



**HAL**  
open science

# Étude d'un nouvel anti-émétique dans un centre de cancérologie et changement des pratiques de prémédication

Laure Allanic

► **To cite this version:**

Laure Allanic. Étude d'un nouvel anti-émétique dans un centre de cancérologie et changement des pratiques de prémédication. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01903196

**HAL Id: dumas-01903196**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01903196v1>**

Submitted on 24 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE  
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le  
Jeudi 18 Octobre 2018

Par Mademoiselle Laure ALLANIC  
Née le 28 janvier 1990

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**TITRE :**

**ÉTUDE D'UN NOUVEL ANTI-ÉMÉTIQUE DANS UN CENTRE DE  
CANCÉROLOGIE ET CHANGEMENT DES PRATIQUES DE PRÉMEDICATION**

----oOo----

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Pascal RATHELOT  
Membres : Madame le Docteur Julie COUSSIROU  
Monsieur le Docteur Sébastien OUSSET  
Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

## A.H.U

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

## ATER

CHIMIE ANALYTIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Charles DESMACHELIER Mme Fanny MATHIAS
---	--

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien

hospitalier Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien  
hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien  
adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance  
Maladie Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Pascal Rathelot**, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et pour vos enseignements à la faculté. Recevez ici toute ma profonde et respectueuse reconnaissance.

**A Madame le Docteur Julie Coussirou**. Merci pour ces 6 mois passés à tes côtés, pour toutes les connaissances que tu m'as apportées, pour ta gentillesse, ta patience et ton implication.

**A Monsieur le Docteur Sébastien Ousset**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Mon semestre à Pertuis a été une expérience enrichissante humainement et professionnellement. Merci pour ta volonté de transmettre et ta disponibilité.

**A madame le Docteur Hélène Peyrière**, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

**A mes parents** pour votre amour et votre présence au quotidien.

**A Hugo** qui doit être en ce moment même sur une plage paradisiaque de l'autre côté de l'Atlantique.

C'est à vous que revient le plus grand des mercis, je n'y serai jamais arrivée sans vous.

A mes amies de Lacordaire : **Diane, Christelle, Cristina et Fiona**. Merci pour tous ces moments partagés, après toutes ces années notre amitié reste intacte.

A **Clémence** et notre amitié qui dure depuis 25 ans.

A mes fidèles amis de la fac qui sont aujourd'hui plus ou moins loin mais que je n'oublie pas: **Claire, Roxane, Alexandra, Elsa, Paul, Sophie, Pierre et tous les autres**. Merci pour ces années inoubliables passées ensemble.

A tous les internes avec qui j'ai partagé ces quatre années : **Caroline, Lucie, Thibault, Célia, Nagham, Claire, Cyril, Amina, Pétula, Marion, Isabelle, Fanny, Hamza, Julie, Ondine et Mathilde.**

**Merci à toutes les personnes croisées pendant mon internat** : au SCQIP, à la Timone, à la Conception, à Pertuis, au SCOP, et à Saint Joseph.

**Merci à toute l'équipe de Sainte Catherine qui m'a aidée à réaliser ce mémoire** : Françoise pour vos connaissances infinies et votre disponibilité, Brigitte pour ton humour et ton soutien, Lolo pour tes encouragements, aux préparateurs pour votre implication, aux médecins pour avoir joué le jeu, à l'équipe de l'hôpital de semaine pour votre intérêt dans ce projet.

**Merci à toutes les personnes présentes ce soir.**

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	3
LISTE DES FIGURES .....	4
LISTE DES TABLEAUX .....	5
INTRODUCTION.....	6
1 GENERALITES .....	8
1.1 Physiopathologie .....	9
1.2 Les différents nausées et vomissements chimio-induits.....	16
1.2.1 Les nausées et vomissements anticipés.....	16
1.2.2 Les nausées et vomissement aigu .....	17
1.2.3 Les nausées et vomissement retardés .....	18
1.3 Les facteurs de risque .....	19
1.3.1 Facteurs liés au patient : .....	19
1.3.2 Facteurs liés au traitement .....	22
1.4 Les traitements .....	25
1.4.1 Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 ou sétrons .....	25
1.4.2 Les antagonistes des récepteurs NK1 .....	32
1.4.3 Les corticoïdes .....	37
1.4.4 Les antagonistes dopaminergiques.....	38
1.4.5 Les autres médicaments.....	41
1.4.6 Les thérapies complémentaires .....	42
1.5 Les recommandations .....	46
1.5.1 Chimiothérapies hautement émétisantes .....	47
1.5.2 Association anthracyclines et cyclophosphamide .....	47
1.5.3 Chimiothérapies moyennement émétisantes.....	48
1.5.4 Chimiothérapies faiblement émétisantes.....	49
1.5.5 Chimiothérapies très faiblement émétisantes.....	49
1.6 Akynzeo® .....	49
2 ETUDE.....	55
2.1 Introduction .....	55
2.2 Objectifs.....	55
2.3 Matériel et méthode .....	56
2.3.1 Design de l'étude.....	56
2.3.2 Sélection des patients .....	56

2.3.3	Durée et lieu de l'étude.....	57
2.3.4	Méthode de recueil des données.....	57
2.4	Résultats .....	59
2.4.1	Description de la population étudiée.....	59
2.4.2	Incidence des nausées et vomissements chimio-induits.....	65
2.5	Discussion .....	71
CONCLUSION GENERALE .....		76
BIBLIOGRAPHIE .....		78
ANNEXES .....		86

## LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT3 : 5-hydroxytryptamine 3

AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CPG : Central Pattern generator

CTZ : Chemoreceptor Trigger Zone

EI : Effets Indésirables

ESMO : European Society for Medical Oncology

FDR : Facteur De Risque

HEC : Chimiothérapie Hautement Emétisante

ISC : Institut Sainte Catherine

IV : Intra Veineux

J1 : Jour 1

MASCC : Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MEC : Chimiothérapie Moyennement Emétisante

NEPA : NEtupitant et PALonosetron

NK-1 : Neurokinine-1

NTS : Noyau du Tractus Solitaire

NVA : Nausées et Vomissements Anticipés

NVIC : Nausées Vomissements Chimio Induits

PRO-CTCAE : Patient Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events

RC : Réponse Complète

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Chronologie d'apparition des anti-émétiques.....	6
Figure 2: physiopathologie du réflexe émétique .....	10
Figure 3: Biosynthèse de la sérotonine .....	12
Figure 4: Substance P .....	13
Figure 5: physiopathologie des NVCI[18] .....	15
Figure 6: Pic d'incidence et sévérité des NVCI selon la molécule administrée.....	17
Figure 7: Variation des protéines du récepteur NK1 (A) et 5-HT3 (B) au niveau central.....	18
Figure 8: Variation de l'ARNm du récepteur NK1 au niveau central (C) et digestif (D).....	19
Figure 9: Récepteur 5-HT3 à la sérotonine .....	26
Figure 10: Structure chimique de la sérotonine et des sétrons .....	29
Figure 11: Illustration du crosstalk des récepteurs 5-HT3 et NK1 .....	30
Figure 12: Effets du palonosétron et du nétupitant sur la réponse à la substance P.....	31
Figure 13: Pourcentage de RC pendant 5 jours, la phase aiguë et la phase retardée .....	34
Figure 14: Action des sétrons de première génération et du palonosétron .....	50
Figure 15: Proportion de patients pour lesquels les NVCI n'ont aucun impact sur leur qualité de vie .....	52
Figure 16: Survenue des EI .....	53
Figure 17: Proportion de RC au cours des 6 cycles de l'étude .....	53
Figure 18: Répartition de la population en fonction du sexe .....	59
Figure 19: Répartition de la population en fonction de la localisation du cancer .....	60
Figure 20: Répartition de la population en fonction du protocole de chimiothérapie prescrit. 60	
Figure 21: Répartition des patients selon leur consommation d'alcool .....	61
Figure 22: Répartition de la population en fonction la prédisposition au mal des transports .. 61	
Figure 23: Antécédents de nausées ou vomissements chimio ou radio-induits .....	62
Figure 24: Répartition de la population en fonction de la présence d'une anxiété ou non avant de réaliser la chimiothérapie.....	62
Figure 25: Répartition en fonction du nombre de FDR .....	63
Figure 26: Prévalence des facteurs de risque de NVCI dans notre population .....	64
Figure 27: Répartition de la population par score .....	64
Figure 28: Incidence des NVCI.....	65
Figure 29: NVCI aigus et retardés par cycle .....	66
Figure 30: Grade des NVCI en fonction des cycles .....	66
Figure 31: Intensité des nausées au cycle 1 .....	67
Figure 32: Intensité des nausées au cycle 2.....	67
Figure 33: Intensité des nausées au cycle 3.....	68
Figure 34 : Nombre de patients ayant soufferts de constipation .....	68

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Grade d'intensité des NVCi selon le PRO-CTCAE [8].....	9
Tableau 2: Score de risque émétisant personnel[34].....	21
Tableau 3: Score de risque émétique du MASCC.....	22
Tableau 4: Classification de Grunberg en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie .....	23
Tableau 5: Potentiel émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrées par voie intraveineuse [36] .....	24
Tableau 6: Posologies de l'ondansétron et du granisétron.....	27
Tableau 7: Pharmacocinétique de l'ondansétron et du granisétron .....	27
Tableau 8: Pharmacocinétique du palonosétron.....	32
Tableau 9: Pharmacocinétique de l'aprépitant et du rolapitant.....	34
Tableau 10: Les interactions médicamenteuses de l'aprépitant [34] .....	36
Tableau 11: Pharmacocinétique des anti-dopaminergiques .....	40
Tableau 12: Prémédication des chimiothérapies hautement émétisantes.....	47
Tableau 13: Prémédication des chimiothérapies à base d'anthracyclines et de cyclophosphamide .....	48
Tableau 14: Prémédication des chimiothérapies moyennement émétisantes.....	48
Tableau 15: Nombre de FDR en fonction du sexe .....	63
Tableau 16 : Incidence des NVCi en fonction du sexe .....	69
Tableau 17 : Incidence des NVCi en fonction du sexe au cycle 1 .....	70
Tableau 18 : Incidence des NVCi en fonction du sexe au cycle 2.....	70
Tableau 19 : Incidence des NVCi en fonction du sexe au cycle 3 .....	70
Tableau 20 : Incidence des NVCi en fonction du nombre de FDR des patients.....	70
Tableau 21: Proportion de patients ayant ressentis des NVCi.....	72
Tableau 22: Comparatif de l'incidence des NVCi .....	72



## INTRODUCTION

Les nausées et vomissements chimio induits (NVCi) font partie des principaux effets indésirables (EI) qui touchent les patients lors d'un traitement par chimiothérapie.

Leurs conséquences sont nombreuses, aussi bien sur la qualité de vie [1] que sur la prise en charge du cancer et l'état clinique et psychologique du patient [2], sans oublier l'impact financier. [3]

La nausée est une sensation désagréable et subjective qui ne peut pas être objectivement quantifiée contrairement aux vomissements qui résultent de la stimulation d'un centre du vomissement par des afférences périphériques et centrales.

En fonction de leur temps d'apparition on distingue les NVCi anticipés, aigus et retardés.

Plusieurs autorités internationales et nationales ont émis des recommandations concernant la stratégie à adopter pour prévenir ces NVCi. Il est important de prendre en compte le niveau émettant du protocole prescrit, mais également les facteurs de risque du patient.

Malgré les avancées thérapeutiques avec l'association antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> (ou sétrons) / corticoïdes et récepteurs NK1, la maîtrise et la prévention des NVCi demeurent une importante source de préoccupation. Aussi, de plus en plus de patients ont recours à des thérapies complémentaires pour soulager ces symptômes qui impactent leur rapport à la chimiothérapie et leur vie quotidienne. [4]

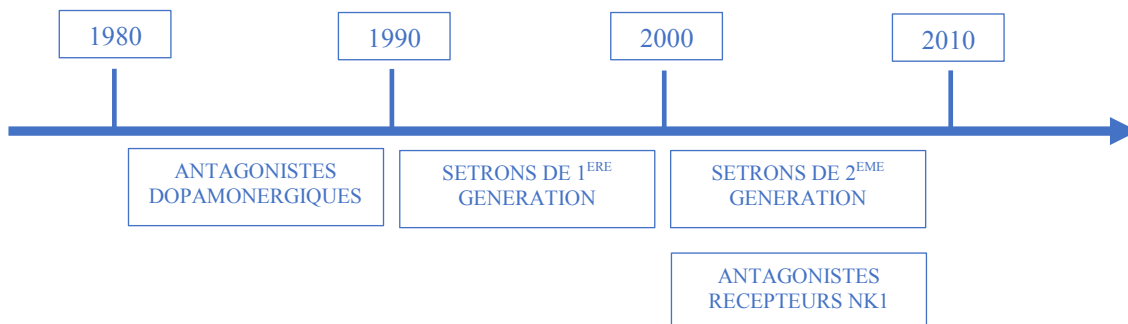


Figure 1: Chronologie d'apparition des anti-émétiques

La plupart des données sur les NVCi résultent d'études cliniques dont les critères restrictifs (patients naïfs de chimiothérapie, Performance Status inférieur ou égale à 1, absence de

comorbidités et de traitements susceptibles d'interagir avec le CYP3A4 par exemple) [5][6] reflètent mal la pratique quotidienne. Peu d'études de vraie vie existent à ce jour.

