaison granisétron 2 mg PO jours 1 à 4, dexaméthasone 4 mg PO jour 1, 2 mg PO jours 2 à 3 et un placebo chez les patients qui recevaient le melphalan à haute dose avant la transplantation autologue de cellules hématopoïétiques (n = 362). L'ajout de l'aprépitant a favorisé l'absence de nausées (OR : 2,37; IC 95 % 1,09 - 5,15, p = 0,026) et l'absence de vomissements (OR : 1,99; IC 95 % 1,25 – 3,18, p = 0,0036) et il a eu un effet positif sur la qualité de vie des patients [Schmitt *et al.*, 2014].

Une étude prospective non comparative de phase II a évalué l'ajout de l'aprépitant au régime antiémétique standard composé d'ondansétron et de dexaméthasone pour les patients qui recevaient du melphalan à haute dose suivi d'une transplantation autologue de cellules hématopoïétiques (n = 26). Les résultats de l'étude ont démontré que l'ajout d'aprépitant permettait d'obtenir un faible taux de nausées et de vomissements retardés associés au traitement [Bechtel *et al.*, 2014].

Finalement, une étude a comparé la combinaison d'un sétron et de la dexaméthasone avec cette même combinaison et l'ajout d'aprépitant commençant avec la chimiothérapie

à haute dose (BEAC, BEAM ou haute dose de melphalan¹) avant une transplantation autologue de cellules hématopoïétiques, et se prolongeant sur une période de 7 jours suivant la chimiothérapie (n = 96). Une diminution significative des épisodes de vomissements ($0,63 \pm 2,71$ épisodes de vomissements contre $3,72 \pm 4,91$ épisodes, $p = 0,001$) a été observée dans le groupe qui a reçu l'aprépitant durant les 10 jours suivant la transplantation, comparativement au groupe qui a pris un placebo. Aucune différence n'a été observée concernant les nausées [Svanberg et Birgegard, 2015].

De par son effet sur les cytochromes P450, l'aprépitant pourrait potentiellement avoir un impact sur le métabolisme de certains agents de chimiothérapie administrés dans les régimes de préparation à la transplantation de cellules hématopoïétiques. Aucune des études cliniques portant sur l'utilisation de l'aprépitant dans cette situation ne permet d'évaluer adéquatement la présence ou l'absence d'interaction médicamenteuse. Dans les études, aucune modification posologique n'était apportée au régime de chimiothérapie et aucune étude ne rapporte de signe de toxicité excessive ou inattendue. Une étude pharmacocinétique démontre que l'aprépitant n'influe pas sur le métabolisme du melphalan à haute dose administré pour la greffe autologue de cellules hématopoïétiques [Egerer *et al.*, 2010].

2.6.1.1 Recommandation

Les lignes directrices de l'ASCO et de la MASCC recommandent l'ajout des antagonistes des récepteurs NK-1 aux antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et la dexaméthasone en prophylaxie dans le cas d'une chimiothérapie à haute dose [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

2.6.2 Chimiothérapie sur plusieurs jours

Plusieurs protocoles impliquent l'administration d'agents de chimiothérapie pendant plusieurs jours consécutifs. Les différents médicaments utilisés ont souvent un potentiel émétisant différent. Les patients qui reçoivent ces protocoles seront à risque de subir des NVIC aigus et retardés, selon les agents antinéoplasiques administrés.

Des études ont évalué la possibilité d'ajouter un antagoniste des récepteurs NK-1 à la combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de la dexaméthasone pour la prévention des NVIC dans les cas de chimiothérapie durant plusieurs jours avec cisplatine. Une étude de phase II (n = 78) a évalué l'efficacité d'une prémédication de granisétron, de dexaméthasone et d'aprépitant 125 mg au jour 1 et de 80 mg pour chaque jour additionnel de chimiothérapie, plus deux jours supplémentaires chez des patients atteints d'un sarcome ou d'une tumeur germinale [Jordan *et al.*, 2009]. Les résultats indiquent que l'aprépitant peut être administré sans danger aux jours 1 à 7, mais le résultat clinique d'une telle démarche sur la maîtrise des nausées retardées n'est pas encore connu [Basch *et al.*, 2011]. Une étude multicentrique non comparative de phase II a évalué l'efficacité de l'ajout de l'aprépitant dès le jour 1 à la combinaison d'un sétron et de dexaméthasone pour une durée de sept jours chez des patients atteints d'une tumeur germinale traités avec le cisplatine 20 mg/m² pendant cinq jours (n = 50).

1. BEAC : carmustine 300 mg/m² au 1^{er} jour de la thérapie, étoposide 100 mg/m² à 8 occasions durant 5 jours, cytarabine 100mg/m² à 8 occasions durant 4 jours, cyclophosphamide 35 mg/kg à 4 occasions durant 4 jours; BEAM : carmustine 300 mg/m² au 1^{er} jour de la thérapie, étoposide 200 mg/m² à 4 occasions durant 4 jours, cytarabine 200 mg/m² à 8 occasions durant 4 jours, melphalan 140 mg/m² au jour 6 de la thérapie; haute dose de melphalan : melphalan 200 mg/m² à 1 occasion un jour seulement.

L'ajout d'aprépitant pour une durée de sept jours à un sétron et à la dexaméthasone a permis de contrôler l'émèse pendant la phase aiguë et la phase retardée [Olver *et al.*, 2013]. L'efficacité et l'innocuité de ce traitement chez des patients atteints d'une tumeur germinale et traités avec une chimiothérapie à base de cisplatine sur cinq jours ont été évaluées dans une autre étude non comparative. Les patients recevaient du palonosétron au jour 1, de l'aprépitant du jour 1 au jour 5, puis de la dexaméthasone du jour 1 au jour 8. Une réponse complète (absence de vomissements et aucune thérapie de secours) a été obtenue chez 90 % des patients lors du premier cycle de chimiothérapie, et elle a diminué légèrement lors des cycles 2 et 3 (78,3 % et 82,1 % respectivement). L'ajout d'aprépitant s'est avéré hautement efficace et bien toléré chez ces patients [Hamada *et al.*, 2014].

Les résultats préliminaires d'une étude de phase III semblent confirmer l'innocuité de l'administration prolongée de l'aprépitant [Brames *et al.*, 2009]. Les mêmes auteurs ont effectué une étude randomisée à double insu avec chassé-croisé, qui a évalué l'ajout de l'aprépitant en commençant au jour 3, et administré pour un total de 5 jours (aprépitant 125 mg au jour 3 puis 80 mg aux jours 4 à 7), à une combinaison de dexaméthasone et d'un sétron au régime à base de cisplatine pendant 5 jours chez des patients avec une tumeur germinale (n = 69). Le taux de réponse complète (absence de vomissements et d'utilisation de médicaments de secours) a été meilleur chez les patients qui recevaient l'aprépitant, et ce, en phase aiguë et en phase retardée (42 % contre 13 %, p < 0,001) [Albany *et al.*, 2012].

L'administration de l'aprépitant dans un contexte de chimiothérapie pendant plusieurs jours pourrait avoir des implications positives pour certains patients (p. ex. patients qui reçoivent le protocole BEP pendant cinq jours toutes les trois semaines). Ce protocole est associé à des nausées retardées importantes qui nécessitent la prise de dexaméthasone pendant des périodes prolongées, ce qui pourrait avoir des effets néfastes pour ces patients [Einhorn *et al.*, 2011].

2.6.2.1 Recommandations

Les lignes directrices de l'ASCO, de la MASCC et du NCCN suggèrent d'évaluer tous les jours le choix des antiémétiques selon le potentiel émétisant de la chimiothérapie, chaque jour de traitement étant considéré comme un jour 1 [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016]. Au dernier jour de traitement, le nombre de journées pendant lesquelles le patient sera à risque d'éprouver des nausées retardées sera évalué et le traitement sera ajusté en conséquence.

