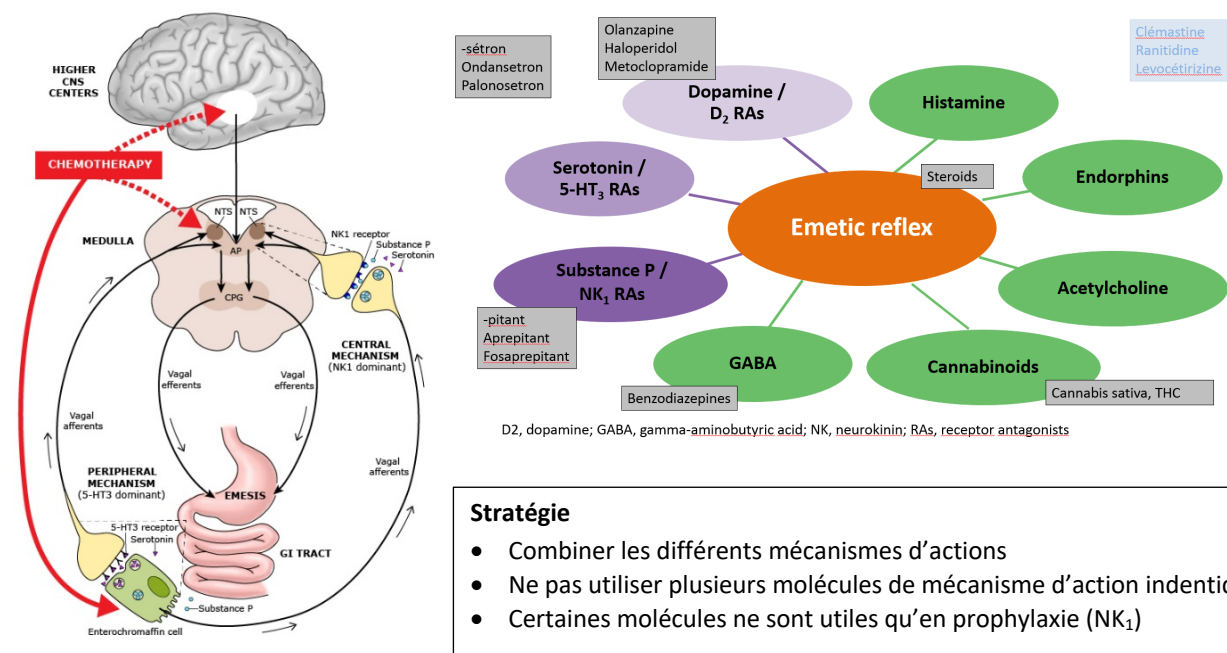


NAUSÉES ET VOMISSEMENTS DUS À DES ANTICANCÉREUX : PHYSIOPATHOLOGIE, PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

PHYSIOPATHOLOGIE DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LES ANTICANCÉREUX



NVIC*	Définitions
Anticipatoire	Survient avant l’administration du traitement
Aigus, immédiat	survient <24h (paroxysme 4-10h)
Retardé, différé	24h – 5 jours (non médié par la sérotonine)
Non-maîtrisé (breakthrough)	Survient malgré une prophylaxie efficace, nécessite l’administration d’un traitement de secours. Si survient durant la prophylaxie, intensifier celle-ci lors du prochain traitement. Si survient lorsque l’on stoppe la prophylaxie, prolonger la prophylaxie
Réfractaire	Survient après un ou plusieurs cycles de chimiothérapie malgré une prophylaxie antiémétique adéquate + le recours à un traitement de secours

*Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Le niveau émettant de la molécule doit constituer le point de départ de la réflexion. Il convient de considérer que le pouvoir émettant est modulé par :

- L’augmentation de la dose (émèse ↑)
- Le temps de perfusion (perfusion sur 24h émèse ↑ ou ↓)
- L’addition des molécules : les combinaisons type anthracyclines + cyclophosphamide sont hautement émétisantes
- Les protocoles multi-jours (plusieurs jours de traitements successifs) émèse ↑
- Les facteurs PK/PD individuels : clairance rénale, hépatique
- Les facteurs de risques individuels : nausées anticipatoires, NVIC lors du traitement précédent, ♀, nausées dans les transports, Traditional, complementary and alternative medicines (TCAM), manque de sommeil

CAVE Diagnostics différentiels

Médicament : opioïdes, anti-infectieux, anesthésiants, ethanol contenu dans l’anticancéreux (ex. carmustine) / **GI** : constipation, gastroparésie, obstruction tractus (partielle ou complète) / **Neuro** : douleur, dysfonction vestibulaire, élévation de la pression intracrânienne / **Métabo** : hypercalcémie, hyperglycémie, hypoadrénalisme, hyponatrémie, urémie / **Psy** : anxiété, nausée anticipatoire

