

Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC)

par

Geneviève Béliveau, pharmacienne, CSSS de Rimouski-Neigette
dans le cadre de la Journée scientifique en oncologie
Le 18 septembre 2009



Objectifs

- Introduction
- Physiopathologie des No/Vo
- Types de NVIC
- Facteurs de risques associés aux NVIC
- Prévention et traitement des NVIC
- Situations particulières
- Recommandations de l'ASCO, du MASCC et du CEPO



Histoire de cas - Mme J.C.

- Femme de 45 ans : 175 cm et 65 kg
- Antécédents médicaux : HTA et anxiété
- Rx : Avalide 150/12,5 id et Xanax 0,5 mg bid PRN
- Hx de No durant 2 grossesses et mal des transports
- Pas Hx consommation chronique d'alcool
- Néoplasie du sein T₂ N₁ M₀, grade I/III, ER et PR +, HER-2neu : ?
- FEC-100 x 3 cycles suivi de Taxotère x 3 cycles
- Patiente très anxieuse de débiter la chimio



Perceptions des patients

Comparaison des perceptions sur les effets indésirables de la chimio causant le plus de détresse chez les patients

1983		1995*	
Rang	Symptômes	Rang	Symptômes
1	Vomissements	1	Nausées
2	Nausées	2	Perte de cheveux
3	Perte de cheveux	3	Vomissements

*prophylaxie avec *setron*



Incidence des NVIC

- Environ 70-80 % des patients feront l'expérience de NVIC au cours de leur traitement
- Entre 10-44 % de ces patients souffriront de vomissements d'anticipation
- Complications significatives ayant un impact négatif sur la qualité de vie du patient

Roila F, Fatigoni S. New antiemetic drugs. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 2):ii96-ii100

Navari R. Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *J Natl Compr Canc*

Netw 2007;5(1):51-59



Complications associées aux NVIC

(adapté du Conseil consultatif de pharmacologie, 1998).

Physiques / psychologiques

- Anorexie ou malnutrition pouvant entraîner une diminution du poids
- Faiblesse / léthargie pouvant entraîner une limitation dans les activités (sociales, physiques)
- Déshydratation qui peut conduire à un déséquilibre électrolytique
- Perte de moral et dépression
- Diminution de la qualité de vie (perception négative de son traitement)
- Nausées / vomissements par anticipation pouvant devenir un problème important
- Mauvaise observation des schémas thérapeutiques et limitation dans leurs effets bénéfiques
- Retard pour les cycles futurs de chimiothérapie pouvant aller jusqu'au refus

Autres problèmes (plus rares, mais plus graves)

- Pneumonie d'aspiration
- Cachexie secondaire à l'anorexie
- Perforation de l'oesophage
- Déchirures oesophagiennes (syndrome de Mallory-Weiss)
- Fractures pathologiques

Impact des NVIC sur la qualité de vie

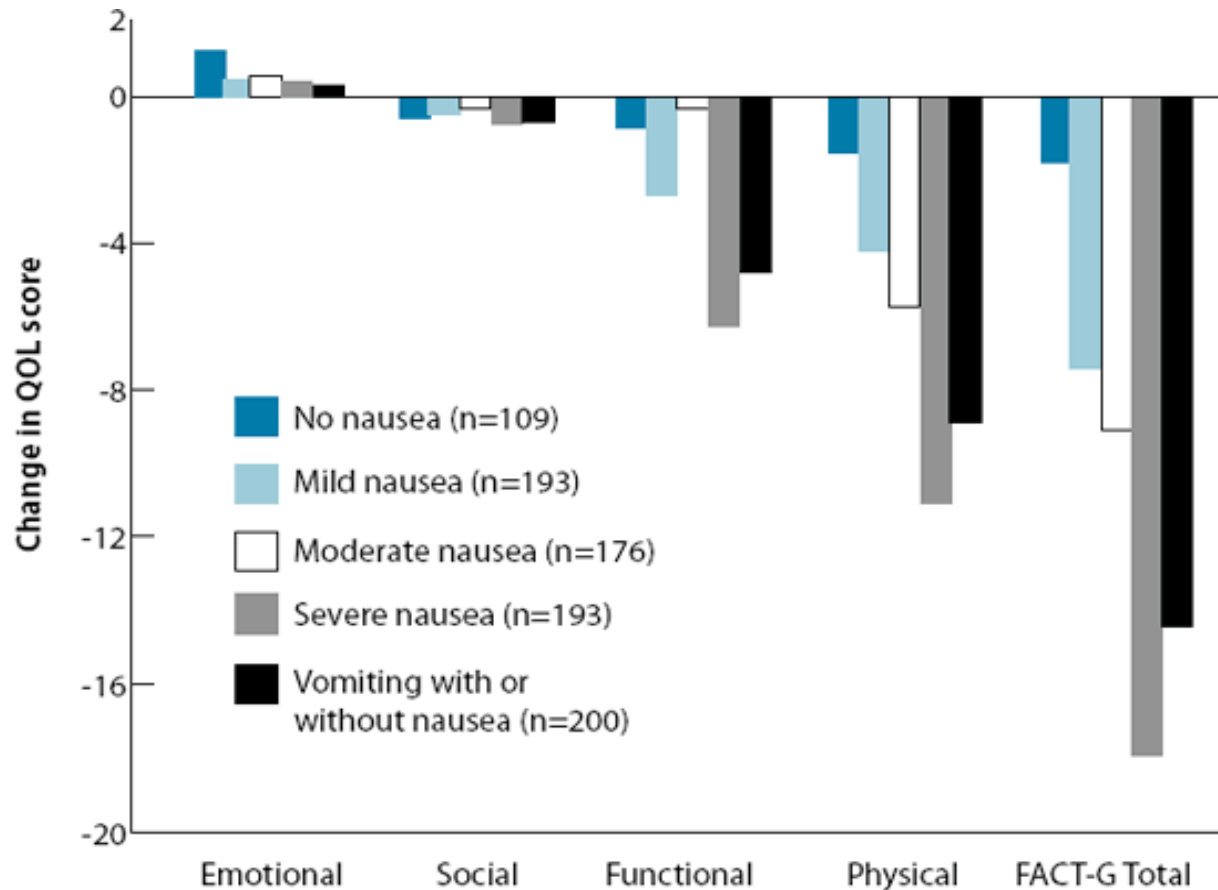


Figure 1. Impact of nausea and vomiting on quality of life. FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy: General.^[3,8]