Pour les patients traités pendant une durée de 4 à 5 jours avec une chimiothérapie comprenant le cisplatine, une combinaison d'un antagoniste des récepteurs NK-1 (la MASCC recommande l'aprépitant), d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de la dexaméthasone est recommandée [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

2.6.3 NVIC non maîtrisés ou réfractaires

Une étude de phase III et une revue systématique avec méta-analyse ont évalué l'efficacité de l'olanzapine en tant que médication de secours chez les patients qui souffrent de NVIC non maîtrisés malgré une prophylaxie antiémétique adéquate. L'étude de phase III a comparé l'efficacité de l'olanzapine (10 mg die pour 3 jours) au métoclopramide (10 mg PO TID pendant 3 jours) (dose inférieure à la dose de 10 mg q6h habituellement donnée) pour le traitement des NVIC non maîtrisés chez des patients qui recevaient une chimiothérapie hautement émétisante (n = 276). Les patients avaient

reçu en prophylaxie une combinaison de dexaméthasone, de palonosétron et de fosaprépitan, et de la dexaméthasone postchimiothérapie qu'ils cessaient en cas de vomissements pour prendre la thérapie de secours. Durant la période de 72 heures d'observation, la proportion de patients dont l'émèse a été contrôlée a été significativement supérieure dans le groupe traité avec l'olanzapine en comparaison avec le groupe traité avec le métoclopramide (70 % contre 31 %, $p < 0,01$). L'olanzapine a également permis un meilleur contrôle des nausées comparativement à une faible dose de métoclopramide (68 % contre 23 %, $p < 0,01$) [Navari *et al.*, 2013].

Dans une revue systématique avec méta-analyse publiée en 2016, l'olanzapine (doses de 5 et 10 mg) s'est avérée supérieure à d'autres agents antiémétiques standards pour le contrôle des NVIC non maîtrisés ou réfractaires chez des patients recevant une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante [Chiu *et al.*, 2016].

2.6.3.1 Recommandations

En présence de NVIC non maîtrisés ou réfractaires, les cliniciens devraient réévaluer le risque émétique, l'évolution de la maladie ainsi que la médication afin de s'assurer que le meilleur traitement antiémétique est administré [Hesketh *et al.*, 2017]. Les patients qui souffrent de NVIC malgré une prophylaxie antiémétique optimale, et qui n'ont pas reçu d'olanzapine préalablement, devraient en recevoir en plus de continuer la médication antiémétique prescrite [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016]. La MASCC recommande une dose d'olanzapine de 10 mg PO DIE pendant 3 jours, tandis que le NCCN recommande 5-10 mg PO DIE. L'ASCO ne recommande pas spécifiquement de dose d'olanzapine pour le traitement des NVIC non maîtrisés ou réfractaires. Pour les patients qui auraient reçu de l'olanzapine préalablement, ceux-ci peuvent recevoir un médicament d'une classe différente (lorazépam, antagoniste du récepteur de la dopamine, nabilone) en plus de continuer la médication antiémétique standard. Un antagoniste des récepteurs NK-1 pourrait également être ajouté à la thérapie antiémétique lors du prochain cycle de chimiothérapie [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

2.6.4 Chimiothérapie orale

Pour les antinéoplasiques oraux qui peuvent être administrés pendant plusieurs jours consécutifs, la thérapie antiémétique peut différer de celle d'un agent intraveineux classé dans la même catégorie de potentiel émétisant. En effet, avec certains antinéoplasiques qui sont administrés pendant plusieurs jours consécutifs, la notion de NVIC aigus et retardés ne s'applique pas toujours étant donné que l'émèse peut survenir plusieurs semaines après le début du traitement [Olver *et al.*, 2011a].

2.6.4.1 Recommandations

Le NCCN a formulé des recommandations sur la prophylaxie antiémétique liée à l'administration d'agents oraux de chimiothérapie ou de thérapie ciblée (tableau 15) [NCCN, 2018].

Tableau 15 Recommandations du NCCN sur la prophylaxie antiémétique liée à l'administration d'agents oraux de chimiothérapie ou de thérapie ciblée

POTENTIEL ÉMÉTISANT	PROPHYLAXIE PRIMAIRE	PROPHYLAXIE SECONDAIRE	NVIC RÉFRACTAIRES
Modéré à hautement ≥ 30 %	<ul style="list-style-type: none"> Sétron (p.o.) (Le lorazépam, un antagoniste H₂ ou un inhibiteur de la pompe à protons peuvent être ajoutés) 	s.o.	<ul style="list-style-type: none"> Thérapie de secours*
Faiblement à très faiblement < 30 %	<ul style="list-style-type: none"> Au besoin seulement 	<ul style="list-style-type: none"> Métoclopramide Prochlorpérazine Sétron (p.o.) (Le lorazépam, un antagoniste H₂ ou un inhibiteur de la pompe à protons peuvent être ajoutés) 	<ul style="list-style-type: none"> Thérapie de secours* Considérer le changement de thérapie antiémétique prophylactique à un niveau supérieur pour le prochain cycle de chimiothérapie

Sigles : p.o. : *per os*; s.o. : sans objet.

* changer d'agent ou ajouter une autre molécule (benzodiazépine, cannabinoïde, halopéridol, phénothiazine, métoclopramide, olanzapine, etc.)

2.6.5 Prévention des nausées et vomissements anticipatoires

L'ASCO, la MASCC et le NCCN recommandent que tous les patients en chimiothérapie reçoivent en première intention la thérapie antiémétique recommandée la plus efficace pour prévenir les nausées et vomissements. Ils recommandent que les patients qui souffrent de nausées et vomissements anticipatoires devraient se faire proposer une thérapie comportementale (entraînement progressif de relaxation musculaire, désensibilisation, hypnose, musicothérapie). La MASCC recommande l'administration de benzodiazépines pour diminuer l'incidence des nausées et vomissements anticipatoires. De façon plus précise, le NCCN considère l'ajout d'agents anxiolytiques comme le lorazépam 0,5-2 mg à débiter le soir, la veille de la chimiothérapie, puis à répéter 1 à 2 heures avant la chimiothérapie [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

3 NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA RADIOTHÉRAPIE

3.1 Facteurs de risque associés aux NVIR

Certains patients qui reçoivent de la radiothérapie souffriront de nausées ou de vomissements [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016]. Ces symptômes sont habituellement moins sévères et moins fréquents que ceux occasionnés par la chimiothérapie, si l'on exclut l'irradiation corporelle totale. Par ailleurs, la radiothérapie fractionnée est souvent administrée pendant plusieurs semaines, ce qui prolonge la sensation d'inconfort et nuit à la qualité de vie des patients. Plusieurs facteurs associés à la radiothérapie influent sur l'intensité des NVIR : dose par fraction, dose totale, site, volume et techniques d'irradiation. D'autres facteurs dépendent plutôt des patients : âge, sexe, état général, chimiothérapie concomitante ou antérieure, état psychologique et stade de la maladie. Les facteurs de risque les plus importants sont l'irradiation corporelle totale, la radiation au niveau abdominal et un champ de plus de 400 cm² [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016; Horiot et Aapro, 2004].

3.2 Prévention et traitement des NVIR

Les études cliniques qui ont évalué les NVIR sont beaucoup moins nombreuses que celles qui portent sur les NVIC, et les consensus d'experts sont plus difficiles à obtenir étant donné le faible nombre d'études de qualité sur le sujet. L'ASCO, la MASCC et le NCCN sont les principales organisations qui ont publié des lignes directrices concernant la prévention et le traitement des NVIR [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016]. Le tableau 16 présente la classification des risques émétiques chez les adultes en fonction du site irradié. Certaines modifications ont été apportées [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016] :

- l'irradiation nodale totale a été exclue, car elle n'est plus une pratique courante;
- l'irradiation hémicorporelle est exclue, car le risque émétique résulte de l'irradiation de la portion supérieure de l'abdomen;
- l'irradiation craniospinale est maintenant classée comme potentiel modérément émétisant;
- aucune distinction n'est établie entre la portion inférieure ou supérieure du thorax.