C'est dans ce contexte qu'a été commercialisé en France fin 2017 l'Akynzeo<sup>®</sup>. Il s'agit de l'association d'un sétron de seconde génération (le palonosétron) et d'un inhibiteur des récepteurs NK1. Ce médicament permettrait une prise en charge simplifiée des NVCI pour les patients traités par cisplatine haute dose. Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché sur la base d'études de non-infériorité réalisées sur des populations asiatiques. Nous avons décidé de mener une étude en vie réelle avant de décider du référencement de ce médicament.

# 1 GENERALITES

Les nausées ressenties par les patients et l'action de vomir sont un moyen que possède l'organisme pour se protéger contre les substances toxiques.

Les nausées sont un système d'alarme et sont associées à plusieurs symptômes tels qu'une augmentation de la salivation, une modification de la motilité gastrique, des sueurs, une pâleur ou une tachycardie. Elles précèdent les vomissements ou non.

Les vomissements peuvent se définir comme l'expulsion du contenu de l'estomac permise par une contraction du diaphragme et des muscles de l'abdomen associée à l'ouverture du sphincter œsophagien inférieur.

Les nausées sont beaucoup plus difficiles à quantifier et qualifier que les vomissements.

L'intensité de NVCI est définie par des grades, estimés à partir du PRO-CTCAE (Patient Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Le CTCAE est à l'origine un outil qui permettait aux médecins de recueillir les EI des traitements anti-cancéreux grâce à une grille de gradation. Des études ont montré qu'il existait de fortes discordances entre l'évaluation des EI par le médecin et par le patient. Dans l'étude de Di Maio et al, portant sur 1090 patients, l'évaluation des toxicités par le médecin et le patient était différente avec une sous-estimation des médecins variant de 40,7% pour les NVCI à 74,4% pour la perte d'appétit. [7]

Le concept de PRO (Patient Reported Outcomes ou « résultats rapportés par le patient ») est devenu central dans l'évaluation des EI et notamment les NVCI.

Le PRO-CTCAE se traduit par un questionnaire standardisé qui permet de classer l'intensité des EI en 5 grades :

- Grade 1 : léger (asymptomatique ou symptômes légers)
- Grade 2 : modéré (nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif)
- Grade 3 : sévère (ou médicament significatif mais sans mise en jeu du pronostic vital)

- Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital (nécessitant une prise en charge en urgence)
- Grade 5 : décès lié à l'EI

Tous les grades ne sont pas appropriés à tous les EI, c'est le cas des nausées (Tableau 1).

Tableau 1: Grade d'intensité des NVCI selon le PRO-CTCAE [8]

Grade	1	2	3	4	5
<b>Nausées</b>	Perte d'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids significative, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique ou hydrique insuffisant, nutrition artificielle ou hydratation IV $\geq$ 24h		
<b>Vomissements</b>	1 - 2 épisodes par 24h	3 - 5 épisodes par 24h	$\geq$ 6 épisodes/ 24h; nutrition artificielle ou hydratation IV $\geq$ 24h	Risque vital	Décès

## 1.1 Physiopathologie

Le réflexe de vomissement est un mécanisme complexe de protection de l'organisme contre un poison ingéré. Il est déclenché par la stimulation du centre du vomissement situé dans le tronc cérébral. Si Wang et Borison ont décrit en 1950 un centre unique anatomiquement identifiable [8], il est aujourd'hui établi qu'il s'agit d'une organisation de différentes zones neuronales connectées entre elles pour déclencher le réflexe émétique. [9] On parle maintenant de central pattern generator (CPG).

Le centre du vomissement, situé dans la medulla oblongata, est composé du noyau du tractus solitaire (NTS), du noyau dorsal moteur ainsi que des neurones situés à proximité. Il reçoit les informations venant des voies neuronales afférentes centrales (provenant de l'area postrema) et périphériques (issues du tube digestif) pour pouvoir émettre des influx efférents moteurs et aboutir au réflexe émétique.[10]

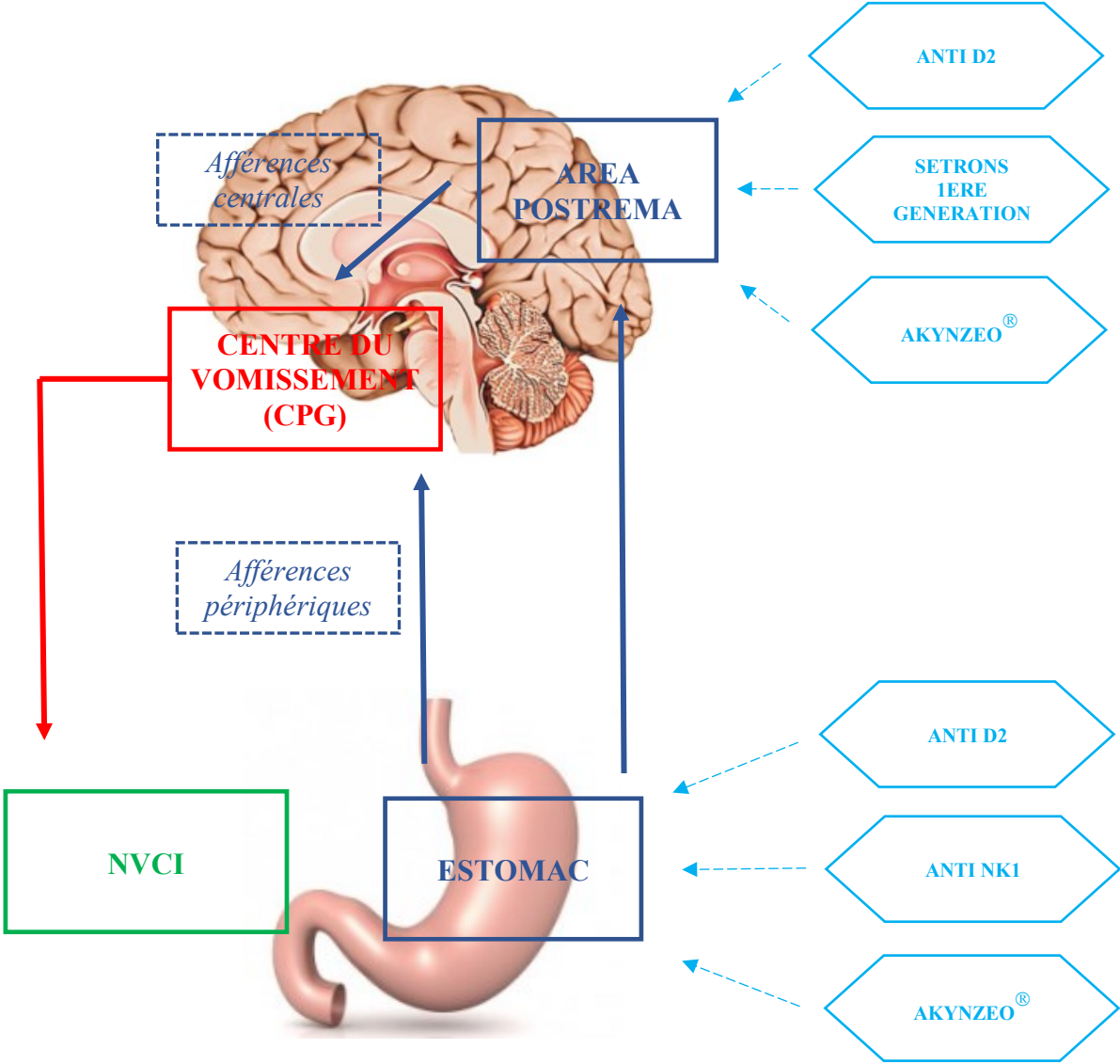


Figure 2: physiopathologie du réflexe émétique

## Les afférences périphériques

Il s'agit des afférences du nerf vague issues du tractus gastro-intestinal. L'activation de ces fibres peut se faire par stimulation directe ou indirecte via certains types de récepteurs et va entraîner la création d'un potentiel d'action qui remonte le long de la moelle épinière. Ce stimulus induit en retour une sensation de nausées et de vomissements.

Les afférences projettent directement sur le CPG ou indirectement via l'area postrema.

Plusieurs récepteurs peuvent stimuler ces fibres : les mécanorécepteurs et les chémorécepteurs.

Les mécanorécepteurs sont sensibles à la contraction ou la distension intestinale. [8]

Les chémorécepteurs de la muqueuse du tractus digestif sont sensibles aux neurotransmetteurs. En effet la production de toxines par les agents cytotoxiques permet aux cellules entérochromaffines de synthétiser, stocker et libérer ces neurotransmetteurs, entraînant l'activation de leurs chémorécepteurs respectifs présents en nombre sur les terminaisons nerveuses des afférences vagales du tractus digestif, en particulier les récepteurs 5-HT3 à la sérotonine et NK1 à la substance P. [11]

Parmi tous les neurotransmetteurs la sérotonine joue le rôle le plus important. En effet, les cellules entérochromaffines sont des cellules épithéliales très riches en sérotonine puisqu'elles synthétisent et stockent 90% de la sérotonine du tractus gastro-intestinal. La sérotonine est une amine du système nerveux central et périphérique, impliquée dans la régulation de processus physiques et psychologiques tels que l'humeur, l'appétit, la migraine et l'émésis.[12]

Elle est synthétisée en deux étapes à partir d'un acide aminé, le L-tryptophane : une première étape d'hydroxylation par la tryptophane hydroxylase (TPH) conduit au 5-hydroxytryptophane, qui est ensuite transformé en sérotonine par une étape de décarboxylation grâce à une enzyme non spécifique, la AADC (aromatic amino acid decarboxylase) (Figure 3). [11]

Il existe sept sous-types de récepteurs à la sérotonine, mais seulement les récepteurs 5-HT3 sont impliqués dans les NVCI.

Ce mécanisme est prédominant dans la phase aiguë des NVCI, ainsi l'inhibition périphérique de la liaison de la 5-HT à son récepteur sur les fibres vagales afférentes constitue le principal mécanisme d'action anti-émétique de ces NVCI.

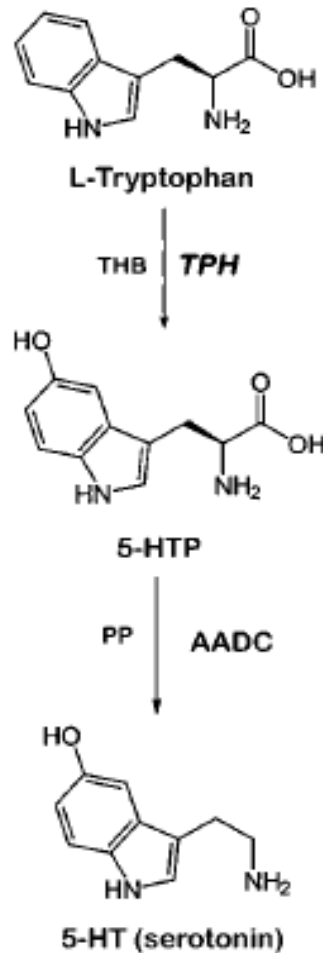


Figure 3: Biosynthèse de la sérotonine

### Les afférences centrales

Ces afférences jouent un rôle plus important dans les NVCI retardés. La Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ) ou «zone gâchette chimiosensible» est située au niveau du plancher du IVème ventricule, dans l'area postrema. En raison de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique à ce niveau du système nerveux central, la CTZ est sensible aux variations de composition et aux stimuli provenant de la circulation sanguine ou du liquide céphalo-rahidien. [10] Cette région, très vascularisée, est peuplée de neurones possédant un large

spectre de récepteurs aux neurotransmetteurs (récepteurs dopaminergiques D2, récepteurs sérotoninergiques 5-HT3 ou récepteurs muscariniques M). Toutefois, la molécule majoritaire est la substance P qui se lie aux récepteurs NK1. La CTZ envoie ensuite des influx nerveux au CPG, lequel provoque une stimulation des voies efférentes et ainsi le réflexe du vomissement.