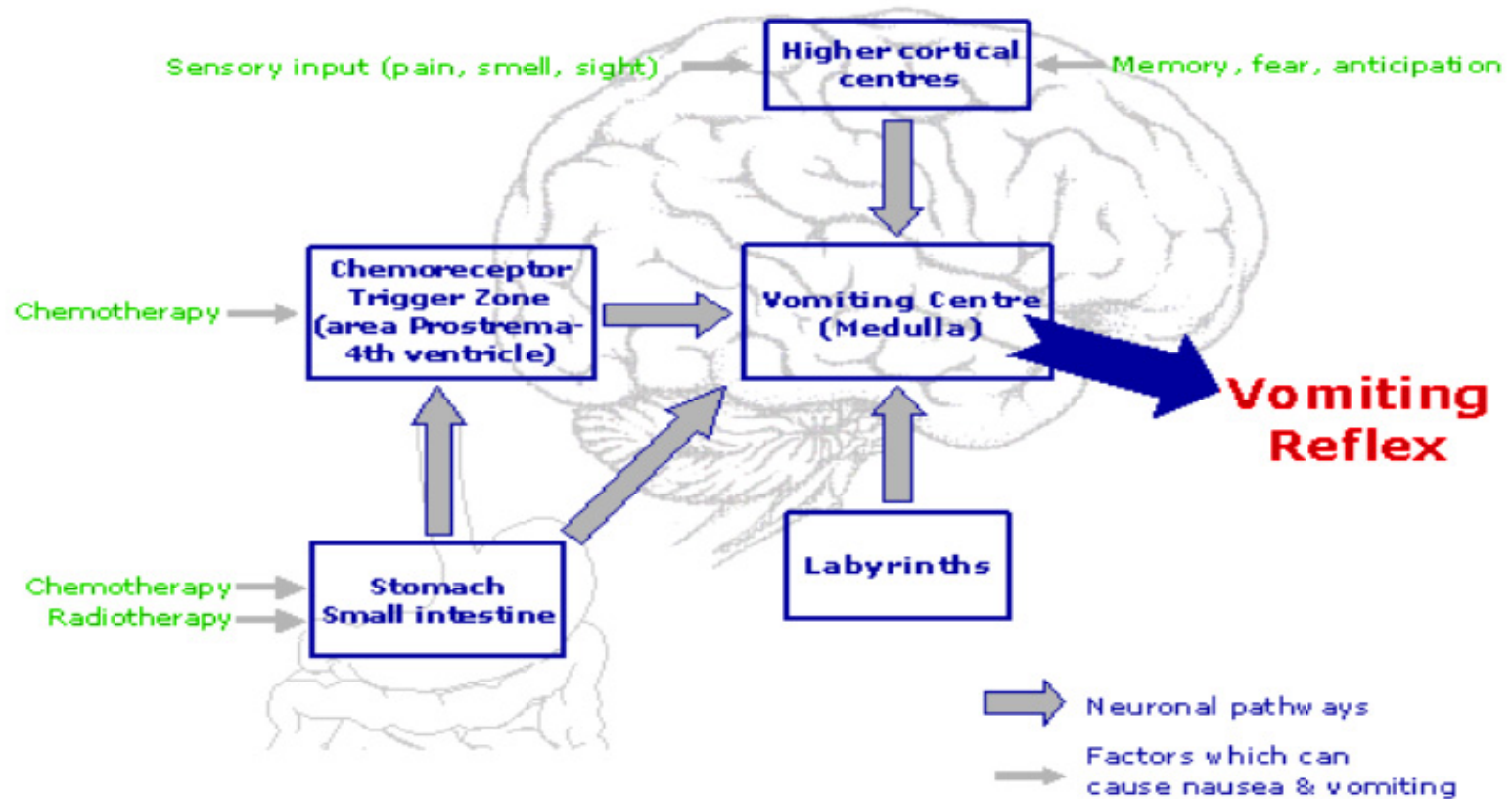
Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, Giguere JK, Colman LK, Malcolm A. Effect of nausea vs. vomiting on patients' quality of life during chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(18 suppl):8514.



Physiopathologie des No/Vo

- Phénomène complexe impliquant plusieurs mécanismes neurochimiques
- Réflexe de protection contre les substances toxiques
- Trois phases du processus émétique : les nausées, le haut-le-cœur et le vomissement
- Plusieurs neurotransmetteurs du tractus GI et du SNC sont impliqués

Physiopathologie des No/Vo





Retour cas - Mme J.C.

- Quel(s) type(s) de NVIC sont à prévoir chez Mme J.C.?