Tableau 16 Risque émétique chez l'adulte en fonction du site de radiothérapie

POTENTIEL ÉMÉTISANT	SITE DE RADIOTHÉRAPIE
Hautement (> 90 %)	Irradiation pancorporelle
Modérément (30-90 %)	Portion supérieure de l'abdomen, irradiation craniospinale
Faiblement (10-30 %)*	Cerveau, tête et cou, thorax, pelvis**
Très faiblement (< 10 %)	Extrémités, seins

*Le potentiel émétisant peut passer de faible à modéré lorsque le champ de traitement est grand.

** Avis d'experts [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

3.2.1 Recommandations publiées par l'ASCO et la MASCC pour la prévention des NVIR

Une revue systématique avec méta-analyse et une revue systématique ont été recensées pour les mises à jour des guides de pratique de l'ASCO et de la MASCC [Dennis *et al.*, 2013; Salvo *et al.*, 2012]. Aucune étude clinique randomisée n'a été publiée.

La prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant du traitement par radiothérapie est présentée au tableau 17.

3.2.1.1 NVIR à potentiel hautement émétisant

L'irradiation pancorporelle comporte un potentiel hautement émétisant. Les lignes directrices de la MASCC et de l'ASCO recommandent l'administration d'un antagoniste du récepteur 5-HT₃ de la sérotonine combiné à la dexaméthasone avant chaque fraction et le jour suivant la fraction si aucune radiothérapie n'est planifiée [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

3.2.1.2 NVIR à potentiel modérément émétisant

Les NVIR à potentiel modérément émétisant peuvent être prévenus par l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine. L'ASCO considère comme optionnel l'ajout de dexaméthasone pour les cinq premières fractions [Hesketh *et al.*, 2017]. La prévention des NVIR serait plus efficace que leur traitement au besoin.

3.2.1.3 NVIR à potentiel faiblement émétisant

Concernant les NVIR à potentiel faiblement émétisant, les lignes directrices publiées par l'ASCO et la MASCC indiquent que, dans les cas d'irradiation au cerveau, une thérapie de secours avec la dexaméthasone est recommandée. Pour une irradiation de la tête et du cou, du thorax et du pelvis, une thérapie de secours est recommandée avec soit un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, la dexaméthasone ou un antidopaminergique [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

3.2.1.4 NVIR à potentiel très faiblement émétisant

Concernant les NVIR à potentiel très faiblement émétisant, la MASCC et l'ASCO recommandent la thérapie de secours avec un antagoniste du récepteur 5-HT₃ de la sérotonine, un antidopaminergique ou la dexaméthasone [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

Tableau 17 Prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant du traitement

POTENTIEL ÉMÉTISANT	TRAITEMENT PRÉRADIOTHÉRAPIE (60 MIN PRE)
Hautement (> 90 %)	<ul style="list-style-type: none"> Sétron (p.o.) + DEX avant chaque fraction Sétron (p.o.) + DEX durant le jour suivant la dernière fraction reçue
Modérément (30-90 %)	<ul style="list-style-type: none"> Sétron (p.o.) avant chaque fraction ± DEX avant les cinq premières fractions
Faiblement (10-30 %)	<ul style="list-style-type: none"> Cerveau : thérapie de secours avec DEX Tête et cou, thorax, pelvis : thérapie de secours avec un sétron (p.o.), DEX ou antidopaminergique
Très faiblement (< 10 %)	<ul style="list-style-type: none"> Thérapie de secours avec un sétron (p.o.), DEX ou antidopaminergique

Sigle et abréviation : DEX : dexaméthasone; p.o. : *per os*.

3.3 Prophylaxie des NVIR par le palonosétron

Récemment, une étude pilote non comparative a évalué l'efficacité et la sécurité du palonosétron pour la prophylaxie des NVIR [Ganesh *et al.*, 2018]. Des patients (n = 75) sans nausées et vomissements ont été soumis à de la radiothérapie sur des sites avec des risques émétiques jugés de faibles à modérés. Ils ont reçu du palonosétron 0,5 mg par voie orale avant le début de la radiothérapie et tous les deux jours jusqu'à la fin du traitement. Les patients ont été suivis durant la phase aiguë (jour 1 du traitement jusqu'au jour 1 après le traitement) et durant la phase retardée (jours 2 à 10 après le traitement). Le contrôle complet était défini par l'absence de recours aux médicaments de secours et par l'absence de nausées ou de vomissements. Dans la phase aiguë, le contrôle complet des vomissements a été de 93,3 % et le contrôle complet des nausées a été 74,7 %. Dans la phase retardée, le contrôle complet des vomissements a été de 93,2 % et le contrôle complet des nausées de 74,0 %. Les auteurs ont conclu que le palonosétron semble être efficace pour prévenir les NVIR lorsque le risque émétique est de faible à modéré, mais des études randomisées sont nécessaires [Ganesh *et al.*, 2018].

3.4 Prophylaxie du traitement de radiothérapie combiné avec la chimiothérapie

Deux études récentes ont été publiées concernant la prophylaxie antiémétique lors du traitement de radiothérapie combiné à la chimiothérapie [Navari *et al.*, 2016a; Ruhlmann *et al.*, 2016]. Une étude a évalué l'efficacité et l'innocuité du fosaprépitant, en comparaison avec un placebo, en combinaison avec le palonosétron et la dexaméthasone pour la prévention des nausées et vomissements durant cinq semaines de radiothérapie fractionnée à faible risque émétique, avec un traitement concomitant de cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire chez des patientes atteintes d'un cancer du col utérin (n = 234). La prophylaxie antiémétique (fosaprépitant, palonosétron, dexaméthasone) a été administrée 1 fois par semaine au jour 1 préchimiothérapie, suivie de dexaméthasone PO aux jours 2 à 4. Les patientes qui ont reçu le fosaprépitant ont rapporté moins d'épisodes d'émèse et de nausées en comparaison avec celles qui ont reçu le placebo (HR = 0,58 [IC 95 % 0,39 – 0,87]). De plus, cet agent est sécuritaire et bien toléré [Ruhlmann *et al.*, 2016]. Une autre étude a comparé le fosaprépitant (fosaprépitant 150 mg et palonosétron 0,25 mg J1 + dexaméthasone 12 mg J1-3) avec

l'olanzapine (olanzapine 10 mg J1 à 4 + palonosétron 0,25 mg et dexaméthasone 20 mg J1) chez des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ou de l'œsophage qui ont reçu un traitement de radiothérapie en concomitance avec une chimiothérapie à potentiel hautement émétisant à base de cisplatine ($> 70 \text{ mg/m}^2$) et de fluorouracile ($750 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant 4 jours). La réponse complète (absence de vomissements et aucune thérapie de secours) a été similaire entre les deux traitements, mais l'olanzapine a permis de diminuer significativement les nausées retardées en comparaison avec le fosaprépitan [Navari *et al.*, 2016a].

3.4.1 Recommandation

La MASCC et l'ASCO recommandent que la prémédication soit déterminée selon le potentiel émétisant de la chimiothérapie, à moins que celui de la radiothérapie ne soit plus élevé [Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

Toutefois, l'ASCO mentionne, que pendant les périodes où la prophylaxie antiémétique pour la chimiothérapie est terminée et où la radiothérapie en cours serait normalement gérée avec son propre traitement prophylactique, les patients devraient recevoir un traitement prophylactique correspondant au risque émétique de la radiothérapie jusqu'au prochain traitement de chimiothérapie plutôt qu'une thérapie de secours au besoin pour la chimiothérapie [Hesketh *et al.*, 2017].