La substance P est un polypeptide composé de 11 acides aminés, elle fait partie des trois tachykinines identifiées à ce jour (les autres étant la neurokinine A et la neurokinine B). Ces tachykinines se lient aux récepteurs NK (NeuroKine), trois sous-types ont été identifiés : NK-1, NK-2 et NK-3. La substance P se lie essentiellement au récepteur NK-1. [13] On retrouve ce récepteur au niveau des afférences périphériques, du NTS mais surtout dans la région de l'area postrema.[14] En plus de son rôle dans les NVCI, la substance P est également impliquée dans la régulation des troubles de l'humeur, l'anxiété ou la douleur. [15]

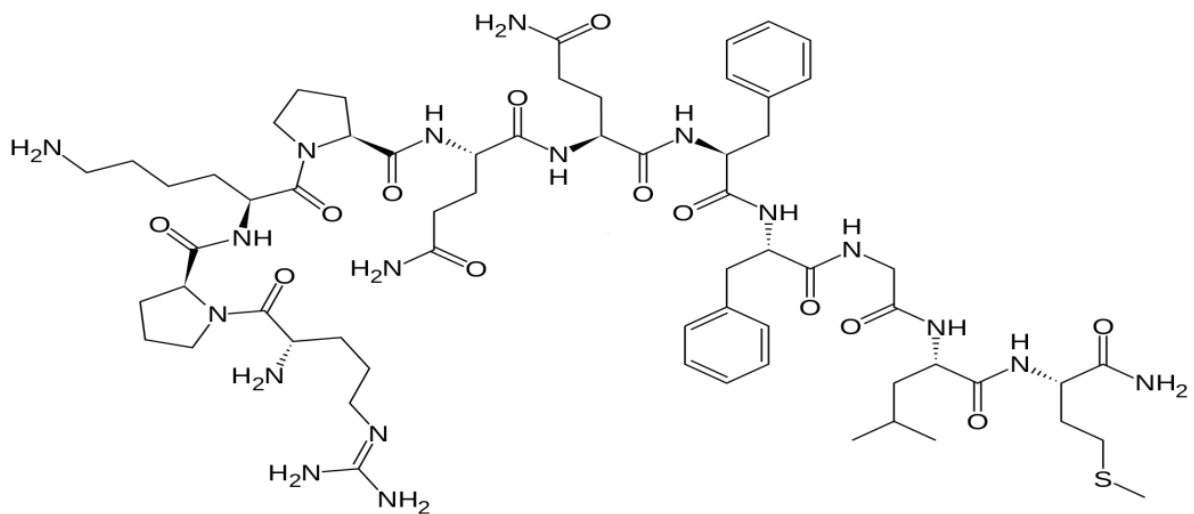


Figure 4: Substance P

Ainsi, les antagonistes des récepteurs NK-1 ont une action essentiellement centrale, même si ils peuvent avoir un site d'action périphérique.



## Le réflexe émétique

L'intégration de ces afférences centrales et périphériques aboutit au réflexe émétique.

Pendant les nausées les muscles abdominaux et le diaphragme se contractent et se relaxent simultanément. Cela aboutit à une sensation de vomissement imminent.

Un mouvement péristaltique entraîne le contenu de l'intestin grêle proximal dans l'estomac.

Le vomissement est caractérisé par une contraction des muscles du pharynx et du larynx, ce qui ferme la glotte et élève le voile du palais. Cela permet d'empêcher l'aspiration des vomissements dans la trachée. Les muscles de la paroi abdominale se contractent tandis que la cage thoracique est maintenue immobile et la pression intra-abdominale augmente. Enfin, le sphincter œsophagien inférieur (cardia) et l'œsophage entier se relâchent et le contenu gastrique est expulsé. [16]

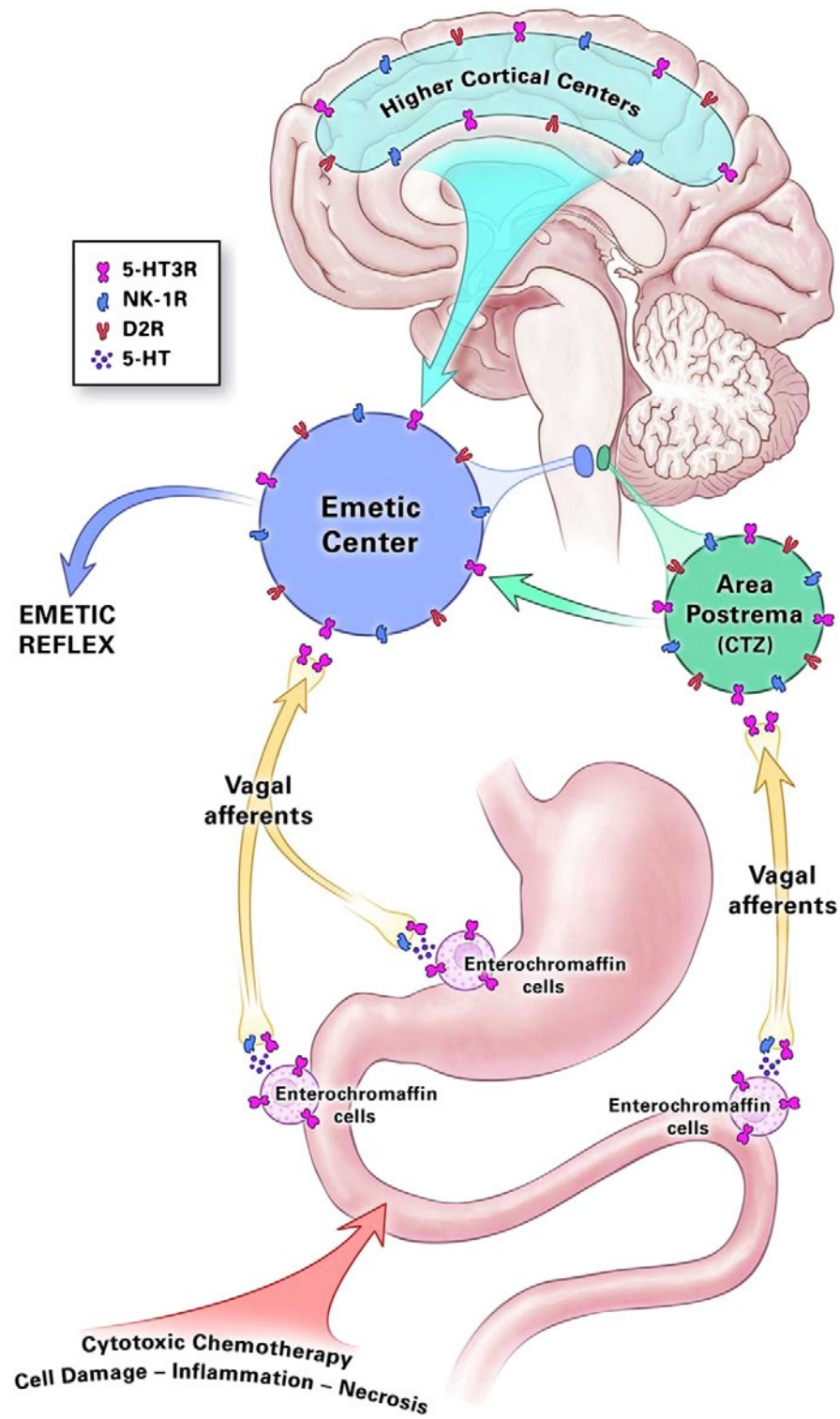


Figure 5: physiopathologie des NVCI[18]

## **1.2 Les différents nausées et vomissements chimio-induits**

### **1.2.1 Les nausées et vomissements anticipés**

Ils apparaissent dans les 48 heures précédant la chimiothérapie. Ils surviennent suite à l'évocation du traitement, avant l'administration. Les nausées et vomissement anticipés (NVA) touchent 25% des patients à partir du quatrième cycle de chimiothérapie, le risque de NVA augmente avec le nombre de cycle de traitement.[17]

Ce type d'emesis obéit à un réflexe de Pavlov et fait appel à la mémoire. Un stimulus conditionné (une hospitalisation, la vue d'une infirmière) associé avec un stimulus non conditionné (l'administration d'une chimiothérapie) produisent une réponse non conditionnée (nausées, vomissements). Après une période de conditionnement (la répétition de chimiothérapie) le stimulus conditionné est capable, au fil du temps, de provoquer une réponse conditionnée identique à celle engendrée par un stimulus inconditionné.

Ainsi après plusieurs cycles de traitement, les patients acquièrent la capacité de déclencher une réaction de nausées ou vomissements avant même de recevoir la chimiothérapie.[18]

Le traitement le plus efficace est de réduire les NVCI aigus et retardés. Des traitements pharmacologiques à base d'anxiolytiques peuvent être mis en place.

En effet Razavi et al ont conduit une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, démontrant l'utilité de l'ajout de l'alprazolam à un programme de support psychologique incluant la relaxation, pour le contrôle de NVA chez 57 patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein de stade II. Les résultats ont montré un taux significativement plus élevé de NVA (18% vs 0%) dans le groupe placebo comparé au groupe alprazolam ( $p=0.038$ ). De plus des différences significatives ont été observées pour la prise d'hypnotiques, la proportion d'utilisateurs d'hypnotiques était plus élevée (19%) dans le groupe placebo par rapport au groupe alprazolam (0%) après le 4<sup>ème</sup> cycle de chimiothérapie ( $p < 0,05$ ). Les auteurs ont conclu que l'ajout de l'alprazolam à un programme de soutien psychologique diminue l'apparition des NVA et permet de contrôler les troubles du sommeil consécutifs à une chimiothérapie.[19]

### 1.2.2 Les nausées et vomissement aigus

Les NCIV aigus se produisent dans les 24 premières heures qui suivent le début de l'administration de la chimiothérapie. Le délai d'apparition de ces symptômes est variable selon le médicament utilisé. En effet les HEC (Highly Emetogenic Chemotherapy ou Chimiothérapies Hautement Emétisantes) telles que le cisplatine entraînent des NVCI 1h à 2h après l'administration avec un pic à 4h alors que les MEC (Moderately Emetogenic Chemotherapy ou Chimiothérapie Moyennement Emétisante) telles que le carboplatine, la doxorubicine ou le cyclophosphamide peuvent être associées à un délai d'apparition de 12h (Figure 6). [20]

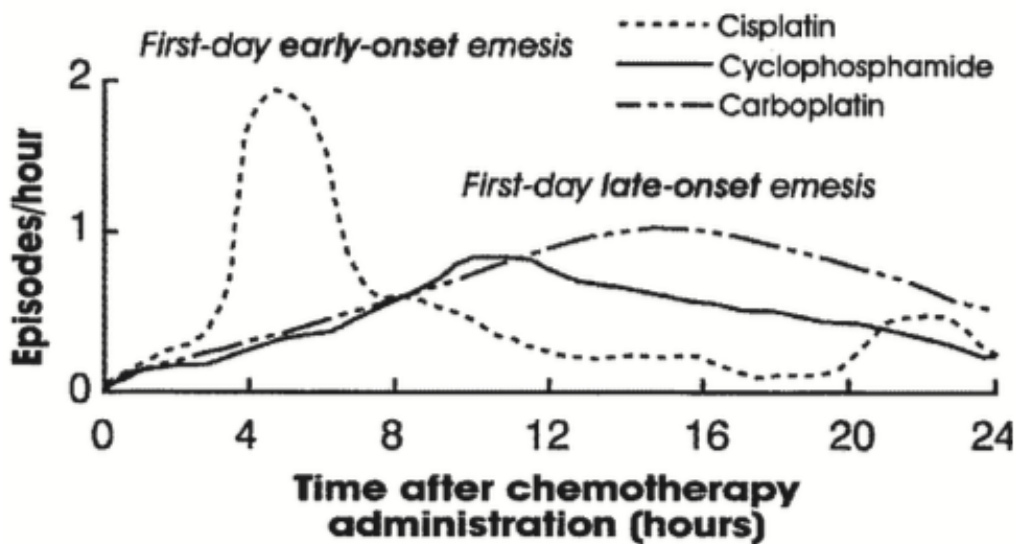


Figure 6: Pic d'incidence et sévérité des NVCI selon la molécule administrée

Les neurotransmetteurs impliqués sont la sérotonine et la substance P.

