

Prévention et traitement des nausées et vomissements induites par la chimiothérapie en pédiatrie : quelques particularités

Introduction

Bien que plusieurs cancers pédiatriques offrent de très bon pronostic de survie, leurs traitements n'en restent pas pour le moins ardu pour les patients. Les traitements d'oncologie pédiatrique sont souvent beaucoup plus intensifs que chez l'adulte. En effet, les traitements de chimiothérapie peuvent comprendre plusieurs agents administrés simultanément et ce pendant plusieurs jours consécutifs. De plus, l'intervalle de temps entre les cycles de chimiothérapie est souvent très court. Ces différences sont principalement dues au fait que les types de cancers sont très différents entre la population adulte et pédiatrique. Bien que la physiopathologie et la pharmacologie des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) soient bien étudiées chez les adultes, plusieurs données sont manquantes en pédiatrie et sont donc extrapolées de l'adulte.⁽¹⁾ De plus, la nausée est un phénomène subjectif. Il est plus difficile d'objectiver clairement ce phénomène chez les enfants que chez l'adulte. Une étude a même démontré que les parents auraient tendance à sous-estimer les nausées chez leur enfant.⁽²⁾ Le traitement des NVIC repose donc sur une individualisation de la pharmacothérapie pour chaque patient en fonction de ses particularités médicales. De plus, le traitement pharmacologique doit être instauré dès le premier cycle de chimiothérapie et ce, sur une base régulière

durant toute la durée du cycle de chimiothérapie. Au besoin, les médicaments devraient ensuite être utilisés 48 heures après la fin de la chimiothérapie.

Pathophysiologie

Bien que peu étudiée en pédiatrie, la physiologie des NVIC semble être de même nature que celle observée chez l'adulte. Plusieurs régions seraient impliquées dans le phénomène de vomissement : le *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ), sensible aux substances émétogènes sanguines, le vestibule, le système limbique et le cortex cérébral sont tous des systèmes qui peuvent être responsables de la stimulation du centre du vomissement, situé dans la formation réticulée latérale de la médulla.⁽¹⁾ Plusieurs neurotransmetteurs peuvent stimuler le centre régulateur du vomissement telles la sérotonine, la dopamine, l'histamine, l'acétylcholine et la neurokinine-1 (NK-1). La pharmacothérapie des NVIC consiste donc en un blocage efficace des différents médiateurs pouvant aller stimuler le centre du vomissement au niveau central.

Tout comme dans la population adulte, on retrouve trois types de NVIC dans la population pédiatrique. Les enfants peuvent souffrir de nausées aiguës, retardées ou anticipatoires. Le traitement pharmacologique diffère selon le type de nausées présent. Un contrôle adéquat des nausées et vomissements permet de prédire un meilleur contrôle au cycle suivant. Une classification des antinéoplasiques selon leur potentiel émétisant a été effectuée en 1998 par Hesketh et ses collaborateurs.⁽³⁾

Cette classification, bien qu'effectuée à partir de traitements reçus par des adultes, sert aussi à classer les agents utilisés dans la population pédiatrique. Cependant, comme la physiologie et la maturation enzymatique d'un enfant diffèrent de celle d'un adulte, il est possible que cette classification ne soit pas exacte pour les plus petits. Cependant, comme aucun outil n'est disponible pour le moment, cette échelle est tout de même utilisée en pédiatrie.⁽⁴⁾