4 SYNTHÈSE DES MEILLEURES PRATIQUES ET ADAPTATION POUR LA PRATIQUE QUÉBÉCOISE

4.1 Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC)

Le tableau 18 présente un résumé des meilleures preuves scientifiques issues des guides de pratique (ASCO, MASCC et NCCN) analysées par un comité multidisciplinaire d'experts qui exercent en oncologie et adaptées à la réalité québécoise pour la prévention des nausées et vomissement induits par la chimiothérapie [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016]. Ainsi, certaines recommandations peuvent différer de celles des guides de pratique; leurs explications sont détaillées dans le tableau.

Tableau 18 Recommandations issues des meilleures preuves scientifiques pour la prévention des NVIC

CHIMIOTHÉRAPIE AVEC POTENTIEL HAUTEMENT ÉMÉTISANT	
Chimiothérapie avec cisplatine ou autres agents hautement émétisants (y compris la combinaison AC : anthracycline-cyclophosphamide¹)	
Phase aiguë (0 – 24 h)	Combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ de la sérotonine, de la dexaméthasone, d'un antagoniste des récepteurs NK-1 et de l'olanzapine.
Phase retardée (24 h et +)	Combinaison de la dexaméthasone et de l'olanzapine. Si l'aprépitant est administré comme antagoniste des récepteurs NK-1 au jour 1, il est recommandé de le continuer aux jours 2 et 3.
<p>Commentaire :</p> <p>Pour la combinaison AC (anthracycline et cyclophosphamide), la dose de dexaméthasone pour le contrôle des NVIC retardés pourrait être omise (ASCO) ou réduite (consensus d'experts).</p> <p>¹L'ensemble des experts consultés pour la rédaction de ce document considèrent que la combinaison AC devrait être traitée de la même façon que les chimiothérapies avec potentiel hautement émétisant en se basant sur les données de l'étude Navari, soit avec la dexaméthasone et l'olanzapine postchimiothérapie. La durée de la dexaméthasone pourrait cependant être raccourcie à 2 jours plutôt que 3 ou encore la dose diminuée (consensus d'experts) ou omise (ASCO), selon le cas.</p>	
CHIMIOTHÉRAPIE AVEC POTENTIEL MODÉRÉMENT ÉMÉTISANT (y compris carboplatine²)	
Phase aiguë (0 – 24 h)	Combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ de la sérotonine et de la dexaméthasone.
Phase retardée (24 h et +)	La dexaméthasone doit être considérée si la chimiothérapie est reconnue pour provoquer des NVIC retardés (par exemple cyclophosphamide, doxorubicine, oxaliplatine, carboplatine).
<p>Commentaire :</p> <p>Pour carboplatine AUC ≥ 4 mg/mL/min (en remplacement du régime recommandé si contre-indication ou limitation de dexaméthasone souhaitée) : antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, de la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs NK-1 au jour 1 et antagoniste NK-1 aux jours 2 et 3 (si apnépitant utilisé). L'ajout de l'antagoniste NK-1 peut</p>	

également être envisagé en cas de nausées réfractaires.

²L'ensemble des experts consultés pour la rédaction de ce document considèrent qu'il n'y a pas assez de preuves scientifiques (résultats non statistiquement significatifs) pour recommander l'administration d'un antagoniste NK-1 d'emblée pour les traitements de chimiothérapie avec le carboplatine AUC \geq 4 mg/mL/min. De plus, les études incluaient le carboplatine avec AUC de 5 ou 6 mg/mL/min, et aucune ne prévoyait un AUC 4 mg/mL/min dès le départ. Les patients sous carboplatine pourraient donc recevoir dès le départ les antiémétiques administrés pour les autres chimiothérapies avec un potentiel modérément émétisant, et les inhibiteurs NK-1 seraient réservés aux nausées réfractaires. Il pourrait aussi être possible d'administrer un inhibiteur NK-1 sans dexaméthasone postchimiothérapie aux patients avec une contre-indication à la dexaméthasone ou lorsqu'une réduction de la prise de dexaméthasone est souhaitée.

CHIMIOTHÉRAPIE AVEC POTENTIEL FAIBLEMENT ÉMÉTISANT

Phase aiguë (0 – 24 h)	L'administration de la dexaméthasone ou, en option de remplacement, d'un antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ de la sérotonine, la prochlorpérazine ou le métoclopramide.
Phase retardée (24 h et +)	Aucune prophylaxie.

Commentaire :

L'ajout des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine pour le contrôle de la phase aiguë dans le cas des chimiothérapies avec un potentiel faiblement émétisant, selon les lignes directrices (ASCO), est basé sur un consensus d'experts (sans littérature à l'appui). Cet ajout est maintenu comme solution de remplacement de la dexaméthasone.

CHIMIOTHÉRAPIE AVEC POTENTIEL TRÈS FAIBLEMENT ÉMÉTISANT

Phase aiguë (0 – 24 h)	Aucune prophylaxie.
Phase retardée (24 h et +)	

Adapté de NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016.

4.1.1 Situations particulières

4.1.1.1 Chimiothérapie à haute dose pour transplantation de cellules hématopoïétiques

Pour les patients qui reçoivent une chimiothérapie à haute dose en préparation pour une transplantation de cellules hématopoïétiques, qui comprend du melphalan à haute dose ou de la cyclophosphamide à haute dose, la combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, de la dexaméthasone et de l'aprépitant en prophylaxie est recommandée. Le potentiel d'interaction médicamenteuse entre l'aprépitant et certains agents des régimes de préparation n'a pas été bien étudié [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016; Schmitt *et al.*, 2014].

4.1.1.2 Chimiothérapie pendant plusieurs jours

Le choix des antiémétiques est fait tous les jours selon le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie, chaque jour de traitement étant considéré comme un jour 1. Selon le potentiel émétisant des agents de chimiothérapie, un traitement à base d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et de dexaméthasone pourrait être recommandé.

Au dernier jour du traitement, le nombre de journées pendant lesquelles le patient sera à risque d'éprouver des nausées retardées doit être évalué et le traitement ajusté en conséquence. La combinaison d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, de la dexaméthasone et d'un antagoniste des récepteurs NK-1 devrait être administrée dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie à base de cisplatine. La littérature disponible actuellement ne nous permet pas de privilégier une séquence d'administration de l'antagoniste des récepteurs NK-1 par rapport à une autre (p. ex. des jours 3 à 7 de la chimiothérapie à base de cisplatine administrée pendant 5 jours vs des jours 1 à 7). Cependant, l'ASCO précise qu'il serait raisonnable de donner tous les jours l'antiémétique selon le potentiel émétisant du régime de chimiothérapie, et pour 2 jours après la fin de la chimiothérapie. Cette approche pourrait donc nous faire favoriser l'administration d'un antagoniste des récepteurs NK-1 des jours 1 à 7 de la chimiothérapie à base de cisplatine lorsque celle-ci est administrée pendant 5 jours, par exemple dans le protocole de chimiothérapie BEP [Basch *et al.*, 2011; Jordan *et al.*, 2009].

4.1.1.3 NVIC non maîtrisés ou réfractaires

Dans le cas des NVIC non maîtrisés ou réfractaires, il est recommandé :

- de réévaluer le risque émétique, l'évolution de la maladie, les autres causes potentielles de nausées (p. ex. comorbidités, déséquilibre électrolytique, déshydratation, etc.) ainsi que la médication afin de s'assurer que le meilleur traitement antiémétique est administré;
- de donner aux patients qui souffrent de NVIC malgré une prophylaxie antiémétique optimale, et qui n'ont pas reçu d'olanzapine préalablement, une dose de 5 à 10 mg po DIE de cet agent en plus de continuer la médication antiémétique déjà prescrite (option privilégiée);
- de donner aux patients qui auraient reçu de l'olanzapine préalablement un médicament d'une classe différente (lorazépam, antidopaminergique, nabilone) en plus de continuer la médication antiémétique déjà prescrite. Un antagoniste des récepteurs NK-1 pourrait également être ajouté à la thérapie antiémétique lors du prochain cycle de chimiothérapie.