Durant cette phase, les cellules entérochromaffines vont entraîner la production de 5-HT qui va stimuler les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, situés sur les afférences vagales. Cela va entraîner la stimulation du centre du vomissement et ainsi initier le réflexe du vomissement. Les molécules circulant dans le sang peuvent également stimuler la zone chémoréceptrice (CTZ), non protégée par la BHE, ce qui va également activer le centre du vomissement. Les sétrons sont donc les molécules de choix afin d'éviter la survenue de ces NVCI.

La substance P et ses récepteurs NK1 sont également impliqués dans les NCIV aigus. Ces récepteurs se situent majoritairement au niveau central, mais également au niveau périphérique. Les anti-NK1 ont donc toute leur place dans la prévention des NVCI aigus.

### 1.2.3 Les nausées et vomissement retardés

Les NVCI retardés débutent 24 heures ou plus après l'administration de la chimiothérapie, avec un pic dans les 48 à 72 heures.[21]

Darmani et al ont montré une augmentation significative de l'ARNm du récepteur NK1 au niveau de l'area postrema 2h, 8h et 28h après l'administration de cisplatine à une dose de 10mg/kg, ils n'ont relevé qu'un seul pic au niveau digestif 28h après l'administration (Figure 8). Durant cette étude il a été mis en évidence une élévation de protéines appartenant au récepteur NK1 au niveau central avec des pics 2h, 8h et 33h après l'administration de cisplatine, en revanche les taux de protéines du récepteur 5-HT3 au niveau central n'ont pas significativement évolués (Figure 7). L'étude a montré que ces pics n'avaient une action seulement 40h après la chimiothérapie.[22]

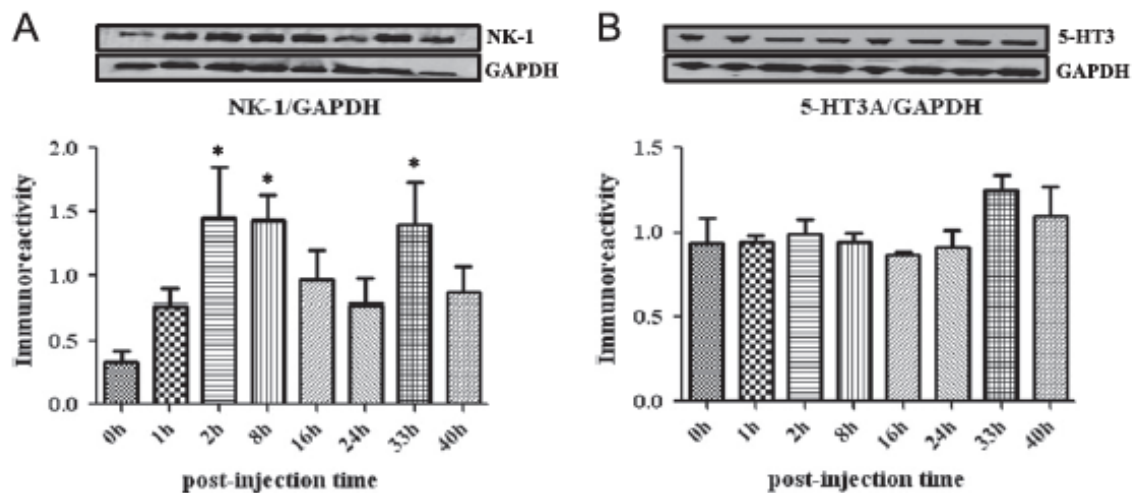


Figure 7: Variation des protéines du récepteur NK1 (A) et 5-HT3 (B) au niveau central

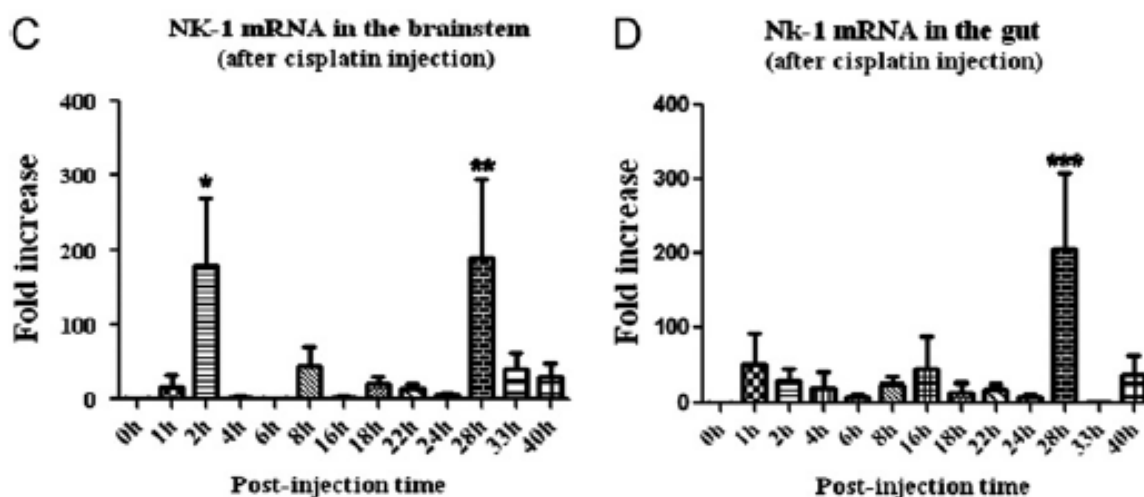


Figure 8: Variation de l'ARNm du récepteur NK1 au niveau central (C) et digestif (D)

La sérotonine ne semble pas jouer un rôle dans ces NVCI contrairement à la substance P. Les sétrons sont donc de moindre efficacité vis-à-vis des vomissements retardés par rapport aux anti-NK1.

### 1.3 Les facteurs de risque

La survenue de NVCI peut dépendre de plusieurs facteurs liés au patient et à l'agent cytotoxique utilisé.

#### 1.3.1 Facteurs liés au patient :

Plusieurs facteurs liés au patient peuvent permettre de prédire l'intensité des NVCI.

- Le sexe : de nombreuses études ont montré que les femmes ont des épisodes de NVCI plus sévères et plus longs que les hommes. [23]
- L'âge : en effet plus le patient est jeune plus il est susceptible de présenter des NVCI.[24] L'hypothèse émise est qu'il y aurait un nombre réduit de récepteurs chez les patients de plus de 60 ans.

- La consommation d'alcool et de tabac : des consommations chroniques (> 100g par jour) et/ou de tabac constituent des facteurs protecteurs.[25]
- Le mal des transports : il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic dans la survenue des NVCI.[26]
- Les antécédents de nausées ou vomissements gravidiques pour les femmes : en effet les patientes ayant été sujettes aux nausées ou vomissements pendant leurs grossesses sont plus à risque de NVCI.
- Les antécédents de NVCI lors d'une chimiothérapie antérieure : un patient ayant vécu des expériences désagréables lors de précédents protocoles sera plus susceptible de présenter les mêmes manifestations lors d'un prochain traitement.[27]
- L'anxiété : les patients anxieux sont plus susceptibles de développer des NVCI. [28]

La plupart des mécanismes pouvant expliquer l'impact de ces facteurs de risque sont inconnus à ce jour. Néanmoins de nombreuses études ont montré l'importance de leur prise en compte. Roscoe et al a compilé les données de trois études internationales et a montré que l'âge ( $p < 0.0001$ ) et la susceptibilité aux NV ( $p = 0.034$ ) sont d'importants facteurs prédictifs. [29] Warr et al a montré qu'un jeune âge ( $p = 0.006$ ), une faible consommation d'alcool ( $p = 0.0048$ ) ainsi que des antécédents de mal des transports ( $p = 0.0007$ ) sont des facteurs de risque de NVCI.[30]

Hesketh et al ont montré que le sexe masculin ( $p = 0.023$ ), un âge élevé ( $p = 0.021$ ) et une consommation excessive d'alcool ( $p = 0.027$ ) sont associés à des plus faibles taux de NVCI.[31]

Le réseau régional de cancérologie en Lorraine (ONCOLOR) a élaboré un score de risque émettant personnel, prenant en compte les facteurs de risque et protecteurs vis-à-vis des NVCI (Tableau 2).

Tableau 2: Score de risque émettant personnel [34]

Facteur de risque	Caractéristiques	Score
<b>Age</b>	< 50 ans	2
	≥ 50 ans	1
<b>Sexe</b>	Féminin	2
	Masculin	1
<b>Consommation éthylique</b>	Non	2
	Oui	1
<b>Antécédents de vomissements gravidiques ou de mal des transports</b>	Oui	2
	Non	1
<b>Anxiété</b>	Oui	2
	Non	1
<b>Antécédents de chimiothérapie avec NVC</b>	Oui	3
	Non	1

Si le score est inférieur à 8 le risque de NVC est standard, s'il est supérieur ou égal à 8 le risque est élevé.

La MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) a également développé un score [32] permettant de prédire le risque de NVC en fonction de certains critères tels que l'âge, les comorbidités, la consommation d'alcool, le nombre de cycle de chimiothérapie, le stade et la localisation du cancer, l'ajout d'un traitement par radiothérapie et le type de chimiothérapie (Tableau 3).



Tableau 3: Score de risque émétique du MASCC

Paramètres	Description des paramètres	Score
<b>Age</b>	De 40 à 60 ans	-3
	Plus de 60 ans	-4
<b>Comorbidité(s)</b>	Présence de comorbidité(s)	-2
<b>Consommation d'alcool</b>	A moins 1 verre /jour	-1
<b>Cycle</b>	A partir du 3 <sup>ème</sup> cycle	-1
<b>Stade du cancer</b>	Stade 1 ou 2	+1
<b>Localisation du cancer</b>	Cancer gynécologique ou digestif	-2
<b>Radiothérapie</b>	Absence d'anti-émétique pour la radiothérapie	+2
<b>Chimiothérapie</b>	Carboplatine ou Cisplatine	+3
<b>Chimiothérapie</b>	Anthracycline	+2

En fonction du score :

- Si  $0 \leq \text{score} \leq 3$  : 5% de risque
- Si  $3 < \text{score} < 7$  : 7.4% de risque
- Si  $7 \leq \text{score} < 9$  : 24.4% de risque
- Si  $9 \leq \text{score} < 11$  : 40.7% de risque
- Si  $11 \leq \text{score} < 13$  : 58.1% de risque
- Si  $\text{score} \geq 13$  : 80% de risqué

### 1.3.2 Facteurs liés au traitement

La prévention des NVCI doit prendre en compte le potentiel émétique de la chimiothérapie utilisée. Au fil des années, plusieurs classifications ont été utilisées pour classer les chimiothérapies. En 1997, Hesketh a proposé une première classification en cinq niveaux (<10% de patients ayant des NVCI sans prophylaxie anti-émétique, 10-30%, 30-60%, 60-90%, >90%) ainsi qu'un algorithme permettant d'additionner le potentiel émétique d'une combinaison d'antinéoplasiques. En 2005, Grunberg a simplifié cette classification en quatre niveaux (Tableau 4) [33] :

Tableau 4: Classification de Grunberg en fonction du potentiel émétisant de la chimiothérapie

Niveau émétisant	Pourcentage de patients ayant des NVCI sans prophylaxie anti-émétique
<b>Hautement émétisant</b>	> 90%
<b>Modérément émétisant</b>	30-90%
<b>Faiblement émétisant</b>	10-30%
<b>Très faiblement émétisant</b>	<10%

Les différentes recommandations actuelles se basent sur cette classification. En fonction de la catégorie à laquelle appartient la molécule, la prévention des NVCI est différente.

Lors de l'utilisation de plusieurs antinéoplasiques, celui qui a le plus fort pouvoir émétisant détermine le niveau de prophylaxie.

Par ailleurs la dose d'agent utilisée, la voie, la durée et la vitesse d'administration, ainsi que la concomitance avec un traitement par radiothérapie peuvent faire varier le pouvoir émétisant de la chimiothérapie.

Les principales autorités (MASCC, ESMO (European Society for Medical Oncology), ASCO (American Society of Clinical Oncology)) proposent la même classification concernant le potentiel émétisant des chimiothérapies.