Traitement et pharmacologie

Antagonistes 5-HT₃

Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ représentent la pierre angulaire du traitement des NVIC aigues. Ces molécules bloquent l'effet de la sérotonine libérée par les cellules entérochromaffines du tube gastro-intestinal et bloquent aussi la stimulation sérotoninergique directement au centre du vomissement. Deux molécules sont utilisées en pédiatrie : il s'agit de l'ondansétron et du granisétron.⁽¹⁾ Le dolasétron n'est plus recommandé en pédiatrie depuis 2006 suite à des épisodes d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire, d'infarctus du myocarde et d'arrêt cardiaque chez des enfants et adolescents. L'emploi du dolasétron est donc maintenant contre-indiqué chez les moins de 18 ans.⁽⁵⁾ La posologie pédiatrique diffère de la posologie employée chez l'adulte : en effet, les antagonistes 5HT-3 se donnent en doses multiples, généralement à intervalle de 8 heures. La pharmacocinétique de ces molécules est légèrement différente chez les enfants. De plus, comme les protocoles de chimiothérapie se déroulent souvent sur plusieurs jours consécutifs, l'administration répétée des antagonistes 5HT-3 permet de couvrir les épisodes de nausées et vomissements aigus reliés à l'introduction de différents agents émétisants. Les doses recommandées en

pédiatrie sont présentées au tableau I. Bien que l'ondansétron et le granisétron soient des médicaments d'exception auprès de la Régie de l'Assurance Médicament du Québec, l'autorisation permet l'utilisation de ces molécules plusieurs fois à l'intérieur d'un même cycle de chimiothérapie en pédiatrie. S'il y a absence de réponse à un antagoniste 5HT-3, il est possible de changer pour une autre molécule de la même classe. Par exemple, le granisétron serait un inhibiteur non compétitif du récepteur 5HT-3, comparativement à l'ondansétron qui pourrait être plus facilement déplacé du récepteur (inhibiteur compétitif). Il pourrait donc être pertinent d'essayer le granisétron en présence d'échec à l'ondansétron. Le profil d'effet indésirable des antagonistes 5HT-3 est très favorable à son utilisation : les céphalées, la constipation et la somnolence sont les effets incommodes les plus souvent rencontrés en pédiatrie. L'ondansétron a de plus l'avantage d'être disponible sous plusieurs formes pharmaceutiques (comprimé régulier, comprimé à dissolution orale (Zofran ODT^{md}), suspension orale) ce qui permet d'administrer l'antinauséux chez un patient incapable d'avaler le comprimé régulier.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes font aussi partie intégrante de l'arsenal thérapeutique du traitement des nausées et vomissements. Ils sont généralement associés aux antagonistes 5-HT₃ dans le traitement des NVIC à haut potentiel émétisant.⁽⁶⁾ Le mécanisme d'action des corticostéroïdes comme agents anti-nauséux n'est pas clairement élucidé. Leur action pourrait venir d'une inhibition des voies afférentes vers le cortex cérébral où se retrouve le centre du vomissement.⁽¹⁾ En pédiatrie, les corticostéroïdes ont démontré leur efficacité dans la prévention des nausées aigues et retardées. Cependant, certaines situations appellent à la prudence.

En effet, les tumeurs cérébrales font partie des tumeurs fréquemment rencontrées en pédiatrie. L'utilisation de corticostéroïdes, pour quelque raison que se soit, est souvent à proscrire lors d'un tel diagnostic. En effet, les corticostéroïdes diminueraient l'effet cytotoxique de certain agent antinéoplasique. De plus, ils diminueraient la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, altérant par le fait même la capacité des agents à aller atteindre les tumeurs cérébrales.⁽¹⁾ Le guide de pratique professionnel du traitement des NVIC en pédiatrie du CHUL recommande d'utiliser la dexaméthasone à une dose ajustée en fonction de la surface corporelle et du potentiel émétisant de la chimiothérapie (voir tableau 1). Cependant, les autres corticostéroïdes comme la prednisone ou la méthylprednisolone pourraient être utilisés. Ces molécules ne sont cependant pas dépourvues d'effets secondaires. L'anxiété, le changement de comportement, l'agressivité, l'augmentation de l'appétit et des glycémies sont tous des effets pouvant être observés à court terme chez les patients sous corticothérapie.

Antagonistes dopaminergiques

D'autres molécules peuvent être employées lorsque les corticostéroïdes ne peuvent être utilisés ou lorsque la thérapie initiale n'est pas suffisante. En effet, on considère qu'un patient ayant deux épisodes de vomissements ou d'efforts de vomissement ou qui se dit nauséux pendant plus de quatre heures durant une période de 24 heures présente un échec à sa thérapie prophylactique.