Rédaction :	Validation :	Création :	Modification :
Fleury M	Beck-Popovic M, Renella R, Diezi M	21.04.2019	21.10.2019

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

CLASSIFICATION DES ANTICANCÉREUX EN FONCTION DU RISQUE ÉMÉTOGÈNE

CLASSEMENT PAR MOLÉCULE ET PROTOCOLES

Le symbole * dénote l'existence de données spécifiques au contexte pédiatrique

Haut niveau de risque émétique (> 90% de vomissements sans prophylaxie adéquate)

Monothérapie

Altretamine	*Cyclophosphamide iv ≥ 1.2 g/m ² /dose	Melphalan iv
Asparaginase (Erwinia) iv $\geq 20'000$ UI/m ² /dose	*Cytarabine iv 3 g/m ² /jour	*Methotrexate iv ≥ 12 g/m ²
Busulfan iv 0.8mg/kg/dose	Dacarbazine iv et po	Procarbazine po
*Busulfan po 1mg/kg/dose	*Dactinomycine iv ≥ 1.35 mg/m ² /dose	Streptozocine iv
*Carboplatine iv ≥ 175 mg/m ² /dose	*Doxorubicine iv ≥ 30 mg/m ² /dose	*Thiotepa iv ≥ 300 mg/m ²
Carmustine iv > 250 mg/m ²	Idarubicine po ≥ 30 mg/m ² /dose	
*Cisplatine iv ≥ 12 mg/m ² /dose	Mechlorethamine iv	

Combinaison

Cyclophosphamide + anthracycline	*Cytarabine 150-200 mg/m ² + daunorubicin	Dactinomycin 900 μ g/m ² /dose + ifosfamide 3 g/m ² /dose
*Cyclophosphamide ≥ 400 mg/m ² /dose + doxorubicine ≥ 40 mg/m ² /dose	*Cytarabine 300 mg/m ² + etoposide	*Doxorubicin + ifosfamide
*Cyclophosphamide + epirubicine	Cytarabine ≥ 90 mg/m ² /dose + methotrexate ≥ 150 mg/m ² /dose	Doxorubicin + methotrexate 5 g/m ²
Cyclophosphamide ≥ 600 mg/m ² /dose + dactinomycine ≥ 1 mg/m ² /dose	*Cytarabine + teniposide	*Etoposide ≥ 60 mg/m ² /dose + ifosfamide ≥ 1.2 g/m ² /dose
*Cyclophosphamide + etoposide	Dacarbazine ≥ 250 mg/m ² /dose + doxorubicine ≥ 60 mg/m ² /dose	Etoposide ≥ 250 mg/m ² /dose + thiotepa ≥ 300 mg/m ² /dose

Niveau modéré de risque émétique (30-90% de vomissements sans prophylaxie adéquate)

Monothérapie

Aldesleukin iv > 12 - 15 million UI/m ²	Dactinomycine iv 10 μ g/kg/dose	Irinotecan iv
Amifostine iv > 300 mg/m ²	Doxorubicine iv 25 mg/m ² /dose	Ixabepilone iv 3–10 mg/m ² /dose
Arsenic trioxide iv	Epirubicine iv	Lomustine iv
Azacitidine iv	Etoposide po	Methotrexate iv 5 g/m ² /dose
Bendamustine iv	Gemtuzumab iv 3–9 mg/m ² /dose	Oxaliplatine iv > 75 mg/m ²
*Carmustine iv ≤ 250 mg/m ²	Imatinib po >260 mg/m ² /jour	Temozolomide po
*Clofarabine iv	Ifosfamide iv	Topotecan po 0.4 – 2.3 mg/m ² /jour
*Cyclophosphamide iv <1 g/m ² /dose	Interferon alpha iv 15–30 million UI/m ² /jour	Vinorelbine po
Cytarabine iv 75 mg/m ² /dose	*Intrathécale (methotrexate, hydrocortisone & cytarabine)	
*Daunorubicine iv	Intrathécale (methotrexate)	

Combinaison

Cytarabine 100 mg/m ² /dose + daunorubicine 45 mg/m ² /dose + Etoposide 100 mg/m ² /dose + prednisolone + thioguanine 80mg/m ² /dose	Cytarabine 60 - 90 mg/m ² /dose + methotrexate 120 mg/m ² /dose	Doxorubicine liposomale 20–50 mg/m ² /dose + topotecan po 0.6mg/m ² /jour
--	---	---

Bas niveau de risque émétique (10-<30% de vomissements sans prophylaxie adéquate)