Types de NVIC

- Aigus (ou immédiats)
- Retardés (ou différés)
- D'anticipation
- Non maîtrisés (« breakthrough »)
- Réfractaires

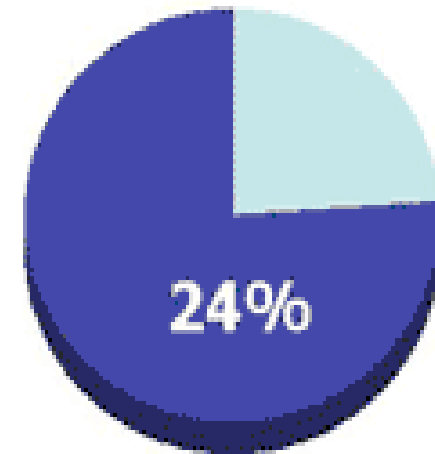
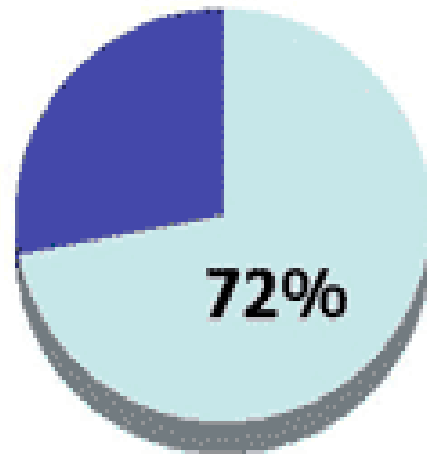


NVIC aigus

- Neurotransmetteurs : sérotonine, substance P
- Apparition : 0 à 24 heures post début chimio (paroxysme entre 4-10 h)
- Disparition : 12-24 heures après l'apparition des symptômes
- Facteurs favorisant l'apparition des NVIC aigus :
 - Dose de chimiothérapie
 - Environnement dans lequel la chimio est administrée
 - Facteurs liés au patient
- Avantages de bien contrôler les NVIC aigus :
 - ↓ NVIC retardés
 - ↓ NVIC d'anticipation
 - ↓ NVIC aigus aux cycles suivants

Symptômes initiaux sont prédicteurs des symptômes subséquents

- La plupart des patients ayant expérimenté des Vo durant le 1^{er} cycle de chimio ont eu des Vo durant les cycles suivants
- La plupart des patients n'ayant pas expérimenté de Vo durant le 1^{er} cycle de chimio n'ont pas eu de Vo durant les cycles suivants



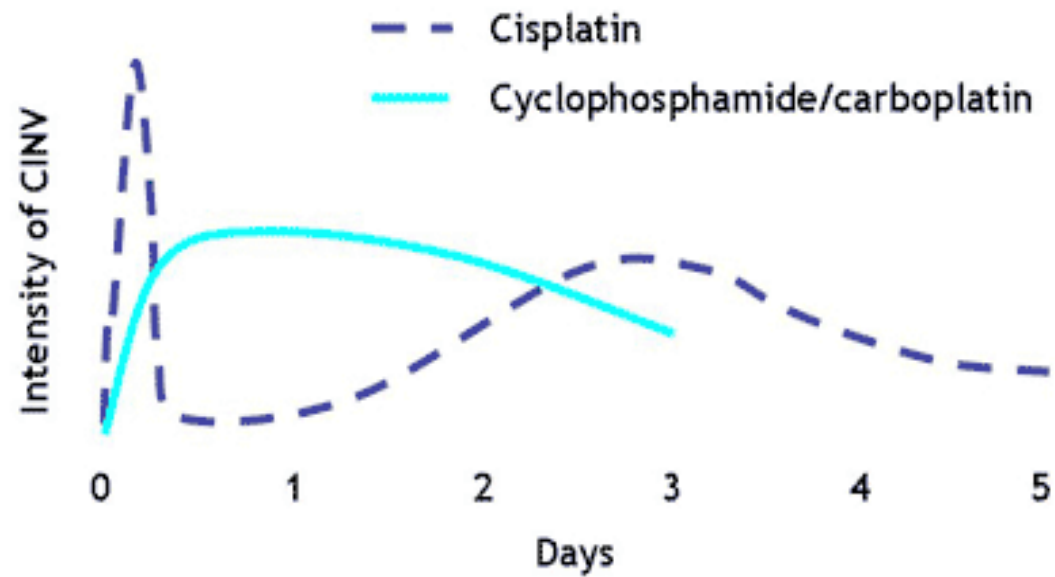
- No chemotherapy-induced vomiting
- Patients with chemotherapy-induced vomiting on subsequent chemotherapy courses



NVIC retardés

- Neurotransmetteurs : substance P
- Apparition : 24 heures et plus après l'administration de la chimio (paroxysme entre 48 à 72 h)
- Disparition : jusqu'à 7 jours
- Facteurs favorisant l'apparition des NVIC retardés :
 - Mauvaise maîtrise des No/Vo aigus
 - Agent de chimiothérapie utilisé (ex. : cisplatine)

NVIC retardés



Basé sur Martin. Oncology 1996;53(suppl 1): 26-31. Utilisé avec permission



NVIC retardés : fréquence

Nausées retardées

- 519/671 patients (77 %) ont rapporté nausées retardées
- 347 (52 %) ont rapporté No le jour de la chimio
- Variation de la fréquence des No selon l'agent de chimio utilisé :
 - Doxorubicine : 83 %
 - Cisplatine : 75 %
 - Carboplatine : 56 %

Vomissements retardés

- 194/671 patients (29 %) ont rapporté des vomissements retardés
- Variation de la fréquence des Vo selon l'agent de chimio utilisé :
 - Doxorubicine : 23 %
 - Cisplatine : 34 %
 - Carboplatine : 24 %

NVIC retardés : difficiles à traiter

	Chimio hautement émétisante	Chimio modérément émétisante
Vomissements aigus	12 %	13 %
Nausées aiguës	33 %	37 %
Vomissements retardés	50 %	28 %
Nausées retardées	60 %	52 %

Grunberg S, Vanden Burgt J, Berry S, et al. Prevention of delayed nausea and vomiting (D-CINV): carryover effect analysis of pooled data from 2 phase 3 studies of palonosetron (PALO). J Clin Oncol. 2004;22:A8051.