Le métoclopramide et la dompéridone sont deux antagonistes dopaminergiques couramment employés dans le traitement de NVIC. Le métoclopramide bloque les récepteurs D2 centraux et diminue donc la stimulation CTZ par la dopamine. Employé

à haute dose, le métoclopramide bloquerait aussi les récepteurs 5HT-3, procurant donc une couverture plus complète. Il est important de rappeler que des études de comparaison ont démontré que le métoclopramide est moins efficace que l'ondansétron en prévention des NVIC en pédiatrie. Comme les enfants sont beaucoup plus sensibles aux réactions extrapyramidales (REP) induites par les bloquants dopaminergiques, un anticholinergique comme la diphenhydramine doit toujours être prescrit en association.⁽⁷⁾ Les REP apparaissent plus fréquemment lors de l'emploi de doses supérieures à 1mg/kg/dose. Cependant, l'utilisation d'un anticholinergique ou d'une dose inférieure à 1mg/kg/dose n'élimine pas totalement ce risque. Fait à noter que l'effet anti-émétique du diphenhydramine, une fois ajouté au métoclopramide, serait minime. Les effets secondaires autres pouvant être rencontrés avec l'utilisation du métoclopramide sont la somnolence, les étourdissements et la diarrhée.

La dompéridone est un bloqueur dopaminergique périphérique seulement qui permet d'augmenter la motilité gastro-intestinale et le transit digestif. L'absence d'effet central vient du fait que la molécule ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ne parvient pas non plus à atteindre le CTZ, qui se situe en dehors de la BHE.⁽¹⁾ L'absence d'effet central diminue de part le fait même son potentiel d'effet secondaire. L'efficacité du dompéridone serait équivalente à celle du métoclopramide en pédiatrie. Par contre, peu d'études ont porté sur son utilisation dans le traitement des NVIC. Comme le dompéridone n'est disponible que par voie orale, il doit être réservé au patient tolérant encore la prise de médicament par voie orale. L'emploi concomitant d'anticholinergique n'est pas nécessaire avec la dompéridone.

Le dompéridone est donc souvent préféré au métoclopramide pour le traitement des NVIC à la maison.

Les bloquants dopaminergiques de types phénothiazines ou butyrophénones peuvent aussi être utilisés en pédiatrie. Cependant, leur profil d'effet secondaire limite souvent leur utilisation. Dans la famille des phénothiazines, la prochlorpérazine possède un effet anti-émétique plus prononcé que la chlorpromazine. Cependant, la chlorpromazine cause beaucoup de somnolence. Ces molécules doivent aussi être associées à un anticholinergique afin de prévenir les REP, les réactions dystoniques et l'akathisie. Les butyrophénones comme l'halopéridol et le dropéridol peuvent aussi être utilisés en pédiatrie. Cependant, vu leur haut potentiel d'effet secondaire, ces molécules sont souvent relayées en dernière ligne de traitement. On le réserve souvent pour les cas de NVIC très réfractaires à la pharmacothérapie.

Anti-histaminiques

Le dimenhhydrinate est une molécule bien connue pour soulager les nausées occasionnées par le mal du transport. Cet anti-histaminique exerce son effet anti-nauséeux en bloquant les récepteurs histaminergiques et au niveau du vestibule. Bien que son efficacité dans la prévention et le traitement des NVIC aiguës soient mitigées, il peut toujours être utilisé en association avec les autres agents discutés précédemment.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) sont des agents habituellement réservés à la prévention des nausées anticipatoires. L'effet amnésique est en partie responsable de son efficacité. Le lorazépam peut être utilisé d'emblée lors du premier cycle de chimiothérapie afin de

diminuer le plus possible le risque de nausée d'anticipation lors des cycles subséquents. Le clonazépam, le midazolam ou l'alprazolam peuvent aussi être utilisés en remplacement du lorazépam.⁽⁷⁾ Les BZD peuvent aussi être prescrites pour le contrôle des nausées aiguës et retardées. Les enfants sont cependant à risque de réaction paradoxale lors de l'utilisation de ces agents.

Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes, comme la nabilone et le dronabinol, peuvent aussi être utilisés dans le traitement des NVIC. Peu d'études pédiatriques ont été effectuées avec ces nouvelles molécules. L'action des cannabinoïdes provient du fait qu'une inhibition des récepteurs CB1 au système nerveux central induirait la nausée et le vomissement. Le nabilone aurait une certaine efficacité chez les adolescents. Les doses recommandées sont présentées au tableau I. Aucune étude ne compare l'efficacité des cannabinoïdes avec celle des antagonistes des récepteurs 5HT-3.⁽⁸⁾ Leur utilisation est donc recommandée qu'en traitement d'appoint chez un patient âgé de plus de 10 ans non soulagé par un antagoniste 5HT-3. Les effets secondaires rencontrés avec les cannabinoïdes sont la somnolence, l'agitation, l'augmentation de l'appétit, les céphalées, l'euphorie, l'hypotension orthostatique et les hallucinations. Ces effets peuvent perdurer jusqu'à 72 heures après l'arrêt du cannabinoïde.⁽¹⁾

Apéripitant

Une nouvelle classe de médicament anti-nauséeux a fait son apparition sur le marché canadien à l'automne 2007 : il s'agit des antagonistes des récepteurs de la neurokinine-1 (NK-1). La substance P est l'hormone qui se lie principalement à ce récepteur.

Son action induirait la nausée et le vomissement via une stimulation du système nerveux central et périphérique. L'avantage de l'aprépitant (Emend^{md}), seul représentant de cette nouvelle classe pharmacologique, vient du fait qu'il a démontré une certaine efficacité dans la prévention des nausées retardées, comparativement aux antagonistes sérotoninergiques qui ne sont pas très efficaces à ce niveau. Bien que l'aprépitant soit indiqué en combinaison avec la thérapie habituelle chez les adultes, aucune étude n'a encore supporté son utilisation en pédiatrie. Seulement quelques rapports de cas ont été publiés décrivant son utilisation chez des adolescents de plus de 12 ans. La dose utilisée est la même que celle recommandée chez les adultes, soit de 125 mg au jour 1 suivi de 80 mg aux jours 2 et 3.

Conclusion

Peu d'études sont disponibles dans le traitement des NVIC en pédiatrie. Cependant, vu l'importance de la thérapie dans le maintien de la qualité de vie des patients recevant un traitement de chimiothérapie, une certaine expérience clinique s'est développée avec plusieurs agents utilisés chez l'adulte. Ces agents anti-nauséux ont démontré leur efficacité en pédiatrie malgré le manque d'études cliniques. Il est important de toujours garder en tête qu'il existe des différences dans l'usage d'une même molécule chez l'adulte et l'enfant. Le traitement de base des NVIC en pédiatrie reste l'association des antagonistes 5HT3 et des corticostéroïdes lors de l'administration de chimiothérapie hautement émétisante. Lorsque la corticothérapie est contre-indiquée ou lorsqu'il y a échec au traitement de base, plusieurs agents peuvent donc être utilisés en association avec les antagonistes 5HT-3. La clé du succès réside dans l'individualisation des protocoles de traitement et dans l'instauration d'emblée

d'un tel protocole afin de minimiser le plus possible l'incidence des NVIC.

Préparé par : Marie-Hélène Leblanc, résidente en pharmacie au CHUL du CHUQ au moment de la rédaction

Révisé par : Marie-Claude Brisson, pharmacienne, CHUL du CHUQ
Dre Valérie Larouche, hémato-oncologue, CHUL du CHUQ

Références :