4.1.1.4 Chimiothérapie orale

- Pour les NVIC à potentiel modérément ou hautement émétisant, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, administré oralement, est recommandé. Compte tenu des effets indésirables qui peuvent être engendrés par la prise en continu d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ (constipation, prolongation de l'intervalle QT), il pourrait être envisagé de donner le métoclopramide ou la prochlorpérazine comme autre option de traitement (consensus expert).
- Pour les NVIC à potentiel faiblement et très faiblement émétisant, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, administré oralement, le métoclopramide ou la prochlorpérazine sont recommandés, au besoin seulement.

4.1.1.5 Nausées et vomissements anticipatoires

- Dans le but d'éviter un mauvais contrôle des NVIC et d'ainsi provoquer des nausées et vomissements anticipatoires lors des prochains cycles de chimiothérapie, il est recommandé que tous les patients qui reçoivent une chimiothérapie reçoivent aussi, en première intention, la thérapie antiémétique recommandée la plus efficace pour prévenir les nausées et vomissements. Dans le cas où un patient souffre de nausées et vomissements anticipatoires, l'ajout de lorazépam 0,5-2 mg à prendre le soir avant la chimiothérapie, puis à répéter 1 à 2 heures avant la chimiothérapie pourrait être envisagé. Une thérapie comportementale pourrait également être appliquée [NCCN, 2018; Hesketh *et al.*, 2017; Roila *et al.*, 2016].

CONCLUSION

La chimiothérapie et la radiothérapie administrées aux patients atteints d'un cancer sont associées à plusieurs effets indésirables, et les NVIC ou les NVIR sont parmi les plus communs. La maîtrise des NVIC ou des NVIR représente une partie importante du succès des traitements dans la lutte contre le cancer. Compte tenu de la multitude de neurotransmetteurs et d'organes concernés par la réponse émétique, différents antiémétiques, avec des mécanismes d'action distincts, sont nécessaires pour prévenir et traiter les NVIC ou les NVIR. Actuellement, les études portant sur la prévention et le traitement des NVIC sont beaucoup plus nombreuses que celles portant sur les NVIR.

De nombreux développements se sont produits dans ce domaine au cours des vingt dernières années, ce qui inclut notamment l'arrivée de nouveaux agents antiémétiques, la reclassification appropriée des risques émétiques de certains agents anticancéreux et l'apparition de thérapies plus complexes et souvent combinées. En ajustant le régime antiémétique selon le potentiel émétisant de la chimiothérapie, les patients peuvent bénéficier d'un traitement préventif optimal. Néanmoins, le contrôle des NVIC ou des NVIR est parfois sous-optimal et le défi consiste à assurer l'application plus répandue des lignes directrices fondées sur les données scientifiques dans la pratique clinique.

Les données probantes disponibles à ce jour et les lignes directrices publiées par l'ASCO, la MASCC et le NCCN permettent à l'INESSS de proposer des tableaux qui résument les meilleures pratiques cliniques actuelles adaptées au contexte québécois pour la prévention et le traitement des NVIC ou des NVIR (tableaux 19 et 20).

Tableau 19 Recommandations pour la prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie intraveineuse dans le contexte québécois

POTENTIEL ÉMÉTISANT	MÉDICAMENT	NVIC AIGUS (DOSE TOTALE QUOTIDIENNE)	NVIC RETARDÉS (DOSE)	COMMENTAIRE
Hautement (> 90 %) (y compris AC)	Antagoniste NK-1	<ul style="list-style-type: none"> • Aprepitant 125 mg p.o. jour 1 • Fosaprepitant 150 mg i.v. jour 1 • NEPA (nétipitant 300 mg/palonosétron 0,5mg) p.o. jour 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Si aprepitant au jour 1 : aprepitant 80 mg die aux jours 2 et 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon le contexte clinique ou le protocole, avec une chimiothérapie à base de cisplatine hebdomadaire (20 ou 40 mg/m²), l'administration d'un antagoniste des récepteurs NK-1 et de l'olanzapine pourrait être facultative. • Ondansétron i.v. : < 75 ans : maximum 16 mg/dose, ≥ 75 ans : maximum 8 mg/dose). • Pour la combinaison anthracycline et cyclophosphamide, la dose de dexaméthasone pour le contrôle des NVIC retardés pourrait être omise (ASCO) ou réduite (consensus d'experts).
	Antagoniste 5-HT ₃	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansétron 16 – 24 mg p.o. ou 0,15 mg/kg (max : 16 mg) i.v. • Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. • Palonosétron 0,5 mg p.o. ou 0,25 mg i.v. 		
	Dexaméthasone*	<ul style="list-style-type: none"> • 12 mg p.o./i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • Si aprepitant : 8 mg p.o./10 mg i.v. die jours 2 à 4 • Si fosaprepitant : 8 mg p.o./10 mg i.v. die au jour 2 et 8 mg p.o./i.v. bid jours 3 et 4 • Si NEPA : 8 mg p.o./10 mg i.v. die jours 2 à 4 	
	Olanzapine	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 mg p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 mg p.o die jours 2 à 4 	
Modérément (30 – 90 %) (y compris carboplatine)	Antagoniste 5-HT ₃	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansétron 16 mg p.o. ou 0,15 mg/kg (max : 16 mg) i.v. • Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v. 		<ul style="list-style-type: none"> • Ondansétron i.v. : < 75 ans : maximum 16 mg/dose, ≥ 75 ans : maximum 8 mg/dose).

AUC ≥ 4 mg/mL/min)		<ul style="list-style-type: none"> • Palonosétron 0,5 mg p.o. ou 0,25 mg i.v. 		
	Dexaméthasone	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg p.o./10 mg i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg p.o./10 mg i.v. aux jours 2 et 3 (si agents connus pour causer des NVIC retardés, p. ex. cyclophosphamide, doxorubicine, oxaliplatine, carboplatine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatine AUC ≥ 4 mg/mL/min (autre option si contre-indication ou réduction de prise de dexaméthasone souhaitée) : antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, de la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs NK-1 au jour 1, antagoniste NK-1 aux jours 2 et 3 (si aprépitant utilisé). • Si le palonosétron est administré, on peut omettre la dexaméthasone des jours 2 et 3.
Faiblement (10 – 30 %)	Dexaméthasone	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg p.o./i.v. 		<ul style="list-style-type: none"> • Autre option : métoclopramide ou prochlorpérazine ou antagoniste des récepteurs 5-HT₃ (ondansétron 8 mg p.o. ou i.v., granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v.).
Très faiblement (< 10 %)				<ul style="list-style-type: none"> • Aucune prophylaxie n'est recommandée.
<p>Commentaires généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Donner au patient des antiémétiques à prendre au besoin à son domicile après la chimiothérapie. • Selon le contexte clinique, il pourrait être nécessaire de diminuer la dose des agents antiémétiques. La dose minimale efficace des agents devrait être établie. 				

Sigles et acronyme : AUC : aire sous la courbe; bid : deux fois par jour; die : une fois par jour; i.v. : intraveineux; mg : milligramme; mL : millilitre; NEPA : nétupitant et palonosétron; p.o. : *per os*

* Si les patients ne reçoivent pas d'antagoniste NK-1, la dose recommandée de dexaméthasone est de 20 mg au jour 1 et de 8 mg bid aux jours 2 à 4.