Tableau 5: Potentiel émétisant des antinéoplasiques et des thérapies ciblées administrées par voie intraveineuse [36]

Hautement émétisant	Modérément émétisant
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anthracycline + cyclophosphamide</li> <li>- Carmustine</li> <li>- Cisplatine</li> <li>- Cyclophosphamide &gt; 1500mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Dacarbazine</li> <li>- Streptozocine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alemtuzumab</li> <li>- Azacytidine</li> <li>- Bendamustine</li> <li>- Carboplatine</li> <li>- Clofarabine</li> <li>- Cyclophosphamide ≤ 1500mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Cytarabine &gt; 1000mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Daunorubicine</li> <li>- Doxorubicine</li> <li>- Epirubicine</li> <li>- Idarubicine</li> <li>- Ifosfamide</li> <li>- Irinotecan</li> <li>- Oxaliplatine</li> <li>- Thiotepa</li> <li>- Trabectédine</li> </ul>
Faiblement émétisant	Très faiblement émétisant
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aflibercept</li> <li>- Bortezomib</li> <li>- Brentuximab</li> <li>- Cabazitaxel</li> <li>- Cetuximab</li> <li>- Cytarabine ≤ 1000mg/m<sup>2</sup></li> <li>- Docétaxel</li> <li>- Doxorubicine HCL liposomale</li> <li>- Eribuline</li> <li>- Etoposide</li> <li>- 5-fluorouracile</li> <li>- Gemcitabine</li> <li>- Ipilimumab</li> <li>- Ixabepilone</li> <li>- Méthotrexate</li> <li>- Mitomycine</li> <li>- Mitoxantrone</li> <li>- Nab-paclitaxel</li> <li>- Paclitaxel</li> <li>- Panitumumab</li> <li>- Pemetrexed</li> <li>- Pertuzumab</li> <li>- Temsirolimus</li> <li>- Topotecan</li> <li>- Trastuzumab-emtansine</li> <li>- Vinflunine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bevacizumab</li> <li>- Bléomycine</li> <li>- Busulfan</li> <li>- Cladribine</li> <li>- Fludarabine</li> <li>- Ofatumumab</li> <li>- Pixantrone</li> <li>- Rituximab</li> <li>- Trastuzumab</li> <li>- Vinblastine</li> <li>- Vincristine</li> <li>- Vinorelbine</li> </ul>

## 1.4 Les traitements

### 1.4.1 Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 ou sétrons

Le développement de cette classe a été une avancée majeure dans la thérapie anti-émétique. Leur efficacité et l'absence d'EI majeurs leur confèrent une place prépondérante dans les différentes recommandations internationales.

Miner et Sanger, dans le milieu des années 80, sont les premiers à avoir démontré qu'un antagonisme sélectif des récepteurs 5-HT3 pouvait atténuer les effets du cisplatine sur les NVCI. [34] Le premier sétron commercialisé a été l'ondansétron en 1991, puis le granisétron et le dolasétron ont rapidement suivi.

Il existe actuellement cinq molécules dans cette classe : l'ondansétron, le granisétron, le tropisétron, le dolasétron sont des sétrons de première génération et le palonosétron est un sétron de seconde génération.

Parmi ces molécules, trois sont aujourd'hui commercialisées en France :

- L'ondansétron : Zophren<sup>®</sup>, Setofilm<sup>®</sup>
- Le granisétron : Kytril<sup>®</sup>
- Le palonosétron : Aloxi<sup>®</sup>

Ces molécules sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine. Il s'agit d'un récepteur-canal cationique : il est composé de 5 protéines formant un canal transmembranaire, son activation entraîne la libération d'ions sodium, potassium et calcium (Figure 9). L'équilibre électrique entre l'intérieur et l'extérieur du neurone est ainsi modifié, et un signal électrique est transmis à travers la membrane de la cellule. [35] Ainsi l'inhibition de ce récepteur, principalement au niveau des fibres vagues afférentes mais aussi au niveau central, est le principal mécanisme qui confère aux sétrons leur propriété anti-émétique.

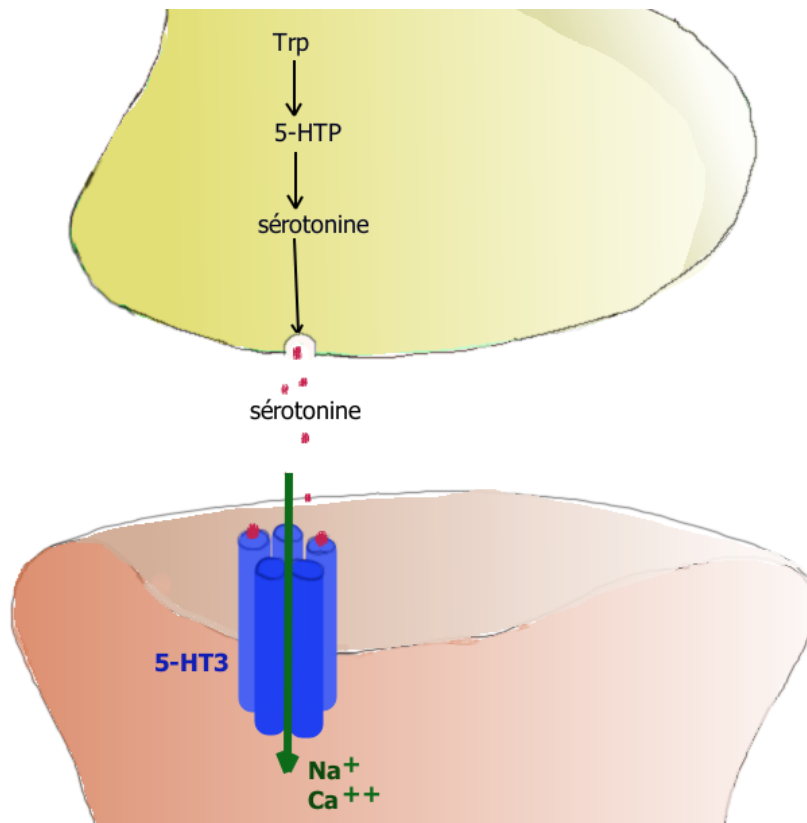


Figure 9: Récepteur 5-HT3 à la sérotonine

La sérotonine est le neurotransmetteur le plus important dans les NVCI aigus, alors qu'il semble jouer un rôle moins important dans la phase retardée. Les sétrons sont donc plus efficaces dans la prévention des NVCI aigus.

Les principaux EI sont la constipation et les céphalées, ils toucheraient 10% des patients quel que soit le sétron utilisé. [36] On peut également noter une élévation transitoire des transaminases. [37]

De nombreuses études ont montré une équivalence thérapeutique entre les quatre sétrons de première génération. Des doses plus élevées que les posologies recommandées n'améliorent pas l'activité des sétrons car les récepteurs sont saturés.

Une méta-analyse de 14 études, incluant 6467 patients, a montré qu'il n'y avait aucune différence significative entre le granisétron et l'ondansétron. [38] Une étude italienne a comparé l'efficacité de l'ondansétron et du granisétron chez 966 patients traités par cisplatine

haute dose. Tous les patients recevaient en plus de la dexaméthasone. Il a été montré un profil d'efficacité et de tolérance similaire entre les deux sétrons. [39]

#### 1.4.1.1 Les sétrons de première génération

Tableau 6: Posologies de l'ondansétron et du granisétron

	PER OS	INTRA VEINEUX
<b>Ondansétron</b>	8mg 2 heures avant le début de la chimiothérapie	8mg en IV lente (30 secondes), 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. Possibilité d'aller jusqu'à 16mg. Cette dose peut être suivie de 2 injections de 8mg en IV lente à 4 heures d'intervalle.
<b>Granisétron</b>	1mg x 2/jour ou 2md x 1/jour dans l'heure précédant la chimiothérapie	1 à 3mg en IV lente ou perfusion 5 minutes avant le début de la chimiothérapie

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8mg d'ondansétron chez les insuffisants hépatiques. Il n'est par contre pas nécessaire d'adapter les doses de granisétron en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.

Tableau 7: Pharmacocinétique de l'ondansétron et du granisétron

	Ondansétron	Granisétron
<b>Temps d'atteinte pic plasmatique</b>	1.5 heures (per os) 15 minutes (IV)	2 heures
<b>Biodisponibilité</b>	60%	60%
<b>Demi-vie</b>	3 heures	9 heures
<b>Liaison aux protéines plasmatiques</b>	70 à 76%	65%
<b>Métabolisation</b>	CYP3A4	CYP3A4
<b>Elimination</b>	Urines	Urines (60%) et selles (40%)

### 1.4.1.2 Palonosétron

Le palonosétron est un sétron de seconde génération, qui a une activité à la fois centrale et périphérique. Comparativement aux sétrons de première génération, il a une puissance d'action plus élevée, une affinité 30 fois et 100 fois supérieure pour les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> par rapport au granisétron et à l'ondansétron. Il possède également une demi-vie plus longue (40 heures). Il se lie de façon différente aux récepteurs et possède une meilleure efficacité sur les NCVI retardés. [40][41]

Plusieurs études ont montré l'équivalence en termes d'efficacité de ce sétron avec les sétrons de première génération dans la prévention des NCVI aigus. Le palonosétron a également une action sur les NCVI retardés.

En effet Aapro et al a comparé l'efficacité du palonosétron aux doses de 25mg et 75mg à l'ondansétron sur 667 patients traités avec une HEC. Le palonosétron était au moins aussi efficace sur les NCVI aigus que l'ondansétron (taux de réponse complète (RC : absence de vomissements et de médicaments de secours) respectivement de 59,2% 65,5% et 57,0%). Le palonosétron était légèrement plus efficace sur les NCVI retardés (24h-120h). Le temps moyen d'apparition du premier épisode émétique était significativement plus long avec le palonosétron 25mg (>120h) et 75mg (>120h) qu'avec l'ondansétron (42,7h) (p=0,023 et p=0,006 respectivement).[42]

Saito et al a mené une étude randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité du palonosétron (75mg) au granisétron (40µg/kg) en association avec 3 jours de dexaméthasone sur 1143 patients. Pendant la phase aiguë, 75,3% des patients traités par palonosétron ont exprimé une RC contre 73,3% pour les patients traités par granisétron. Pendant la phase retardée le taux s'élevait à 56,8% pour le palonosétron et 44,5% pour le granisétron (p<0,0001). [43]

Contrairement aux sétrons de première génération le palonosétron fait preuve d'une coopérativité positive, c'est-à-dire que la fixation du palonosétron au récepteur entraîne une augmentation de l'affinité du récepteur pour une autre molécule de palonosétron.

Cette coopérativité positive peut être due au comportement allostérique du palonosétron (sa fixation sur le récepteur 5-HT<sub>3</sub> va modifier la conformation du récepteur à la sérotonine) alors que l'ondansétron et le granisétron sont des antagonistes compétitifs. [44]

Cela pourrait s'expliquer par la différence de structure des molécules, en effet contrairement au palonosétron les sétrons de première génération ont des similitudes avec la sérotonine (Figure 10).

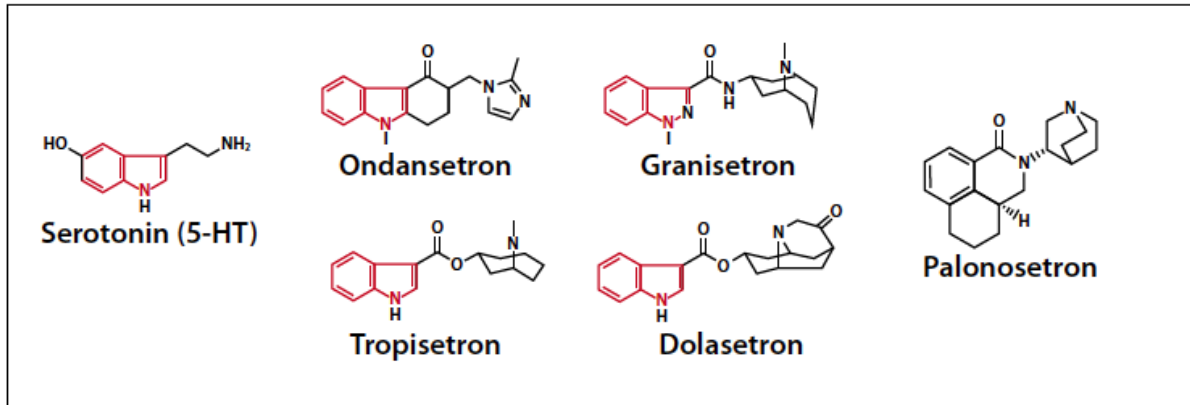


Figure 10: Structure chimique de la sérotonine et des sétrons

Il est donc supposé que le palonosétron interagirait avec les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> en des points différents de ceux visés par les sétrons de première génération. [45]