- 1 Marquis C, Ouellet G, Therrien R. Pharmacothérapie des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants. *Pharmactuel* 2006; 39:202-12.
- 2 Tyc VL MR, Fairclough D et coll. Chemotherapy induced nausea and emesis in pediatric cancer patients; external validity of child and parent emesis rating. *J Dev Behav. Pediatr* 1993:236-41.
- 3 Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et coll. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:103-9.
- 4 Antonarakis ES, Evans JL, Heard GF, et coll. Prophylaxis of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer: what is the evidence? *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43:651-8.
- 5 Santé Canada. Renseignements importants en matière d'innocuité émis par Santé Canada concernant Anzemet^{md}: nouvelles contre-indications. In: *aliments Dgdpsed*, ed, 2006.
- 6 Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et coll. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24:2932-47.
- 7 Prévention et traitement des nausées/vomissements reliés à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Guide de pratique professionnelle en oncologie pédiatrique. Québec: CHUL, 2001, révision 2007.
- 8 Dupuis LL, Nathan PC. Options for the prevention and management of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Paediatr Drugs* 2003; 5:597-13.

Tableau I : doses recommandées pour les différents anti-nauséeux en pédiatrie^(1,7)

Agents anti-émétiques	Doses recommandées en pédiatrie
Antagoniste 5HT-3	
Ondansétron (Zofran ^{md})	0,5 mg/kg/dose PO ou IV q8h ou 5 mg/m ² (max 8 mg/dose)
Granistéron (Kytril ^{md})	0,02 mg/kg/dose IV q12h (max 2 mg/dose)
Corticostéroïdes	
Dexaméthasone (Décadron ^{md})	Nausées aiguës : 5-8 mg/m ² /dose IV/PO q12h (max 10 mg/dose) Nausées retards : à la fin de la chimiothérapie, sevrer sur 4 jrs en ↓ la fréquence d'administration ou la dose de 50% aux 2 jrs, puis cesser.
Méthylprednisolone (Solu-Medrol ^{md})	100mg/m ² /dose IV pré-chimio (max 125 mg/dose) (peu utilisé)
Antagonistes dopaminergiques	
Métoclopramide (Maxeran ^{md})	Débuter à 0,1-0,2 mg/kg/dose IV q6h (max 10 mg dose) Si inefficace, augmenté à 0,5-1 mg/kg/dose IV (max 25 mg/dose)
Dompéridone (Motilium ^{md})	0,3-0,6 mg/kg/dose PO q6-8h (max 10 mg/dose)
Chlorpomazine (Largactil ^{md})	Dose initiale 0,25 mg/kg/dose. Si bien toléré, peut être augmenté à 0,5-1 mg/kg/dose Si administration PO : q4-6h si administration IV : q6-8h
Prochlorpérazine (Stémétil ^{md})	Si poids >10kg : 0,1 mg/kg/dose PO q6-8h Dose max : 10-14kg : 7,5 mg/jr 15-18kg : 10 mg/jr 19-40kg : 15 mg/jr >40 kg : 40 mg/j
Halopéridol (Haldol ^{md})	si > 3 ans : 0,01- 0,03 mg/kg/jr PO en 2 à 3 prises (max 0,25mg/dose)
Antihistaminiques	
Diphénhydramine (Bénadryl ^{md})	Prophylaxie de REP : 0,5 mg/kg/dose PO ou IV q6h (max 25 mg/dose) Traitement NVIC : 1,25 mg/kg/dose q6h (max 25 mg/dose)
Dimenhhydrinate (Gravol ^{md})	1,25 mg/kg/dose PO/IV, q6h (max 300 mg/jr)
Cannabinoïdes	
Nabilone (Césamet ^{md})	Dose en fonction du poids : Si < 36kg : début 0,25 mg bid PO pour 2 doses puis augmentation 0,5mg bid si toléré Si > 36kg : début 0,5 mg bid PO pour 2 doses puis augmentation 1 mg bid si toléré (max 1mg TID)
Dronabinol (Marinol ^{md})	5 mg/m ² q4-6h PO, continuer jusqu'à 12 heures après la fin de la chimiothérapie
Benzodiazépines	
Lorazépam (Ativan ^{md})	0,025-0,05 mg/kg PO,IV q6-8h pour les nausées aiguës 1 mg 30 minutes avant la chimiothérapie pour les nausées anticipatoires.