Tableau 20 Recommandations pour la prophylaxie antiémétique en fonction du potentiel émétisant de la radiothérapie dans le contexte québécois

POTENTIEL ÉMÉTISANT	MÉDICAMENT	DOSE RECOMMANDÉE	TRAITEMENT
Hautement (> 90 %)	Antagoniste 5-HT ₃	• Ondansétron 8 mg p.o./i.v.†	• Avant chaque fraction de radiothérapie • 1 à 2 fois par jour le jour suivant la dernière fraction de radiothérapie
		• Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v.	• 1 fois par jour le jour de la radiothérapie (avant la première fraction de radiothérapie de la journée) • 1 fois par jour le jour suivant la dernière fraction de radiothérapie
	Dexaméthasone	• 4 mg p.o./i.v.	• 1 fois par jour le jour de la radiothérapie (avant la première fraction de radiothérapie de la journée) • 1 fois par jour le jour suivant la dernière fraction de radiothérapie
Modérément (30 – 90 %)	Antagoniste 5-HT ₃	• Ondansétron 8 mg p.o./i.v.	• 1 à 2 fois par jour le jour de la radiothérapie (première dose avant la radiothérapie)
		• Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v.	• 1 fois par jour le jour de la radiothérapie (avant la radiothérapie)
	Dexaméthasone	• 4 mg p.o./i.v.	• 1 fois par jour à considérer avant les 5 premières fractions de radiothérapie (avant la première fraction de radiothérapie la journée) (facultatif)
Faiblement* (10 – 30 %)	Antagoniste 5-HT ₃	• Ondansétron 8 mg p.o./i.v. • Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v.	• Thérapie de secours
	Dexaméthasone	• 4 mg p.o./i.v.	• Thérapie de secours – maximum de 16 mg p.o par jour
	Antidopaminergique	• Prochlorpérazine 5 – 10 mg p.o. • Métoclopramide 5 – 20 mg p.o./i.v.	• Thérapie de secours
Très faiblement† (< 10 %)	Antagoniste 5-HT ₃	• Ondansétron 8 mg p.o./i.v. • Granisétron 2 mg p.o. ou 1 mg i.v.	• Thérapie de secours
	Dexaméthasone	• 4 mg p.o./i.v.	• Thérapie de secours
	Antidopaminergique	• Prochlorpérazine 5 – 10 mg p.o. • Métoclopramide 5 – 20 mg p.o./i.v.	• Thérapie de secours – q 4h prn

Sigles : i.v. : intraveineux; mg : milligramme; p.o. : *per os*; prn : au besoin; q 4h prn : aux 4 heures au besoin

* Cerveau : thérapie de secours avec la dexaméthasone; tête et cou, thorax, pelvis : thérapie de secours avec un antagoniste 5-HT₃ de la sérotonine, la dexaméthasone ou un antidopaminergique.

† Utiliser un antagoniste 5-HT₃ de la sérotonine, la dexaméthasone ou un antidopaminergique en thérapie de secours

‡ Certaines recommandations disent 0,15mg/kg

ANNEXE A

Stratégie de recherche de littérature

Bases de données bibliographiques

Antiémétiques et chimiothérapie ou radiothérapie

PubMed (NLM)

Date de la recherche : 9 mars 2017, mise à jour : janvier 2019

Limites : 2011- ; anglais et français.

- #1 radiotherapy[tiab] OR chemotherapy[tiab] OR biochemotherapy[tiab] OR chemoradiotherapy[tiab]
- #2 antiemetics/therapeutic use[majr]
- #3 antiemetic*[tiab] OR anti-emetic*[tiab]
- #4 induced nausea[tiab] OR induced vomit*[tiab] OR induced emesis[tiab] OR anticipatory nausea[tiab] OR anticipatory vomit*[tiab] OR anticipatory emesis[tiab] OR delayed nausea[tiab] OR delayed vomit*[tiab] OR delayed emesis[tiab] OR emetogenic*[tiab]
- #5 #1 AND (#2 OR #3 OR #4)
- #6 ((chemotherapy[ti] OR radiotherapy[ti] OR biochemotherapy[ti] OR chemoradiotherapy[ti]) AND (nausea[ti] OR vomit*[ti] OR emesis[ti])) OR CINV[tiab] OR RINV[tiab]
- #7 #5 OR #6
- #8 randomized controlled trial[pt] OR randomized controlled trials as topic[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR placebos[mh]
- #9 random*[tw] OR placebo[tiab] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw] OR dumm*[tw]))
- #10 #8 OR #9
- #11 #7 AND #10
- #12 (guidelines as topic[mh] OR practice guidelines as topic[mh] OR guideline[pt] OR health planning guidelines[mh] OR practice guideline[pt] OR consensus[mh] OR consensus development conference, NIH[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conferences, NIH as topic[mh] OR consensus development conferences as topic[mh] OR critical pathways[mh] OR clinical conference[pt] OR algorithms[mh] OR review literature as topic[mh] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta-analysis[pt] OR technology assessment,biomedical[mh] OR guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR guidance[tiab] OR practical guide*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR evidence base*[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR standard[tiab] OR standards[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR

search*[tiab] OR research*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR (review[pt] AND medline[tiab] AND (cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR cinhal[tiab] OR psycinfo[tiab]))) NOT (case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])

#13 #7 AND #12

Embase (Ovid)

Date de la recherche : 9 mars 2017

Limites : 2011- ; anglais et français; « article » et « review »; « Exclude MEDLINE Journals »

- #1 (radiotherapy OR chemotherapy OR biochemotherapy OR chemoradiotherapy).ti,ab
- #2 (antiemetic* OR anti-emetic*).ti,ab
- #3 (((induced OR anticipatory OR delayed) ADJ (nausea OR vomit* OR emesis)) OR emetogenic*).ti,ab
- #4 1 AND (2 OR 3)
- #5 ((chemotherapy OR radiotherapy OR biochemotherapy OR chemoradiotherapy) AND (nausea OR vomit* OR emesis)).ti OR (CINV OR RINV).ti,ab
- #6 4 OR 5
- #7 randomized controlled trial/ OR "randomized controlled trial (topic)"/ OR randomization/ OR double blind procedure/ OR single blind procedure/ OR placebo/
- #8 (((singl* OR doubl* OR tripl* OR trebl*) adj (blind* OR dumm* OR mask*)) OR random* OR placebo* OR sham).ti,ab
- #9 7 OR 8
- #10 6 AND 9
- #11 (exp practice guideline/ OR health care planning/ OR consensus/ OR algorithm/ OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/ OR meta-analysis/ OR "meta analysis (topic)"/ OR biomedical technology assessment/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR practice parameter* OR (best ADJ3 practice*) OR evidence base* OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ3 pathway*) OR (critical ADJ3 pathway*) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR HTA OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab.) NOT (case report/ OR editorial/ OR letter/)
- #12 6 AND 11

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database

Date de la recherche : 9 mars 2017

Limites : 2011- ; anglais et français

- #1 (radiotherapy OR chemotherapy OR biochemotherapy OR chemoradiotherapy).ti,ab
- #2 (antiemetic* OR anti-emetic*).ti,ab
- #3 (((induced OR anticipatory OR delayed) ADJ (nausea OR vomit* OR emesis)) OR emetogenic*).ti,ab
- #4 1 AND (2 OR 3)
- #5 ((chemotherapy OR radiotherapy OR biochemotherapy OR chemoradiotherapy) AND (nausea OR vomit* OR emesis)).ti OR (CINV OR RINV).ti,ab
- #6 4 OR 5

* Les lignes #8 et #9 de la requête PubMed ainsi que les lignes #7 et #8 de la requête Embase constituent des versions très légèrement modifiées du filtre « Essais contrôlés randomisés » développé par l'ACMTS. Voir :

ACMTS/CADTH. Ficeler la recherche : les filtres d'interrogation de bases de données de l'ACMTS [site Web]. Ottawa, ON : ACMTS/CADTH; 2016. Disponible à : <https://www.cadth.ca/fr/ressources/trouver-les-preuves/ficeler-la-recherche> (consulté le 9 mars 2017).