Aapro MS. Palonosetron as an anti-emetic and anti-nausea agent in oncology. Therapeutics Clin Risk Manage. 2007;3:1009-1020.



NVIC d'anticipation

- Cause : différents stimuli sensoriels, appréhension face au traitement et anxiété
- Facteurs favorisant l'apparition des NVIC d'anticipation :
 - Mauvaise maîtrise des No/Vo aigus ou retardés lors de traitements précédents
 - Âge < 50 ans
 - Mal des transports
 - Prise d'autres Rx émétisants
- Difficile à traiter avec les antiémétiques
- Approche comportementale (imagerie, hypnose, désensibilisation systématique, etc.)



NVIC non maîtrisés (« breakthrough »)

- Apparition : malgré une prophylaxie efficace
- Administration d'un antiémétique de secours
- Si apparition durant la prophylaxie, on doit modifier la prophylaxie
- Si apparition après la fin de la thérapie, il faut prolonger la prophylaxie



NVIC réfractaires

- Apparition : après un ou plusieurs cycles de chimiothérapie malgré une prophylaxie antiémétique adéquate ET le recours à une thérapie de secours



Retour - Mme J.C.

- Quels sont les facteurs de risque à prendre en considération dans la décision du choix des antiémétiques qui seront utilisés lors du traitement de chimiothérapie?



Facteurs de risque associés aux NVIC

- Facteurs liés au patient :
 - Traitement de chimiothérapie antérieur
 - Antécédents de dépression
 - Sexe féminin
 - Âge < 50 ans
 - Mal des transports
 - No/Vo durant la grossesse ou après une anesthésie
 - Prise concomitante de certains Rx
 - Conditions médicales associées (désordres électrolytiques et endocriniens, troubles G-I, etc.)
 - Antécédent de consommation chronique d'alcool (facteur de protection)



Facteurs liés à la chimiothérapie

- Potentiel émétisant de/des antinéoplasique(s)
- Classification à 4 niveaux :
 - Hautement émétisant : > 90 %
 - Modérément émétisant : 30-90 %
 - Faiblement émétisant : 10-30 %
 - Très faiblement émétisant : < 10 %
- Association d'agents : celui possédant le potentiel émétisant le plus élevé
- Variation du potentiel émétisant selon la dose, la voie et la vitesse d'administration et la présence de radiothérapie



Retour - Mme J.C.

- Quel est le niveau émétisant de la chimiothérapie de notre patiente?



Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées IV

Hautement émétisant (> 90 %)

- Amifostine (> 300 mg/m²)
- Amsacrine
- Carmustine (> 250 mg/m²)
- Cisplatine (≥ 50 mg/m²)*
- Cyclophosphamide ($\geq 1,5$ g/m²)*
- Dacarbazine (DTIC)
- Dactinomycine
- Méchloréthamine
- Méthotrexate (≥ 1 g/m²)
- Streptozocine



Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées IV

Modérément émétisant (30-90 %)

- Amifostine ($\leq 300 \text{ mg/m}^2$)
- Arsenic trioxide
- Azacytidine
- Busulfan ($> 4 \text{ mg/dose}$)
- Carboplatine*
- Carmustine ($\leq 250 \text{ mg/m}^2$)
- Cisplatine ($< 50 \text{ mg/m}^2$)
- Cyclophosphamide ($< 1,5 \text{ g/m}^2$)*
- Cytarabine ($\geq 1 \text{ g/m}^2$)
- Daunorubicine
- Doxorubicine*
- Épirubicine
- Idarubicine
- Ifosfamide
- Irinotécan
- Melphalan ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$)
- Méthotrexate ($\geq 250 \text{ mg/m}^2$ et $< 1 \text{ g/m}^2$)
- Oxaliplatine



Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées IV

Faiblement émétisant (10-30 %)

- Bortézomib
- Cytarabine ($\leq 1000 \text{ mg/m}^2$)
- Docétaxel
- Doxorubicine HCL liposomale
- Étoposide
- 5-Fluorouracile
- Gemcitabine
- Ibritumomab
- Méthotrexate ($\geq 50 \text{ mg/m}^2$ et $< 250 \text{ mg/m}^2$)
- Mitomycine
- Mitoxantrone
- Paclitaxel
- Pemetrexed
- Raltitrexed
- Teniposide
- Thiotepa
- Topotécan
- Tositimomab
- Trastuzumab



Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées IV

Très faiblement émétisant (< 10 %)

- Alemtuzumab
- Bevacizumab
- Bléomycine
- Busulfan (<4 mg/dose)
- Cetuximab
- Cladribine (2CDA)
- Fludarabine
- Gemtuzumab ozogamicin
- Interféron alpha
- Interleukine-2
- L-asparaginase
- Méthotrexate (< 50 mg/m²)
- Panitumumab
- Rituximab
- Temsirolimus
- Vinblastine
- Vincristine
- Vinorelbine



Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées PO

Hautement émétisant (> 90 %)

- Procarbazine

Modérément émétisant (30-90 %)

- Cyclophosphamide
- Étoposide
- Imatinib
- Lomustine
- Témzolomide

Faiblement émétisant (10-30 %)

- Capécitabine
- Vorinostat



Risque émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées PO

Très faiblement émétisant (< 10 %)

- Chlorambucil
- Dasatinib
- Erlotinib
- Gefitinib
- Hydroxyurée
- Lapatinib
- Lenalidomide
- Melphalan
- Mercaptopurine
- Méthotrexate
- Sorafenib
- Sunitinib
- Thalidomide
- Thioguanine
- Vinorelbine



Retour - Mme J.C.