De plus des études ont montré grâce à des techniques de microscopie par fluorescence que la fixation du palonosétron est également associée à un changement conformationnel du récepteur, qui est internalisé et ainsi « non détecté » par la sérotonine, ce qui n'est pas le cas avec les sétrons de première génération. Les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> sont naturellement internalisés après liaison à la sérotonine et réapparaissent à la surface après 1 heure. La liaison avec le palonosétron étant approximativement 2500 fois plus élevée que la liaison avec la sérotonine, les récepteurs réapparaissent à la surface des cellules après au moins 2,5 heures.[46]

L'efficacité du palonosétron sur les NVCI retardés pourrait également s'expliquer par une action sur le récepteur NK1, bien que le palonosétron ne se lie pas directement à ce récepteur. Dans les années 2000, l'existence d'un crosstalk (lien interactif d'up and down regulation) entre les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et NK1 a été mis en évidence (Figure 11), montrant que l'activité du récepteur 5-HT<sub>3</sub> pouvait influencer celle du récepteur NK1 et vice-versa. [47][48]

Des études ont montré que le palonosétron pourrait avoir une action sur les récepteurs NK1. Une première étude sur des rats a été menée pour savoir si le palonosétron, le granisétron et l'ondansétron pouvaient bloquer les réponses des récepteurs NK1. Du cisplatine leur a été administré, puis la réponse neuronale après stimulation avec la substance P a été mesurée 10



heures plus tard. Ils ont ensuite reçu du palonosétron, du granisétron et de l'ondansétron, une fois le sétron éliminé la réponse neuronale à la substance P a de nouveau été mesurée. Les résultats ont montré que seule l'exposition au palonosétron a inhibé la réponse des agonistes au récepteur NK1. [49]

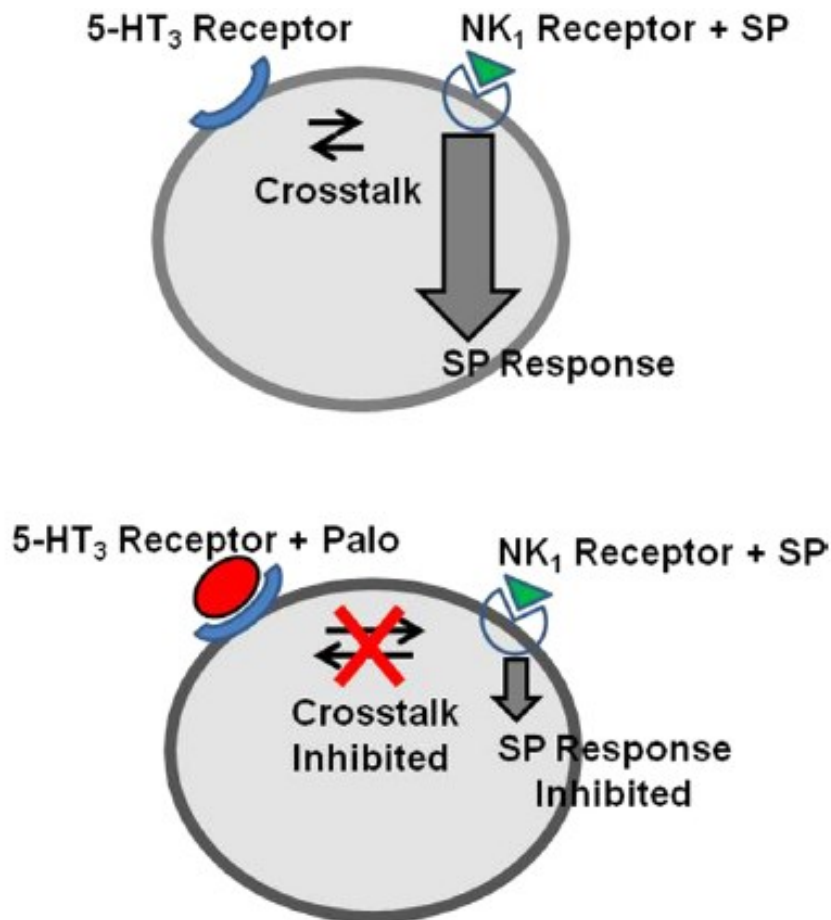


Figure 11: Illustration du crosstalk des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et NK<sub>1</sub>

Ces mécanismes expliqueraient l'action du palonosétron sur les NVCI retardés, démontrée dans plusieurs études. Ayer Botrel et al ont réalisé une méta analyse de plusieurs études comparant l'efficacité du palonosétron avec l'ondansétron, le granisétron et le dolasétron non commercialisé en France. Les patients traités par palonosétron ont montré un taux plus faible de nausées aiguës et retardées par rapport aux autres sétrons. La conclusion était la même pour les vomissements en phase aiguë et en phase retardée.[50]

Toutes les recommandations internationales préconisent l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs NK1 dans la prévention des NVCI avec les HEC. Il s'agit alors de savoir si la présence de ces molécules va masquer l'effet du palonosétron sur les NVCI retardés ou bien s'ils vont avoir une action synergique.

De récentes études ont montré que lorsque le palonosétron était administré avec un antagoniste du récepteur NK1, la réponse à la substance P pouvait être inhibée avec un effet synergique. Le taux de calcium mobilisé suite à la liaison de la substance P à son récepteur a été mesuré. Concernant les cellules pré-traitées avec du granisétron ou de l'ondansétron, le taux de calcium relevé était identique aux cellules non pré-traitées. La mobilisation en ions calcium a diminué lorsque les cellules ont été pré-traitées avec du palonosétron seul, du nétupitant seul et l'association palonosétron/nétupitant (Figure 12). On observe également une synergie d'effet des deux anti-émétiques. [51]

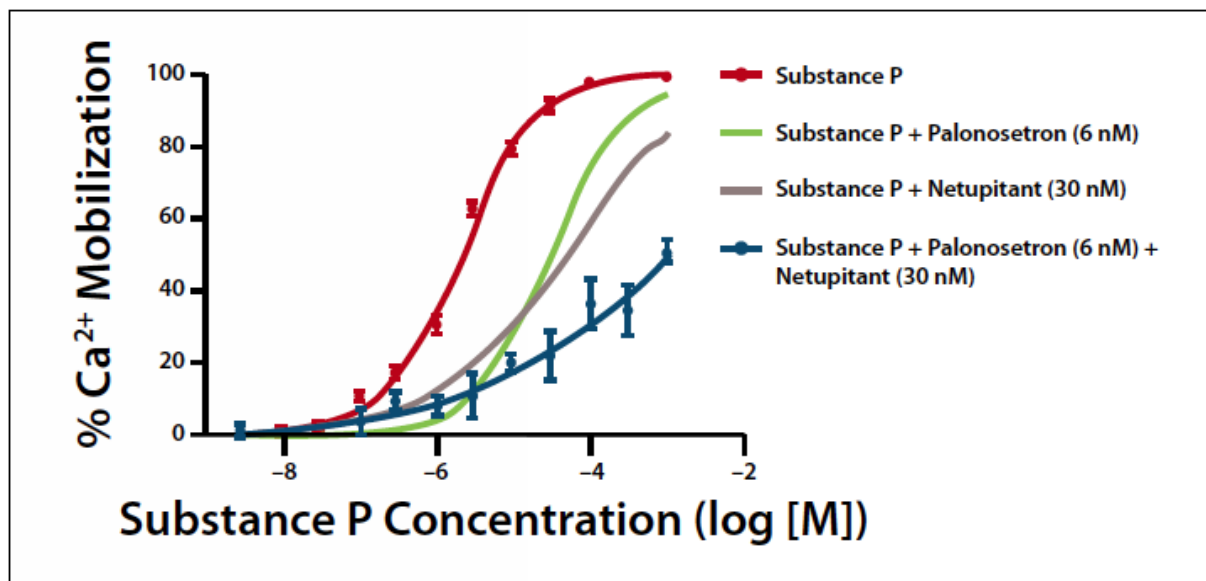


Figure 12: Effets du palonosétron et du nétupitant sur la réponse à la substance P

L'administration de palonosétron IV consiste en un bolus de 250 µg, 30 minutes avant le début de l'administration de la chimiothérapie.

Tableau 8: Pharmacocinétique du palonosétron

	IV	Per os
<b>Temps d'atteinte pic plasmatique</b>	1 heure	5.1 heures
<b>Biodisponibilité</b>		97%
<b>Demi-vie</b>	40 heures	40 heures
<b>Liaison aux protéines plasmatiques</b>	62%	62%
<b>Métabolisation</b>	CYP2D6	CYP2D6
<b>Elimination</b>	Urines	Urines

Les principaux EI sont des céphalées et une constipation.

Le palonosétron est essentiellement métabolisé par le CYP2D6, il n'a néanmoins pas été observées d'interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP2D6. Il n'est ni inhibiteur ni inducteur du CYP450.

#### 1.4.2 Les antagonistes des récepteurs NK1

La substance P est une tachykinine qui agit par stimulation des récepteurs NK-1. Ils sont présents au niveau central et notamment au niveau de la CTZ et du noyau du tractus solitaire, ainsi qu'au niveau périphérique sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal. L'action de la substance P étant principalement centrale, ces molécules doivent passer la barrière hémato-encéphalique.

Les antagonistes des récepteurs NK-1 diffèrent des sétrons sur plusieurs points. En effet, contrairement aux sétrons qui sont spécifiques de la sérotonine, ces molécules peuvent antagoniser l'effet émétique de l'apomorphine, la morphine, la nicotine, le sulfate de cuivre, les radiations, le cyclophosphamide ou encore le cisplatine.[52]

De plus, les anti NK-1 agissent principalement au niveau central alors que les antagonistes des récepteurs 5-HT3 ont une action majoritairement périphérique.[53]

### 1.4.2.1 Aprépitant et rolapitant

Le chef de file de cette classe d'anti-émétiques est l'aprépitant (Emend<sup>®</sup>). Il s'agit d'un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs NK-1. Il s'administre par voie orale, à raison de 125 mg le premier jour, puis 80 mg les 2 jours suivants. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

Le rolapitant (Varuby<sup>®</sup>) est le deuxième anti-émétique de cette classe. Contrairement à l'aprépitant, il s'administre seulement le 1<sup>er</sup> jour de la chimiothérapie (180 mg 2 heures avant le début de l'administration). La principale différence avec l'aprépitant réside dans le fait que le rolapitant possède moins d'interactions médicamenteuses.

Les études ont montré une efficacité de l'aprépitant lorsqu'il est associé à d'autres substances anti-émétiques telles que les sétrons ou les corticoïdes.

Wit et al ont compilé les données de deux études multicentriques, randomisées, en double aveugle avec un design identique. Il s'agissait de patients traités par cisplatine haute dose, randomisés dans 2 bras de traitements : ondansétron plus dexaméthasone ou bien ondansétron, dexaméthasone et aprépitant. L'efficacité (absence de vomissements et de nausées interférant avec les activités quotidiennes du patient) a été suivie sur cinq jours. Les auteurs ont montré une différence significative sur l'efficacité du traitement en faveur du groupe aprépitant. Le taux de réponse était de 61% au cycle 1 et de 59% au cycle 6 pour les patients traités avec l'aprépitant et de 46% au cycle 1 et 40% au cycle 6 pour le deuxième groupe. Il a ainsi été montrée une différence significative sur l'efficacité du traitement en faveur du groupe aprépitant ( $p < 0,006$ ) pour tous les cycles. [54]

L'aprépitant agit sur les NVCi aigus et retardés comme le montre une étude de 2003. Tous les patients étaient traités par ondansétron et dexaméthasone, un des deux groupes recevait en plus de l'aprépitant. Le taux de RC (absence de vomissements et de médicaments de secours) était évalué. La différence en faveur de l'aprépitant était visible pour la phase aiguë (82.8% vs. 68.4% ;  $P < 0.001$ ) et la phase retardée (67.7% vs. 46.8% ;  $P < 0.001$ ) (Figure 13). [55]

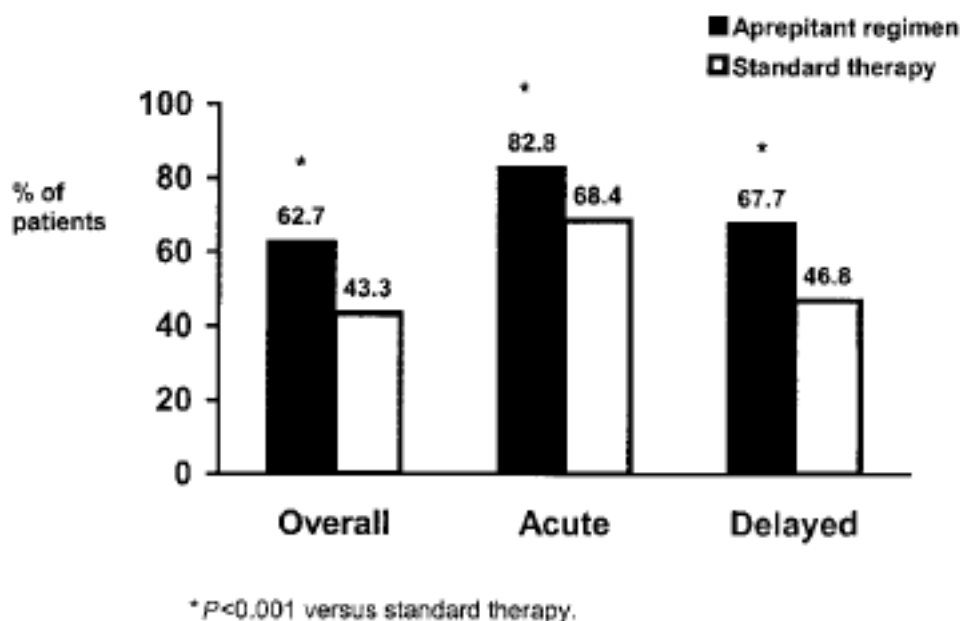


Figure 13: Pourcentage de RC pendant 5 jours, la phase aiguë et la phase retardée

Ce sont des molécules globalement bien tolérées. La constipation et le hoquet sont les EI le plus souvent rapportés. Parmi les autres EI nous pouvons citer l'asthénie ou les céphalées. Sur le plan biologique, une élévation des enzymes hépatiques peut être rapportée.