RÉFÉRENCES

- Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C, et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Support Care Cancer* 2017;25(4):1127-35.
- Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1328-33.
- Aapro M, Fabi A, Nole F, Medici M, Steger G, Bachmann C, et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(5):1083-8.
- Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441-9.
- Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y, Kado N, Komeda S, Kuji S, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. *Support Care Cancer* 2016;24(2):675-82.
- Albany C, Brames MJ, Fausel C, Johnson CS, Picus J, Einhorn LH. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: A Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2012;30(32):3998-4003.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29(31):4189-98.
- Bechtel T, McBride A, Crawford B, Bullington S, Hofmeister CC, Benson DM Jr, et al. Aprepitant for the control of delayed nausea and vomiting associated with the use of high-dose melphalan for autologous peripheral blood stem cell transplants in patients with multiple myeloma: A phase II study. *Support Care Cancer* 2014;22(11):2911-6.
- Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4472-8.

- Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: Systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011;19(6):823-32.
- Brames M, Johnston E, Nichols C, Picus J, White A, Einhorn L. Phase III study of granisetron + dexamethasone +/- aprepitant in patients with germ cell tumors undergoing 5 day courses of cisplatin-based combination chemotherapy: A Hoosier Oncology Group (H.O.G.) study. *Support Care Cancer* 2009;17:871-2 [abstract 02-006].
- Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(6):427-35.
- Bruera ED, MacEachern TJ, Spachynski KA, LeGatt DF, MacDonald RN, Babul N, et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer* 1994;74(12):3204-11.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. 12th Edition. New York, NY : McGraw-Hill; 2011.
- Bubalo JS, Cherala G, McCune JS, Munar MY, Tse S, Maziarz R. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of aprepitant on cyclophosphamide metabolism in cancer patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Pharmacol* 2012;52(4):586-94.
- Buttner M, Walder B, von Elm E, Tramer MR. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004;101(6):1454-63.
- Celio L, Frustaci S, Denaro A, Buonadonna A, Ardizzoia A, Piazza E, et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: A randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1217-25.
- Chelkeba L, Gidey K, Mamo A, Yohannes B, Matso T, Melaku T. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: Systematic review and meta-analysis. *Pharm Pract (Granada)* 2017;15(1):877.
- Chiu L, Chow R, Popovic M, Navari RM, Shumway NM, Chiu N, et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2016;24(5):2381-92.
- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte – Mise à jour. Québec, Qc : Direction québécoise de cancérologie, ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2012. Disponible à : [http://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO-Anti%C3%A9m%C3%A9tiques_MAJ_\(2012-11-08\).pdf](http://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO-Anti%C3%A9m%C3%A9tiques_MAJ_(2012-11-08).pdf).

- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Prévention et traitements des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Québec, Qc : Direction de la lutte contre le cancer, ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2009. Disponible à : [http://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO-Anti%C3%A9m%C3%A9tiques_\(2009-05\).pdf](http://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO-Anti%C3%A9m%C3%A9tiques_(2009-05).pdf).
- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Utilisation de l'aprépitant (Emend^{MC}) pour la prévention des nausées et des vomissements consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie émétisante. Québec, Qc : Direction de la lutte contre le cancer, ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2008. Disponible à : [http://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO-Apr%C3%A9pitant_\(2008-07\).pdf](http://www.msss.gouv.qc.ca/inc/documents/ministere/lutte-contre-le-cancer/guides-cepo-pdf/CEPO-Apr%C3%A9pitant_(2008-07).pdf).
- Conseil consultatif de pharmacologie (CCP). Le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie et la radiothérapie. Québec, Qc : CCP; 1998.
- Constenla M. 5-HT₃ receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis. *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1683-91.
- Dando TM et Perry CM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004;64(7):777-94.
- De Jonge ME, Huitema AD, Holtkamp MJ, van Dam SM, Beijnen JH, Rodenhuis S. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56(4):370-8.
- Dennis K, Makhani L, Maranzano E, Feyer P, Zeng L, De Angelis C, et al. Timing and duration of 5-HT₃ receptor antagonist therapy for the prophylaxis of radiotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review of randomized and non-randomized studies. *J Radiat Oncol* 2013;2(3):271-84.
- Dushenkov A, Kalabalik J, Carbone A, Jungsuwadee P. Drug interactions with aprepitant or fosaprepitant: Review of literature and implications for clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23(4):296-308.
- Dvorak P. Que faire avec les formulations orales ne pouvant être coupées ou écrasées ? *Québec Pharmacie* 2008;55(3):23-30.
- Egerer G, Eisenlohr K, Gronkowski M, Burhenne J, Riedel KD, Mikus G. The NK₁ receptor antagonist aprepitant does not alter the pharmacokinetics of high-dose melphalan chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(6):903-7.
- Einhorn LH, Grunberg SM, Rapoport B, Rittenberg C, Feyer P. Antiemetic therapy for multiple-day chemotherapy and additional topics consisting of rescue antiemetics and high-dose chemotherapy with stem cell transplant: Review and consensus statement. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S1-4.
- Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD. Nabilone: An effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):64S-69S.
- European Medicines Agency (EMA). Akynzeo (netupitant / palonosetron). Product Information [site Web]. Londres, Angleterre : EMA; 2017. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akynzeo>.

- Foubert J et Vaessen G. Nausea: The neglected symptom? *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(1):21-32.
- Ganesh V, Drost L, DeAngelis C, Wan BA, Pasetka M, Chan S, et al. A pilot study with palonosetron in the prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med* 2018;7(2):211-20.
- Geling O et Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1289-94.
- Go SI, Koo DH, Kim ST, Song HN, Kim RB, Jang JS, et al. Antiemetic corticosteroid rotation from dexamethasone to methylprednisolone to prevent dexamethasone-induced hiccup in cancer patients treated with chemotherapy: A randomized, single-blind, crossover phase III trial. *Oncologist* 2017;22(11):1354-61.
- Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balser C, Rizzi G, Rossi G, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(7):1333-9.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study protocol—EASE. *J Clin Oncol* 2011a;29(11):1495-501.
- Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, Espersen BT. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—State of the art. *Support Care Cancer* 2011b;19(Suppl 1):S43-7.
- Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—An update. *Support Care Cancer* 2005;13(2):80-4.
- Hamada S, Hinotsu S, Kawai K, Yamada S, Narita S, Kamba T, et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant, and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014;22(8):2161-6.
- Hashimoto H, Yanai T, Nagashima K, Tsuda NO, Horinouchi H, Takiguchi T, et al. A double-blind randomized phase II study of 10 versus 5 mg olanzapine for emesis induced by highly emetogenic chemotherapy with cisplatin. *J Clin Oncol* 2016;34(15 Suppl):10111 [abstract].
- Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, Nagy C, Chester AB, Dean JC, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1979;300(23):1295-7.
- Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-94.
- Hesketh PJ, Bohlke K, Kris MG. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract* 2017;13(12):825-30.

- Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016a;34(4):381-6.
- Hesketh PJ, Schnadig ID, Schwartzberg LS, Modiano MR, Jordan K, Arora S, et al. Efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist rolapitant in preventing nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2016b;122(15):2418-25.
- Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: A randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340-6.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD, et al. Combined data from two phase III trials of the NK₁ antagonist aprepitant plus a 5HT₃ antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer* 2006;14(4):354-60.
- Horiot JC et Aapro M. Treatment implications for radiation-induced nausea and vomiting in specific patient groups. *Eur J Cancer* 2004;40(7):979-87.
- Hu Z, Cheng Y, Zhang H, Zhou C, Han B, Zhang Y, et al. Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Support Care Cancer* 2014;22(4):979-87.
- Ito Y, Karayama M, Inui N, Kuroishi S, Nakano H, Nakamura Y, et al. Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2014;84(3):259-64.
- Jordan K, Kinitz I, Voigt W, Behlendorf T, Wolf HH, Schmoll HJ. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer* 2009;45(7):1184-7.
- Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007;12(9):1143-50.
- Komatsu Y, Okita K, Yuki S, Furuhashi T, Fukushima H, Masuko H, et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with palonosetron. *Cancer Sci* 2015;106(7):891-5.
- Kris MG, Tonato M, Bria E, Ballatori E, Espersen B, Herrstedt J, et al. Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S25-32.
- Kris MG, Tyson LB, Gralla RJ, Clark RA, Allen JC, Reilly LK. Extrapiramidal reactions with high-dose metoclopramide. *N Engl J Med* 1983;309(7):433-4.
- Lexicomp. Lexicomp - Clinical Drug Information [site Web]. Hudson, OH : Wolters Kluwer. Disponible à : <https://online.lexi.com/lco/action/home>.

- Likun Z, Xiang J, Yi B, Xin D, Tao ZL. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011;16(2):207-16.
- Maranzano E, Feyer P, Molassiotis A, Rossi R, Clark-Snow RA, Olver I, et al. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;76(3):227-33.
- Massaro AM et Lenz KL. Aprepitant: A novel antiemetic for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Pharmacother* 2005;39(1):77-85.
- Merck. EMEND (Prescribing information). Whitehouse Station, NJ : Merck and Co.; 2017. Disponible à : https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend_iv/emend_iv_lowedta_pi.pdf.
- Mersey Care NHS Foundation Trust. Information on lorazepam for service users and their families. Liverpool, Royaume-Uni : 2017. Disponible à : <https://www.mersecare.nhs.uk/media/3360/lorazepam-2017-final.pdf>.
- Micromedex. IBM Micromedex Web Applications Access [site Web]. Greenwood Village, CO : IBM Watson Health. Disponible à : <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.
- Mizukami N, Yamauchi M, Koike K, Watanabe A, Ichihara K, Masumori N, Yamakage M. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(3):542-50.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. Version 3.2018. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2018. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/.
- Navari RM. Treatment of breakthrough and refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Biomed Res Int* 2015;2015:595894.
- Navari RM. Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(1):51-9.
- Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011;9(5):188-95.
- Navari RM, Nagy CK, Le-Rademacher J, Loprinzi CL. Olanzapine versus fosaprepitant for the prevention of concurrent chemotherapy radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Community Support Oncol* 2016a;14(4):141-7.
- Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016b;375(2):134-42.
- Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(6):1655-63.

- Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, van Dyck K, Majumdar A, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55(6):609-16.
- Olver I, Clark-Snow RA, Ballatori E, Espersen BT, Bria E, Jordan K. Guidelines for the control of nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential. *Support Care Cancer* 2011a;19(Suppl 1):S33-6.
- Olver I, Molassiotis A, Apro M, Herrstedt J, Grunberg S, Morrow G. Antiemetic research: Future directions. *Support Care Cancer* 2011b;19(Suppl 1):S49-55.
- Olver IN, Grimison P, Chatfield M, Stockler MR, Toner GC, GebSKI V, et al. Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(6):1561-8.
- Panahi Y, Saadat A, Sahebkar A, Hashemian F, Taghikhani M, Abolhasani E. Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: A pilot, randomized, open-label clinical trial. *Integr Cancer Ther* 2012;11(3):204-11.
- Patel P, Leeder JS, Piquette-Miller M, Dupuis LL. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(10):2148-62.
- Pielichowski W, Barzal J, Gawronski K, Mlot B, Oborska S, Wasko-Grabowska A, Rzepecki P. A triple-drug combination to prevent nausea and vomiting following BEAM chemotherapy before autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2011;43(8):3107-10.
- Popovic M, Warr DG, Deangelis C, Tsao M, Chan KK, Poon M, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1685-97.
- Rapoport B, Schwartzberg L, Chasen M, Powers D, Arora S, Navari R, Schnadig I. Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy. *Eur J Cancer* 2016;57:23-30.
- Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: Two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1079-89.
- Roila F, Warr D, Hesketh PJ, Gralla R, Herrstedt J, Jordan K, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25(1):289-94.
- Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Apro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v119-33.

- Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, Fatigoni S, Caserta C, Licitra L, et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: A randomized, double-blind study. *Ann Oncol* 2015;26(6):1248-53.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v232-43.
- Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2011;19(10):1533-8.
- Ruhlmann CH, Christensen TB, Dohn LH, Paludan M, Ronnengart E, Halekoh U, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): A multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):509-18.
- Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: A URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer* 2012;20(7):1479-89.
- Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, Katakami N, Katsumata N, Kawahara M, Eguchi K. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol* 2013;24(4):1067-73.
- Salvo N, Doble B, Khan L, Amirthavasari G, Dennis K, Pasetka M, et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting using 5-hydroxytryptamine-3 serotonin receptor antagonists: A systematic review of randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):408-17.
- Santé Canada. Sommaire de décision réglementaire - Akynzeo [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2017. Disponible à : <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detail.php?linkID=RDS00324>.
- Santé Canada. Zofran (ondansétron) - Restriction posologique relative à l'administration par voie intraveineuse de l'ondansétron chez les personnes âgées (>65 ans) - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2014. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39943a-fra.php>.
- Santé Canada. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant le maléate de dompéridone. Association entre le maléate de dompéridone et la survenue d'arythmies ventriculaires graves ou de mort cardiaque subite [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15857a-fra.php>.
- Santé Canada. Métoclopramide : mises en garde plus strictes sur le risque de mouvements musculaires anormaux [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2011. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13627a-fra.php>.

- Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, Freiberger A, Husing J, Gronkowski M, et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: Results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3413-20.
- Slatkin NE. Cannabinoids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Beyond prevention of acute emesis. *J Support Oncol* 2007;5(5 Suppl 3):1-9.
- Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD009464.
- Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, Rychlik K, Parthasarathy M, Fletcher-Gonzalez D, et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: Results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):49-55.e1.
- Suzuki K, Yamanaka T, Hashimoto H, Shimada Y, Arata K, Matsui R, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Ann Oncol* 2016;27(8):1601-6.
- Svanberg A et Birgegard G. Addition of aprepitant (Emend®) to standard antiemetic regimen continued for 7 days after chemotherapy for stem cell transplantation provides significant reduction of vomiting. *Oncology* 2015;89(1):31-6.
- Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, Shibata N, Yamaguchi S, Fujiwara K, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2013;109(4):859-65.
- Walko CM, Combest AJ, Spasojevic I, Yu AY, Bhushan S, Hull JH, et al. The effect of aprepitant and race on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69(5):1189-96.
- Wang XF, Feng Y, Chen Y, Gao BL, Han BH. A meta-analysis of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Sci Rep* 2014;4:4813.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2822-30.
- Weinstein C, Jordan K, Green SA, Camacho E, Khanani S, Beckford-Brathwaite E, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: Results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2016;27(1):172-8.
- Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, Shimokawa M, Ohgami T, Saito T, et al. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol* 2016;21(3):491-7.

- Yang T, Liu Q, Lu M, Ma L, Zhou Y, Cui Y. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(7):1369-79.
- Yokoe T, Hayashida T, Nagayama A, Nakashoji A, Maeda H, Seki T, et al. Effectiveness of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and network meta-analysis. *Oncologist* 2018 [Epub ahead of print].
- Zhang L, Lu S, Feng J, Dechaphunkul A, Chang J, Wang D, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol* 2018a;29(2):452-8.
- Zhang Z, Zhang Y, Chen G, Hong S, Yang Y, Fang W, et al. Olanzapine-based triple regimens versus neurokinin-1 receptor antagonist-based triple regimens in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy: A network meta-analysis. *Oncologist* 2018b;23(5):603-16.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