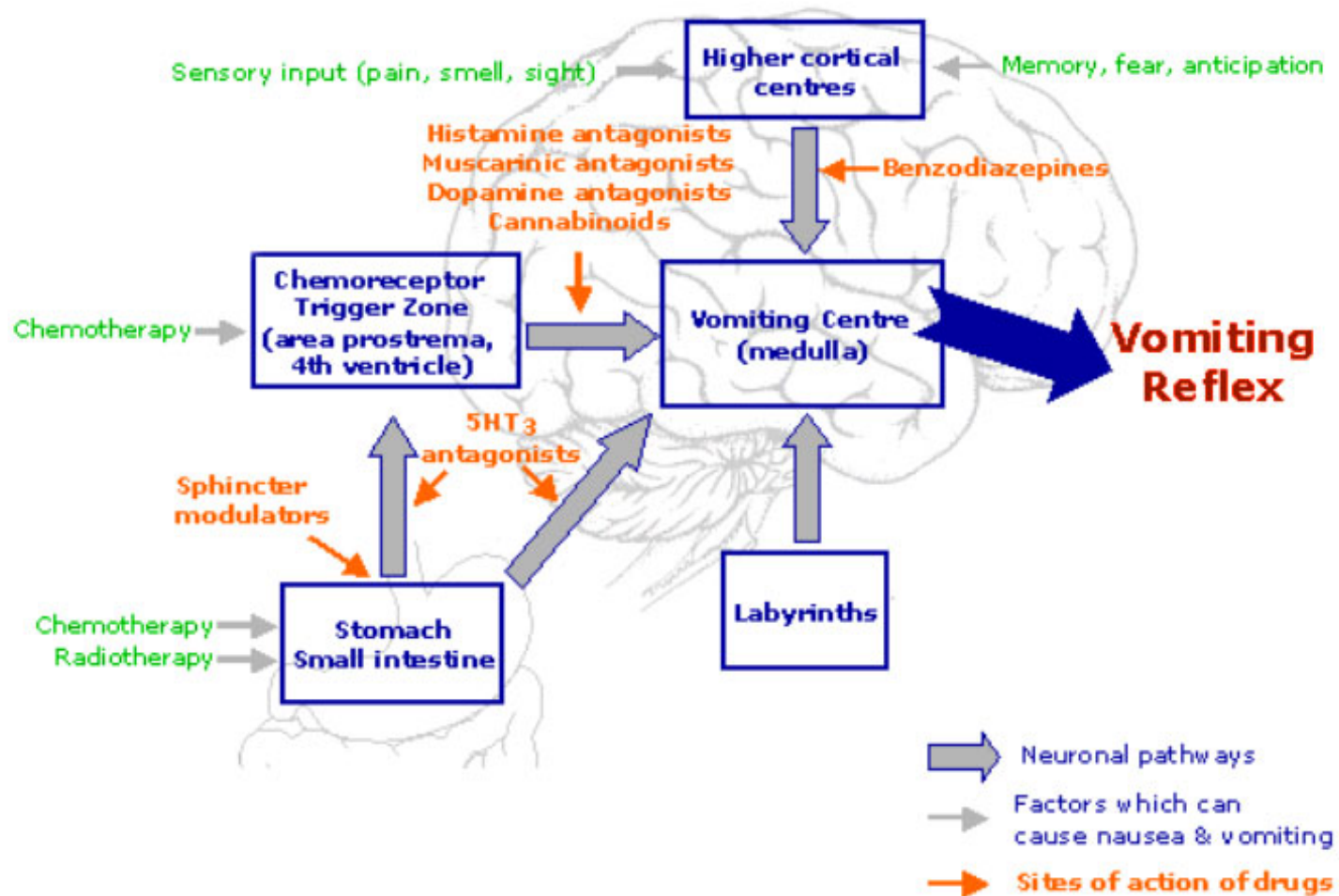
- Quel(s) antiémétique(s) proposez-vous au médecin d'utiliser en prophylaxie?
- Quel(s) antiémétique(s) de secours proposez-vous au médecin d'utiliser en prophylaxie?



Prévention et traitement des NVIC

- Initier thérapie antiémétique AVANT la chimiothérapie
- Poursuivre la thérapie antiémétique selon la durée estimée de l'activité émétique de la chimiothérapie
- Voies d'administrations (PO, IV, IM, IR) sont équivalentes
- Plusieurs classes pharmacologiques actuellement disponibles

Classe pharmacologique des antiémétiques et leur site d'action





Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine

- Classe révolutionnaire dans les années 90
- Réduction de l'apparition et de l'intensité des No/Vo
- Blocage de la zone chimioréceptrice réflexogène et d'autres structures du SNC par la sérotonine
- Affinité différente pour les récepteurs 5-HT₃
- Efficacité clinique similaire
- Profil de toxicité similaire



Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine

- Indication officielle : prévention des No/Vo associés à la chimiothérapie émétogène
- Dans les faits : prophylaxie antiémétique standard pour les chimiothérapies hautement émétisantes et modérément émétisantes
- Rx exception à la RAMQ : lors de la 1^{re} journée d'un traitement de chimiothérapie modérément ou hautement émétisante

ET

- Lors de chimiothérapie, pour les personnes chez qui la thérapie antiémétique conventionnelle est inefficace, contre-indiquée ou mal tolérée
- Utilité pas démontrée pour les No/Vo retardés

Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine

Doses recommandées :

	Voie IV (avant la chimio)	Voie orale (dose quotidienne)
Granisetron	1 mg ou 0.01 mg/kg	2 mg
Ondansetron	8-12 mg ou 0.15 mg/kg (maximum de 32 mg)	16-24 mg
Dolasetron	100 mg ou 1.8 mg/kg	100 mg

- Effets indésirables : céphalées, constipation ou diarrhée, fatigue, ↑ transitoire des AST/ALT, prolongation du QT
- Synergie d'action avec les corticostéroïdes



Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine de 2^e génération

- Palonosetron
- Propriétés pharmacocinétiques différentes :
- Affinité supérieure
- T_{1/2} = 40 heures
- Efficacité clinique
- Indication FDA : prévention des NVIC aigus lors d'administration avec une chimiothérapie hautement et modérément émétisante
- Prévention des NVIC retardés lors d'administration avec une chimiothérapie modérément émétisante



Corticostéroïdes

- Rôle majeur dans la prévention des NVIC aigus et retardés
- Méc. d'action pas complètement élucidé mais pourraient limiter l'inflammation et la réduction des prostaglandines au niveau du SNC
- Efficace comme agent simple en prophylaxie pour la chimiothérapie ayant un potentiel émétisant faible
- Efficace en combinaison avec les antagonistes des récepteurs 5-HT₃

Corticostéroïdes

- Doses recommandées pour les corticostéroïdes

	Voie IV ou PO (avant la chimiothérapie)	Voie PO (dose quotidienne)
Dexaméthasone	8-20 mg	8-16 mg
Méthylprednisolone	40-125 mg	Non utilisé

- Doses optimales non connues pour la prévention des NVIC retardés
- Divergences dans les différentes lignes directrices (schéma posologique et durée)



Corticostéroïdes

- Exemples de régimes post-chimio pour les NVIC retardés :
 - 8 mg po die Jours 1 à 4
 - 4 mg po die Jours 2 à 5
 - 12 mg po die Jours 1 à 4
- Effets indésirables : euphorie, anxiété, insomnie, ↑ de l'appétit et de l'hyperglycémie



Antagonistes des récepteurs NK₁

- Aprépitant et fosaprépitant
 - Substance P est un des neurotransmetteurs impliqués dans les NVIC retardés. Elle agit par stimulation des récepteurs NK₁. Ces récepteurs sont présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus G-I et au SNC. Antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs NK₁
 - Indication au Canada : prévention des No/Vo immédiats et différés consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante
- et
- Prévention des No/Vo chez les femmes consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante au moyen du cyclophosphamide et d'une anthracycline



Antagonistes des récepteurs NK₁

- Prévention des NVIC aigus et retardés en combinaison avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone lors de chimio hautement émétisante
- Efficacité et indication pour le contrôle des NVIC lors de chimio modérément émétisante comportant une anthracycline et de la cyclophosphamide
- Efficacité avec le melphalan à haute dose



Antagonistes des récepteurs NK₁

- Posologie aprépitant :
 - 125 mg po Jour 1 suivi de 80 mg po Jours 2 et 3
- Biodisponibilité pas affectée par nourriture
- Pic sérique = 4 heures post-dose
- Liaison aux protéines plasmatiques à 95 %
- Traverse la barrière hémato-encéphalique et le placenta
- Métabolisme principal au foie
- Pas d'ajustement lors d'IH légère à modérée; prudence lors d'IH sévère car peu de données disponibles
- Pas d'ajustement en IR



Antagonistes des récepteurs NK₁

- Métabolisme par :
 - CYP450 3A4 (principalement)
 - Substrat, inhibiteur modéré et inducteur
 - CYP450 2C19 (moindre degré)
 - Inducteur
 - CYP450 1A2
- Interaction avec la chimiothérapie
Prudence : étoposide, vinorelbine, docétaxel et paclitaxel (↑ possible des toxicités de la chimio)

Interactions médicamenteuses significatives avec l'aprépitant

Médicament	Effet	Recommandation
Corticostéroïdes	MET po : ↑ AUC x 2,5 MET IV : ↑ AUC x 1,3 DEX : ↑ AUC et t _{1/2}	↓ Dose po de 50 % ↓ Dose iv de 25 % ↓ Dose po de 50 % et considérer ↓ dose iv
Ketoconazole	APR : ↑ AUC x 5 ↑ t _{1/2} x 3	Précaution (effets similaires possibles avec autres azoles)
Contraceptifs oraux	↓ AUC de 40 % c.o	Méthode alternative
Paroxétine	↓ AUC de 25 % des 2 Rx	Surveiller efficacité
Phénytoïne	Induction possible des 2 Rx	Surveiller Cp phénytoïne et efficacité APR
Rifampin	APR : ↓ AUC x 11 et t _{1/2} x 3	Éviter
Millepertuis	APR : possibilité ↓ Cp	Éviter
Tolbutamide	↓ Cp TOL	Surveiller efficacité TOL
Warfarine	↓ cliniquement sign. RIN	Surveiller RIN étroitement surtout 7-10 jrs post-APR
Midazolam po	MID : ↑ AUC x 2,3 jr 1 et x 3,3 jr ,5	↓ Dose po de 50 % (à considérer avec alprazolam)



Antagonistes des récepteurs NK₁

- Fosaprépitant :
- Pro-drogue de l'aprépitant
- Dose :
- 115 mg IV dans 100 mL en 15 min puis ensuite aprépitant 80 mg po jour 2 et jour 3
- Données internes : analyse de bioéquivalence aprépitant 80 mg = fosaprépitant 50 mg
- Pharmacocinétique, effets indésirables et interactions idem aprépitant



Antagonistes des récepteurs NK₁

- Pas de recommandations concernant l'ajustement des doses de corticostéroïde faisant partie intégrante d'un régime de chimiothérapie (ex. : CHOP)
- Effets indésirables : fatigue, anorexie, pyrosis, constipation, diarrhée, hoquet



Antidopaminergiques

- Benzamides : metoclopramide
- Antagonisme des récepteurs dopaminergiques centraux; stimulation de la motilité G-I; antagoniste récepteurs 5-HT₃ (à plus haute dose) (efficacité moindre que les *setrons*)
- Faible dose : prévention des NVIC aigus lors de chimio faiblement émétisante
- Haute dose : NVIC aigus en plus de la thérapie conventionnelle ou si NVIC réfractaires