Monothérapie

Amifostine iv ≤ 300 mg/m ²	Gefitinib po 150 – 500 mg/m ² /jour	Nilotinib po
Amsacrine iv	Imatinib po 260 mg/m ² /jour	Paclitaxel iv
Bexarotene iv	Fludarabine po	Paclitaxel-albumine
Capecitabine po	5-Fluorouracil iv	Pemetrexed iv
Cytarabine iv ≤ 200 mg/m ²	Gemcitabine iv	Procarbazine po 50 – 100 mg/m ² /jour
Dasatinib po 60-120 mg/m ² /dose	Ixabepilone iv	Ruxolitinib po 15 – 21 mg/m ² /dose
*Cyclophosphamide iv <500 mg/m ² /dose	Mafosfamide IT 1 – 6.5 mg/dose	Selumetinib po 20 – 30 mg/m ² /dose
Cyclophosphamide po 2-3 mg/kg/dose	Melphalan po 0.2 mg/kg/dose	Sorafenib po 150 – 325 mg/m ² /dose
Docetaxel iv	Mercaptopurine po ≤ 4.2 mg/kg/dose	Temozolomide po 200 mg/m ² /dose
Doxorubicine (liposomale) iv	Methotrexate iv ≤ 38 – 83 mg/m ² /dose	Teniposide iv
Etoposide iv	Mitomycine iv	Thiotepa iv < 300 mg/m ²
Erlotinib po 30 – 150 mg/m ² /jour	Mitoxantrone iv ≤ 33 mg/m ² /dose	Vorinostat po
Everolimus po 0.9 – 9 mg/m ² /jour		

Combinaison

Cytarabine iv 60 mg/m ² /dose + Methotrexate iv 90 mg/m ² /dose

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

Niveau de risque minimal (<10% de vomissements sans prophylaxie adéquate)

Monothérapie		
Alemtuzumab iv	Fludarabine iv	Sunitinib po
Alpha interferon iv	Gemtuzumab ozogamicin iv	Temsirolimus po
Asparaginase (E. coli) IM ≤6000 UI m ² /dose	Hydroxyurea po	Thalidomide po
Asparaginase (Erwinia) IM ≤25000 UI m ² /dose	Lapatinib po	Thioguanine po
Bevacizumab iv	Lenalidomide po	Trastuzumab iv
Bleomycine iv	Methotrexate po ≤ 10 mg/m ² /dose	Valrubicine iv
Bortezomib	Nelarabine iv	Vinblastine iv
Cetuximab iv	Panitumumab iv	Vincristine iv ≤ 1.5 mg/m ² /dose
Chlorambucil po ≤ 0.2 mg/m ² /jour	Pentostatin iv	Vindesine iv
Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine)	Pracinostat po 25 - 45 mg/m ² /dose	Vinorelbine iv
Decitabine iv	Rituximab iv	
Denileukin diftitox iv		
Dexrazoxane iv		
Doxorubicine (liposomale) iv ≤ 50 mg/m ² /dose		
Combinaison		
Cisplatine intra-artériel ≤ 60 mg/m ² /dose + doxorubicine intra-artériel ≤ 30 mg/m ² /dose	Mercaptopurine po ≤ 2.5mg/kg/dose + methotrexate po ≤ 0.1 mg/kg/jour	

RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES

1. L'administration des anti-émétiques utilisés en prophylaxie doit être terminée au moins 30 minutes avant le début de la molécule émétisante.
2. Les traitements administrés en ambulatoire ne sont que rarement hautement émétisants. Les antiémétiques sont administrés per os à domicile. L'ondansétron administré per os, complété par du lorazepam en cas de besoin, restent les traitements de choix.

CAS PARTICULIER DES GLUCOCORTICOÏDES

- Vérifier si un corticoïde n'est pas contre-indiqué (leucémies, lymphomes), ou peut-être déjà prescrit pour une autre indication (prévention du rash cytarabine, antiallergique, hypertension intracrânienne) ;
- S'il est déjà présent dans le protocole comme anticancéreux le jour du traitement, penser à décaler son administration AVANT les molécules émétisantes ;
- La dexaméthasone est le corticoïde de choix.