Tableau 9: Pharmacocinétique de l'aprépitant et du rolapitant

	Aprépitant	Rolapitant
<b>Temps d'atteinte pic plasmatique</b>	4 heures	4 heures
<b>Biodisponibilité</b>	67% (80mg) 59% (125mg)	100%
<b>Demi-vie</b>	9 à 13 heures	7 jours
<b>Liaison aux protéines plasmatiques</b>	97%	99,8%
<b>Métabolisation</b>	CYP3A4	CYP3A4
<b>Elimination</b>	Urines (57%) et selles (43%)	Selles

L'aprépitant est un substrat du CYP3A4, un inhibiteur modéré du CYP3A4 ainsi qu'un inducteur du CYP2C9. Les interactions médicamenteuses sont donc potentiellement nombreuses. En tant qu'inhibiteur du CYP3A4, l'aprépitant peut entraîner une élévation ou une diminution des médicaments métabolisés par cette enzyme. Des interactions sont également observées avec les substrats du CYP2C9 [56]

Mc Crea et al a montré que l'administration d'aprépitant avec de la dexaméthasone et de la méthylprednisolone, deux substrats du CYP3A4, entraînait une augmentation significative de ces corticostéroïdes ( $p < 0,010$ ). [57]

Une autre étude a montré une augmentation significative de la concentration de midazolam (substrat du CYP3A4) par 2,3% le premier jour de traitement de chimiothérapie (J1) et par 3,3% le cinquième jour (J5) ( $p < 0,01$ ). Une augmentation de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de midazolam a été observée (1,5 fois la  $C_{max}$  à J1,  $p < 0,05$ , et 1,9 fois la  $C_{max}$  à J5,  $p < 0,01$ ). [58]

Une étude de 2006, en double aveugle, randomisée, versus placebo, a voulu montrer l'effet de l'aprépitant sur la warfarine. Il a été observée une diminution des concentrations de warfarine (diminution maximale de 34% de la concentration,  $p < 0,01$ ) ainsi que de l'INR (décroissance maximale de 11%,  $p = 0,01$ ) trois jours après l'introduction de l'aprépitant. [59]

La principale différence du rolapitant avec l'aprépitant réside dans le fait que le rolapitant possède moins d'interactions médicamenteuses. C'est un inhibiteur modéré du CYP2D6, il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'il est administré avec les substrats de cette enzyme et notamment ceux à marge thérapeutique étroite. C'est également un substrat du CYP3A4, il doit être utilisé avec prudence avec les inducteurs enzymatiques puissants. Le rolapitant n'est toutefois pas un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A4.

Tableau 10: Les interactions médicamenteuses de l'aprépitant [33]

Classe	Principe actif	Conduite à tenir	Risque	Mécanisme
<b>EFFET DE L'APREPITANT SUR LA PHARMACOCINETIQUE D'AUTRES MEDICAMENTS</b>				
<b>Anti psychotique</b>	Pimozide	Ne pas associer	Risque de surdosage susceptible de provoquer un allongement de l'espace QT	Inhibition du CYP3A4
<b>Dérivés de l'ergot de seigle</b>		Surveiller du fait de la métabolisation par la même isoenzyme	Augmentation de la concentration plasmatique des dérivés de l'ergot de seigle, risque d'ergotisme	Inhibition du CYP3A4
<b>Corticoïdes</b>	Dexaméthasone	Diminuer la posologie de la dexaméthasone de 50% (per os ou IV)	Augmentation de la concentration plasmatique en corticoïdes	Inhibition du CYP3A4
	Méthylprednisolone	Diminution de la posologie de 50% per os et 25% IV		
<b>Chimiothérapies</b>	Irinotécan	Surveiller les effets secondaires dose-dépendants du fait de la métabolisation par la même isoenzyme	Diminution de la concentration plasmatique des cytotoxiques	Induction du CYP3A4
	Etoposide			
	Vinorelbine			
	Docétaxel			
	Paclitaxel			
<b>Benzodiazépines</b>	Midazolam	Diminuer la posologie des benzodiazépines	Augmentation de la concentration plasmatique en benzodiazépine	Inhibition du CYP3A4
	Alprazolam			
<b>Médicaments métabolisés par le CYP2C9</b>	Warfarine	Surveiller l'INR pendant les 2 semaines qui suivent chaque cure d'aprépitant	Baisse de la concentration plasmatique de l'antivitamine K, diminution de l'INR	Induction du CYP2C9
	Phénytoïne	Surveillance clinique, doser la concentration plasmatique de phénytoïne	Baisse de la concentration plasmatique de la phénytoïne	
<b>EFFETS D'AUTRES MEDICAMENTS SUR LA PHARMACOCINETIQUE DE L'APREPITANT</b>				
<b>Médicaments inhibant le CYP3A4</b>	Kétoconazole	Surveiller des symptômes de surdosage de l'aprépitant (sommolence, céphalées...)	Augmentation des concentrations plasmatiques de l'aprépitant (par 5 avec le kétoconazole)	Inhibition du CYP3A4
	Clarithromycine			
	Télithromycine			
	Rifampicine			

### **1.4.2.2 Nétupitant**

Le nétupitant est un nouvel anti-émétique. Il diffère de l'aprépitant par sa demi-vie (90 heures) et par son faible nombre d'interactions.

C'est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs NK1. Une étude utilisant des images par tomographie par émission de positons avec un traceur sélectif du récepteur NK1 a permis de déterminer les niveaux et la durée d'occupation des récepteurs NK1 centraux par le nétupitant. A la dose de 300mg, plus de 90% des récepteurs étaient occupés, et 96 heures après l'administration les taux d'occupation variaient encore de 62% à 94%, ce qui témoigne d'une longue durée d'action. [60]

Le nétupitant a une biodisponibilité de plus de 60%, le pic plasmatique est atteint en un peu plus de 5 heures, il présente une forte liaison aux protéines plasmatiques (99,5%). Il est métabolisé par le CYP3A4 pour donner trois métabolites : le dérivé desméthylé M1, le dérivé N-oxyde M2 et le dérivé OH-méthyle M3). Sa demi-vie est de 90 heures, il est éliminé dans les urines et dans les selles. [61]

Le nétupitant est un inhibiteur modéré du CYP3A4, il convient donc de porter une attention particulière aux chimiothérapies métabolisées par le CYP3A4 et tout autre médicament métabolisé par cette enzyme.

### **1.4.3 Les corticoïdes**

Les corticoïdes ont montré leur efficacité comme agent anti-émétique en monothérapie pour les HEC, et en association avec d'autres anti-émétiques pour les MEC et les HEC.[62][63]

Une étude italienne portant sur 408 patients a montré que la dexaméthasone est plus efficace sur les NVCI aigus et retardés que le granisétron seul et les deux combinés sont plus efficaces que les deux molécules utilisées séparément.

Le mécanisme d'action anti-émétique de ces molécules est encore peu connu. Les corticoïdes agiraient au niveau des prostaglandines en limitant leur production. Il a été également suggéré que les corticoïdes agiraient au niveau de la zone chémoréceptrice déclenchante, en modifiant la perméabilité capillaire, ou qu'ils auraient un rôle dans la libération des endorphines.



Les corticoïdes administrés en dose unique ou pendant un temps bref et à de faibles posologies ont un profil de toxicité différent de celui observé lors de l'administration à long terme. Les EI observés sont l'euphorie, l'anxiété, l'insomnie, des troubles gastro-intestinaux, une agitation, l'augmentation de l'appétit, un gain de poids, de l'acné et une hyperglycémie.[64]

Lorsqu'un corticoïde est déjà présent dans le traitement de fond du patient, il est préférable d'évaluer la pertinence d'ajouter une dose de corticoïde. Afin de tenir compte de l'interaction médicamenteuse, la dose de corticoïde orale doit être diminuée de 50% lorsqu'il est combiné à un antagoniste NK-1.

Le corticoïde le plus souvent cité dans les différentes recommandations est la dexaméthasone à la dose de 8 mg, mais aucune étude comparative n'a montré de supériorité d'un corticoïde sur un autre.

#### **1.4.4 Les antagonistes dopaminergiques**

Les antagonistes des récepteurs à la dopamine de type 2 ont été les premiers anti-émétiques utilisés. Les récepteurs D2 sont principalement situés au niveau central (CTZ), mais aussi périphériques pour certains d'entre eux.

Ils sont répartis en trois familles chimiques :

- les butyrophénones (dompéridone : Motilium®)
- les phénothiazines (métopimazine : Vogalene®)
- les benzamides (métoclopramide : Primperan®)

##### **1.4.4.1 Pharmacodynamie et posologie**

L'effet anti-émétique de la dompéridone semble dû principalement à un antagonisme des récepteurs D2 périphériques. Ses effets centraux sont négligeables car la dompéridone ne passe quasiment pas la BHE contrairement aux autres antagonistes dopaminergiques.

La prise de dompéridone ne doit pas excéder une semaine, la dose maximale étant de 30 mg par jour par voie orale.

La métopimazine est un antagoniste des récepteurs centraux dopaminergiques D2, bloquant les afférences vers le centre du vomissement et l'intégration du message nauséux. Les propriétés anti-muscariniques et antihistaminiques des phénothiazines pourraient également contribuer à leur activité anti-émétique. [65]

La dose maximale journalière recommandée pour la prévention des NVCI est de 15 à 30 mg par jour.

Le métoclopramide est un antagoniste dopaminergique à action centrale et périphérique. A doses plus élevées, le métoclopramide agit comme un antagoniste des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine, mais son efficacité anti-émétique est moindre que celle des sétrons. [66] Son AMM ne concerne que les NVCI retardés.

La dose recommandée est de 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jour. Cette dose doit être réduite de 75% chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale et de 50% chez les insuffisants rénaux modérés à sévères ainsi que chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

#### **1.4.4.2 Effets indésirables**

Les anti-dopaminergiques ne sont pas sélectifs des récepteurs situés dans la CTZ. En agissant sur le système dopaminergique périphérique ils provoquent des effets indésirables tels qu'une hyperprolactinémie et en agissant sur les récepteurs dopaminergiques centraux ils entraînent des symptômes extrapyramidaux (dystonie aiguë et dyskinésie, syndrome parkinsonien, akathisie).

La dompéridone présente donc peu de réactions extrapyramidales en raison de sa faible pénétration dans le système nerveux central mais peut provoquer une augmentation de l'espace QT, une sécheresse buccale ainsi qu'une galactorrhée, une gynécomastie ou une aménorrhée par augmentation de la prolactinémie.

Concernant la métopimazine, les EI le plus souvent associés à cette molécule sont une sédation ainsi que des effets extrapyramidaux.

Les EI décrits pour le métoclopramide sont les symptômes extrapyramidaux, une hypotension, une dépression, une diarrhée et une asthénie.