Antidopaminergiques

- Doses :
 - 10-40 mg po q 4-6 heures
 - 1-2 mg/kg IV q 3-4 heures
- Ajuster si IR
- Effets indésirables : sédation légère, diarrhée, œdème, hypertension, REP



Antidopaminergiques

- Phénothiazines : prochlorperazine
- Bloqueur des récepteurs dopaminergiques centraux. Activité anticholinergique
- Efficace seulement contre les NVIC aigus lors de chimio faiblement émétisante et NVIC non maîtrisés
- Forme orale, parentérale et rectale
- Dose :
 - 10 mg q 4-6 heures
- Effets indésirables : REP, hypotension, sédation



Antidopaminergiques

- Butyrophénones et analogues : haloperidol et domperidone
- Similaire aux phénothiazines. Bloqueurs dopaminergiques a/n zone réflexogène (haloperidol) et a/n périphérique (domperidone)
- Haloperidol :
- Efficacité comparable aux phénothiazines
- Utilisation :
 - NVIC réfractaires à thérapie conventionnelle (à petite dose)
 - Échec au prochlorperazine ou métoclopramide
- Association pas recommandée



Antidopaminergiques

- Dose :
 - 1 à 2 mg po q 4-6 heures
- Effets indésirables : sédation, réactions dystoniques aiguës, akathisie, hypotension orthostatique
- Domperidone :
- Alternative au metoclopramide
- Privilégier administration régulière
- Dose :
 - 10 mg po qid
- Effets indésirables : peu REP



Benzodiazépines

- Lorazepam, alprazolam et midazolam
- Action a/n cortex cérébral
- Faible activité antiémétique
- ↓ appréhension face au traitement
- Utilisation : ajout aux différents protocoles antiémétiques lors de NVIC réfractaires et pour No/Vo d'anticipation
- ↓ réactions d'agitation et d'akathisie chez patients recevant antidopaminergiques



Benzodiazépines

- Dose de lorazepam :
 - 0,5 à 2 mg po ou sl avant la chimio
- Effets indésirables : amnésie, sédation, hypotension, désordres de perception, incontinence urinaire, désinhibition et incoordinations motrices
- Autres BZD :
- Alprazolam 0,5 mg HS pré-chimio; 15 min pré-chimio et bid x 5 jours post-chimio
- Midazolam 0,04 mg/kg perf. cont. X 4 heures durant le traitement de chimio



Cannabinoïdes

- Dronabinol et nabilone
- Activité a/n récepteurs des opiacés a/n central et périphérique
- Pouvoir antiémétique équivalent ou supérieur à la prochlorperazine
- Efficacité plus grande chez les jeunes patients ou chez ceux ayant déjà consommé de la marijuana
- Utilisation : NVIC réfractaires



Cannabinoïdes

- Doses :

	Doses po
Dronabinol	5-10 mg q 2-4 h post-chimio x 4-6 doses
Nabilone	1-2 mg à débiter 1-3 heures pré-chimio et poursuivre bid ad 48 heures post-chimio

- Effets indésirables : ataxie, dysphorie, hallucinations, sédation, désorientation dans le temps, ↑ de l'appétit, HTO
- Tolérance se développe en quelques jours ou quelques semaines



Antihistaminiques

- Diphenhydramine et dimenhydrinate
- Faible pouvoir antiémétique
- Diphenhydramine :
- Prévention des REP lors de l'utilisation de hautes doses de metoclopramide
- Disponible sous forme orale et parentérale
- Dimenhydrinate :
- Traitement des No/Vo de toutes origines
- Pas dans les lignes directrices actuelles



Olanzapine

- Pas approuvé pour le traitement des No/Vo
- Possède des propriétés antiémétiques par blocage des récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénergiques, histaminiques et muscariniques
- Utilisation : NVIC réfractaires
- Doses :
 - 5 mg die x 2 jours pré-chimio suivi de 10 mg le jour de la chimio puis 10 mg die du jour 2 au jour 4
- Effets indésirables : sédation, gain de poids, association avec le début de diabète

Recommandations MASCC et de l'ASCO

		Potentiel émétisant							
		Hautement		Modérément		Faiblement		Très faiblement	
		NVIC aigus	NVIC retardés	NVIC aigus	NVIC retardés	NVIC aigus	NVIC retardés	NVIC aigus	NVIC retardés
MASCC		Sétron + DEX + aprépitant	DEX + aprépitant	Anthracyclines avec cyclophosphamide		DEX	prophylaxie non recommandée de routine	prophylaxie non recommandée de routine	prophylaxie non recommandée de routine
				Sétron + DEX + aprépitant	Aprépitant ou DEX				
				Autres types de chimiothérapie					
				Sétron + DEX	DEX de préférence, sétron comme alternative si contre- indication				
ASCO		Sétron + DEX + aprépitant	DEX + aprépitant	Anthracyclines avec cyclophosphamide		DEX	prophylaxie non recommandée de routine	prophylaxie non recommandée de routine	prophylaxie non recommandée de routine
				Sétron + DEX + aprépitant	Aprépitant				
				Autres types de chimiothérapie					
				Sétron + DEX	DEX ou sétron				

DEX : dexaméthasone.