PROPHYLAXIE

Haut niveau de risque émétique		
Enfant <6 mois	Enfant ≥ 6 mois	Enfant ≥ 50 kg
palonosetron + corticoïde	fosaprepitant + palonosetron + corticoïde	fosaprepitant + palonosetron + corticoïde considérer olanzapine
Niveau modéré de risque émétique		
palonosetron + corticoïde	fosaprepitant + palonosetron + corticoïde	fosaprepitant + palonosetron + corticoïde
	palonosetron + corticoïde	palonosetron + corticoïde
Bas niveau de risque émétique		
ondansétron	ondansétron	ondansétron

BREAKTHROUGH

Choisir une molécule d'une autre classe, et documenter dans le dossier :

- Si le vomissement survient durant la prophylaxie, intensifier celle-ci lors du prochain traitement.
- Si il survient lorsque l'on stoppe la prophylaxie, prolonger la prophylaxie lors de la prochaine cure.

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

GUIDE DES POSOLOGIES

Palonosétron	iv 1 mois – 50 kg : 0.02mg/kg (20 mcg/kg, max 1.5mg) iv en O.U. sur 15 minutes. - Dès 17 ans ou 50 kg : 0.25 mg ivd en O.U po 1 mois – 50 kg : Il n'existe pas de forme orale adaptée à la pédiatrie. - Dès 17 ans ou 50 kg : palonosetron capsule 0.5mg (500mcg) po en O.U. 1h avant l'anticancéreux.
Ondansétron	Haut niveau de risque émétique iv 1 mois – 6 mois : 0.1 mg/kg/dose, max 8mg) sur 20 minutes, à répéter 4 et 8 h après la première dose. 6 mois - 50 kg : 0.15 mg/kg/dose, max 8mg) sur 20 minutes, à répéter 4 et 8 h après la première dose. - Dès 17 ans ou 50 kg : 8mg sur 20 minutes, à répéter 4 et 8 h après la première dose. Niveau modéré de risque émétique iv 1 mois – 6 mois : 0.1 mg/kg/dose, max 4mg, sur 20 minutes, à répéter 4 et 8 h après la première dose. 6 mois et plus : 0.15 mg/kg/dose, max 8mg sur 20 minutes, à répéter 4 et 8h après la première dose. po 6 mois – 4 ans : 0.2 mg/kg/dose, max 4mg, à répéter 4 et 8h après la première dose, puis aux 8h pour 48h après l'anticancéreux. 4-11 ans : 4mg, à répéter 4 et 8h après la première dose, puis aux 8h pour 48h après l'anticancéreux. 12 ans et plus : 8mg, à répéter 8h après la première dose, puis aux 12h pour 48h après l'anticancéreux. Bas niveau de risque émétique iv 1 mois – 6 mois : 0.1 mg/kg/dose, max 4mg O.U. 1 mois – 6 mois : 0.1 mg/kg/dose, max 8 mg O.U. po 6 mois – 4 ans : 0.2 mg/kg/dose, max 4mg O.U. 4-11 ans : 4mg O.U. 12 ans et plus : 8mg O.U.
Dexaméthasone	Haut niveau de risque émétique 0-17 ans ou 50kg : 6 mg/m²/dose po ou iv sur 20 minutes, aux 6h (diviser de 50% le J1 si fosaprepitant) - Dès 17 ans ou 50 kg : 20 mg po ou iv à J1, puis 8mg J2-3 le matin (diviser de 50% le J1 si fosaprepitant) Niveau modéré de risque émétique - surface corporelle ≤0.6 m² : 2 mg/dose po ou iv aux 12h - surface corporelle >0.6 m² : 4 mg/dose po ou iv aux 12h - Dès 17 ans ou 50 kg : 12 mg à J1, puis 4mg J2-3 le matin (diviser de 50% le J1 si fosaprepitant)
Fosaprepitant	6 mois - <2 ans (minimum 6kg) : 5 mg/kg (max 115 mg) iv sur 60 minutes, O.U. 2-12 ans : 4 mg/kg (max 115mg) iv sur 60 minutes, O.U. 12-17 ans : 115mg iv sur 30 minutes O.U. - Dès 17 ans ou 50 kg : 150mg O.U.
Lorazépam	Dès 2 ans : 0.05 mg/kg iv, max 2mg, aux 6h, sur 20 minutes
Olanzapine	<20kg : 1.25 mg/jour, pour 4 doses 20 – 40kg : 2.5 mg/jour, pour 4 doses 40 – 60kg : 5 mg/jour, pour 4 doses - Dès 17 ans : 10 mg/jour, pour 4 doses
Chlorpromazine	Dès 6 mois, 0.5 mg/kg/dose iv sur 30 minutes, aux 6h
Métoclopramide	Le metoclopramide est un dernier choix chez l'enfant, en raison des syndrome extrapyramidaux qu'il provoque. Guide de dose : 0,1 mg/kg po ou iv sur 15 minutes, max 5mg, max 3x/jour. La dose maximale en 24 h est de 0.5 mg/kg de poids corporel. Dès 17 ans ou 50 kg : 10mg, max 3x/jour