Recommandations du CEPO

Potentiel émétisant	Médicament	NVIC aigus (dose totale quotidienne)	NVIC retardés (dose)	Commentaires
Hautement (> 90 %) avec cisplatine	Aprépitant Agonistes 5-HT3 Dexaméthasone	125 mg po jour 1 Ondansetron 16-24 mg po ou 8 mg IV Ou Granisetron 2 mg po ou 1 mg IV Ou Dolasetron 100 mg po ou IV 12 mg po	80 mg po jours 2 et 3 8 mg po die jours 2 à 4	Donner au patient des antiémétiques à utiliser au besoin pour le domicile après le traitement de chimiothérapie
Hautement (> 90 %) sans cisplatine	Agonistes 5-HT3 Dexaméthasone	Ondansetron 16-24 mg po ou 8 mg IV Ou Granisetron 2 mg po ou 1 mg IV Ou Dolasetron 100 mg po ou IV 20 mg po ou IV	 8 mg po bid jours 2 à 4	Donner au patient des antiémétiques à utiliser au besoin pour le domicile après le traitement de chimiothérapie

Recommandations du CEPO

Potentiel émétisant	Médicament	NVIC aigus (dose totale quotidienne)	NVIC retardés (dose)	Commentaires
Modérément avec potentiel de NVIC retardés (30-90 %)	Agonistes 5-HT3 Dexaméthasone	Ondansetron 16 mg po ou 8 mg IV Ou Granisetron 2 mg po ou 1 mg IV Ou Dolasetron 100 mg po ou IV 8 mg po ou 10 mg IV	8 mg po die jours 2 et 3	Alternative : setron si contre-indication à la DEX Donner au patient des antiémétiques à utiliser au besoin pour le domicile après le traitement de chimiothérapie
Modérément (30-90 %)	Agonistes 5-HT3 Dexaméthasone	Ondansetron 16 mg po ou 8 mg IV Ou Granisetron 2 mg po ou 1 mg IV Ou Dolasetron 100 mg po ou IV 8 mg po ou 10 mg IV		Donner au patient des antiémétiques à utiliser au besoin pour le domicile après le traitement de chimiothérapie

Recommandations du CEPO

Potentiel émétisant	Médicament	NVIC aigus (dose totale quotidienne)	NVIC retardés (dose)	Commentaires
Faiblement (10-30 %)	Dexaméthasone Ou Prochlorperazine Ou Métoclopramide	8 mg po ou 10 mg IV 10 mg po ou IV 10-20 mg po ou IV		
Très faiblement (< 10 %)				Aucune prophylaxie n'est recommandée d'emblée



Situations particulières

Chimiothérapie à haute dose

- *Setron* et DEX en prophylaxie selon le potentiel émétisant le plus élevé des Rx administrés
- Peu de données sont disponibles avec l'aprépitant (exception : melphalan haute dose)
- Attention aux interactions



Situations particulières

Chimiothérapie sur plusieurs jours

- Traitement à base d'un *setron* et de DEX
- Évaluer le choix des antiémétiques selon le potentiel émétisant du régime de chimio à tous les jours, chaque jour de traitement étant considéré comme un jour 1 de traitement
- Évaluer le nombre de journées à risque de NVIC retardés au dernier jour de traitement
- Aucune donnée avec aprépitant, mais étude de phase II avec aprépitant jours 4 et 5 sécuritaire mais impact clinique non connu
- CEPO : aprépitant pas recommandé



Situations particulières

NVIC non maîtrisés ou réfractaires

- Aucun consensus actuellement
- Éliminer les autres causes potentielles de No/Vo
- Fidélité / observance au traitement?
- Approche par pallier (niveau émetisant supérieur pour NVIC aigus et/ou retardés)
- Si début NVIC après la fin de la thérapie antiémétique, il faut la prolonger
- Aucun traitement supérieur dans NVIC réfractaires
- Rx d'une autre classe
- Prise régulière vs prise PRN
- Réévaluation de la prophylaxie pour le cycle subséquent de chimio



Situations particulières

Chimiothérapie et thérapie ciblée orale

- Souvent administrés sur plusieurs jours, donc notion de NVIC aigus et retardés se s'applique pas toujours
- Régime antiémétique diffère des agents iv de même potentiel émétisant
- Aucune ligne directrice
- CEPO : prophylaxie selon potentiel émétisant de l'agent de considérer chaque jour comme un jour 1
- CEPO : thérapie ciblée : utilisation de la prochlorperazine ou du metoclopramide comme antiémétique de secours est recommandée



Retour cas - Mme J.C.

- Prescription antiémétique :
 - 30 minutes pré-chimio :
 - Ativan 1 mg sl
 - Kytril 2 mg IV en 30 minutes +
 - Decadron 20 mg IV en 30 minutes
- Post-chimio :
 - Decadron 4 mg po id x 4 jours à débiter le jour 2
 - Stemetil 10 mg po/IR q 4-6 h PRN



Retour cas - Mme J.C.

- Au Jour 7 :
- No et Vo Jours 1 et 2
- Dit avoir bouche croche suite à la prise de Stemetil
- No du Jour 1 au Jour 7
- S'alimente peu car No persistent
- Proposition : Graval PRN



Retour cas - Mme J.C.

- Cycle 2 :
- Ajout de Kytril 1 mg po au Jour 2 et Jour 3
- Gravol 50 mg po/ir q 4-6 h régulier x 48 heures post-chimio
- Appel au Jour 5 :
- No et Vo du Jour 1 au Jour 3 malgré Kytril et Gravol et patiente encore nauséuse
- Soulagement partiel avec Gravol



Retour cas - Mme J.C.

- Au Cycle 3 :
- Zyprexa 5 mg po id x 5 jours à débiter la veille du traitement
- Ajout Emend 125 mg po Jour 1 et 80 mg po Jours 2 et 3
- Cesse Xanax
- Dose idem de Decadron pré et post-chimio



Conclusion

- NVIC effet indésirable très redouté par les patients
- Conséquences non négligeables sur la qualité de vie des patients
- Évaluer chaque patient individuellement
- Évaluer le potentiel émétisant du régime de chimio
- Bien éduquer et questionner les patients et développer des outils (détection précoce)
- Recherche et nouvelles molécules



QUESTIONS ?