#### 1.4.4.3 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques des anti-dopaminergiques sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 11: Pharmacocinétique des anti-dopaminergiques

	Dompéridone	Métopimazine	Métoclopramide
<b>Temps d'atteinte pic plasmatique</b>	1 heure	4 heures	NC
<b>Biodisponibilité</b>	15% (effet de premier passage hépatique)	20%	80%
<b>Demi-vie</b>	7,5 heures	4,5 heures	5 heures
<b>Liaison aux protéines plasmatiques</b>	90%	NC	30%
<b>Métabolisation</b>	CYP3A4	NC	Peu métabolisé
<b>Elimination</b>	Urines (31%) et selles (66%)	Urinaire	Urinaire

#### 1.4.4.4 Contre-indications

La dompéridone est contre-indiquée avec les médicaments torsadogènes et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 qui peuvent entraîner une augmentation importante des concentrations plasmatiques de dompéridone.

Le métoclopramide et la métopimazine sont contre-indiqués avec les médicaments dopaminergiques (agonistes dopaminergiques ou lévodopa) à cause de leur antagonisme d'action.

## **1.4.5 Les autres médicaments**

### **1.4.5.1 Cannabinoïdes**

On trouve la nabilone et le dronabilone qui sont des dérivés du tétrahydrocannabinol, un des constituants du cannabis. Ils sont en seconde ligne de traitement dans certains pays mais ne sont pas commercialisés en France. Ils diminueraient les nausées surtout pour les chimiothérapies faiblement ou moyennement émétisantes et stimuleraient l'appétit. [67]

Les essais cliniques utilisant des cannabinoïdes ont été développés sur la base de données rapportant la diminution des NVCI chez les patients consommant du cannabis. Les cannabinoïdes agiraient sur deux types de récepteurs : CB1 et CB2. Le CB1 se trouve principalement dans le système nerveux central et périphérique alors que le CB2 se trouve dans les tissus non-neuronaux. Toutefois leur mécanisme d'action reste mal connu.

Les EI tels que l'hypotension orthostatique, la dysphorie, la somnolence et les hallucinations [68] limitent l'utilisation de ces molécules.

### **1.4.5.2 Neuroleptiques**

Parmi les neuroleptiques pouvant être utilisés comme anti-émétiques on retrouve l'olanzapine et l'halopéridol.

#### Olanzapine

L'olanzapine est un antipsychotique atypique ayant des propriétés anti-émétiques. Cette molécule agit sur de nombreux récepteurs : dopaminergiques (D1,D2,D3,D4), sérotoninergiques (5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT3, 5-HT6), adrénergiques ( $\alpha$ 1), muscariniques (M1 à M5) et histaminiques (H1).[69]

Son action sur les nausées et vomissements est mal connue mais elle provient sans doute du blocage des récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques.

Les essais réalisés ont montré une efficacité de l'olanzapine sur les NVCI à la dose de 5mg par jour les 2 jours précédant la chimiothérapie, puis 10mg par jour le jour de l'administration de la chimiothérapie ainsi que les 7 jours suivant.

L'avantage de cette molécule est qu'elle ne nécessite qu'une seule administration par jour et qu'elle n'a pas d'influence sur le CYP450 ce qui limite les interactions.

Le principal EI est la somnolence.[70]

### Halopéridol

L'halopéridol est un neuroleptique appartenant à la famille des butyrophénones, il possède une activité anti-dopaminergique centrale (récepteur D2).

Les doses utilisées étant inférieures que celles prescrites en psychiatrie, les EI sont moins fréquents, ils sont similaires à ceux observés avec les phénotiazines.

Sa biodisponibilité est d'environ 70%, on retrouve 2 pics plasmatiques : le premier entre 3 et 6 heures après l'administration et le second entre 12 et 20 heures.

Les doses utilisées dans les études étaient de 4 à 5 mg par jour.[71]

#### **1.4.6 Les thérapies complémentaires**

En complément des traitements médicamenteux évoqués, il existe d'autres traitements dits complémentaires.

Chaque institution a sa propre définition. L'Organisation Mondiale de la Santé définit cette médecine comme « *la somme totale des connaissances, compétences et pratiques qui reposent sur les théories, croyances et expériences propres à une culture et qui sont utilisées pour maintenir les êtres humains en bonne santé ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, traiter et guérir des maladies physiques et mentales* »

Il faut faire une distinction entre les thérapies complémentaires qui sont utilisées en association avec la médecine conventionnelle et les thérapies alternatives qui sont employées à la place des traitements conventionnels.

La fréquence d'utilisation de ces traitements complémentaires varie selon les cultures et les pays. En France, ils sont utilisés en oncologie à une fréquence de l'ordre de 52%.[4]

Selon une étude française, chez les patients souffrant de cancer, l'homéopathie est la méthode la plus utilisée (60% des patients), suivie par la diététique (44%) et la phytothérapie (37,5%). Le principal objectif était de mieux supporter le traitement anticancéreux (85%).

Selon la même étude, 30% des patients n'en informent pas les oncologues, alors que ces méthodes peuvent interagir et modifier l'efficacité du traitement anticancéreux. [72]

Le sexe féminin et un âge compris entre 20 et 50 ans apparaissent significativement associés à ces traitements, de même qu'un niveau d'instruction élevé.[72]

#### **1.4.6.1 L'acupuncture**

L'acupuncture est une médecine traditionnelle chinoise pratiquée en Occident depuis environ 50 ans. L'acupuncture est basée sur la théorie de régulation de l'énergie vitale, le « Qi », qui circulerait dans le corps par la voie des méridiens. En insérant des aiguilles à la surface de la peau cela stimulerait les points d'acupuncture situés le long des méridiens, afin de régulariser le Qi et d'avoir une action sur les fonctions physiologiques et organiques correspondantes. On recense 12 méridiens et 365 points d'acupuncture.

Son intérêt dans les NVCi a été mis en avant dans les années 80 par la découverte du point d'acupuncture P6 (Pericardium 6), situé à 3 cm du poignet.[73]

Selon une méta-analyse de 11 études, l'acupuncture entraîne une diminution significative de l'incidence des NVCi aigus mais pas la sévérité des symptômes. Parmi les différentes méthodes de stimulation, l'électro acupuncture qui donne les résultats les plus satisfaisants. Il s'agit d'une méthode d'acupuncture par stimulation au moyen de décharges électriques.[74]

#### **1.4.6.2 La phytothérapie**

La phytothérapie désigne la médecine fondée sur les médicaments dont les principes actifs sont exclusivement à base de plantes ou d'extraits de plantes.

Le gingembre est reconnu pour ses propriétés anti-émétiques, on utilise pour cela son rhizome.

Une étude multicentrique, en double aveugle, menée sur 744 patients, publiée en 2012 a montré qu'une supplémentation en gingembre à des doses de 0,5 à 1g en complément d'un

sétron permettrait de réduire significativement la sévérité des NVCI aigus. Elle n'a en revanche aucun impact sur les NVCI retardés.[75]

Le mécanisme d'action est encore mal connu, il régulerait la motilité gastro-intestinale, stimulerait les sécrétions gastriques et interagirait avec les récepteurs 5-HT3 et NK-1.[76]

Les produits contenant du Gingembre pourraient interagir avec les anticoagulants, ainsi qu'avec les plantes aux propriétés anticoagulantes (ail, curcuma, ginkgo, ginseng, etc.) [77]

### 1.4.6.3 L'homéopathie

D'après le Code de la Santé Publique (Art. L.5121-1,11°), le médicament homéopathique est défini par la réglementation en vigueur comme « *tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre État membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes* »

L'homéopathie présente un rapport bénéfice/risque favorable même si aucune étude n'a démontré son efficacité. En 2000, le British Medical Journal a affirmé : « les médicaments homéopathiques en hautes dilutions, prescrits par des professionnels formés, sont probablement sans danger et peu susceptibles de provoquer des réactions indésirables graves».

Différentes souches peuvent être proposées aux patients pour traiter ces NVCI selon les symptômes [78] :

- *Nux vomica* 5CH : est une souche homéopathique qui a pour origine la graine séchée de la noix vomique (*Strychnos nux vomica* L. (Loganiacées)). 5 granules, en 5CH, à la demande permettent de lutter contre les nausées calmées par les vomissements;
- *Ipeca* 5CH : provient de la racine de l'Ipéca (*Cephaelis ipecacuanha* (Rubiaceae)). 5 granules, en 5CH, à la demande permettent de réduire les nausées qui ne sont pas soulagées par les vomissements ;

- *Colchicum autumnale* 9CH : provient des bulbes frais cueillis à la fin du printemps de la Colchique (*Colchicum autumnale* L. (Liliacées)). 5 granules, en 9CH, à la demande permettent de réduire les nausées aggravées par l'odeur d'aliments ;

Toutes ces souches peuvent être conseillées à la posologie de 5 granules 3 à 4 fois par jour, et même plus souvent si besoin, au rythme des nausées.

#### 1.4.6.4 L'aromathérapie

L'aromathérapie est une branche de la phytothérapie utilisant les essences, les huiles essentielles et les hydrolats aromatiques.

L'huile essentielle de citronnier (*Citrus Limon Zeste*) permet de diminuer les NVCI. [79]

Elle peut être utilisée par voie orale (2 gouttes 3 fois par jour sur un support adapté) ou par voie cutanée (2 gouttes d'essence dans 2 gouttes d'huile végétale en application locale, 2 fois par jour).

Cette huile possède des précautions d'emploi :

- à l'état pur, l'essence de citron peut irriter la peau,
- elle est photosensibilisante, elle ne doit pas être appliquée sur la peau avant une exposition au soleil,
- anticoagulante, elle est déconseillée chez les patients présentant une thrombopénie.

Une étude iranienne, randomisée, en double aveugle, réalisée en 2013 a révélé que les huiles essentielles de menthe verte (*Mentha spicata* L.) et de menthe poivrée (*Mentha piperata* L.) réduisaient significativement l'intensité et le nombre d'épisodes émétiques en phase aiguë.[80]

L'huile essentielle de menthe poivrée est d'ailleurs la seule à avoir un usage bien établi par l'Agence Européenne du Médicament. Elle provient de l'hybridation naturelle entre la menthe aquatique (*Mentha aquatica* L.) et la menthe verte (*Mentha spicata* L.). Pour être reconnue de qualité pharmaceutique, la menthe poivrée doit contenir :

- 30 à 55 % de menthol,
- 10 à 40 % de menthone,



- 1 à 10 % de menthofurane,
- 1 à 10 % d'acétate de menthyle,
- 2 à 13 % de cinéole
- 0,2 à 6 % de limonène. [81]

L'utilisation est variable, elle peut se faire par inhalation (1 à 2 gouttes sur un mouchoir que l'on respire fréquemment) ou par voie orale (2 gouttes 3 fois par jour sur un support adapté).

Elle présente toutefois plusieurs précautions d'emploi :

- elle est neurotoxique et abortive, elle est donc contre-indiquée chez la femme enceinte, allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans, chez les personnes âgées et les patients épileptiques ;
- elle ne doit pas être appliquée sur une surface étendue par voie cutanée, en raison de la réaction glacée due au menthol.

Selon plusieurs études cliniques, l'huile essentielle de Menthe poivrée per os augmente les concentrations plasmatiques de principes actifs métabolisés par le CYP3A4. Ces résultats, ayant été obtenus sur un petit panel et avec des doses d'huile essentielle de menthe poivrée supérieures aux doses recommandées en aromathérapie, ils méritent d'autres investigations. [82]

## **1.5 Les recommandations**

A la fin des années 90, les autorités compétentes ont établi des recommandations concernant la prévention des NVCi en fonction du niveau émettant du protocole. La MASCC et l'ESMO ont publié des recommandations communes, la mise à jour date de 2016. Les derniers référentiels de l'AFSOS (Association Francophone des Soins Oncologiques de Support) et de l'ASCO ont été publiés en 2017.

### 1.5.1 Chimiothérapies hautement émétisantes

Les recommandations concernant les HEC sont les suivantes :

Tableau 12: Prémédication des chimiothérapies hautement émétisantes

	NVCI aigus	NVCI retardés
MASCC /ESMO	Sétron + DEX + Aprepitant	Métoclopramide + DEX <u>ou</u> Aprepitant + DEX
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant	DEX
AFSOS	Sétron + DEX + Aprepitant	Aprepitant + DEX
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant	DEX
ASCO	Sétron + DEX + Aprepitant + Olanzapine	Aprepitant + DEX + Olanzapine
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant + Olanzapine	DEX + Olanzapine

Une étude récente a comparé l'efficacité de l'aprepitant et du métopoclopramide sur 303 patients naïfs de chimiothérapie. Tous les patients ont reçu 125mg d'aprepitant par voie orale avec 12 mg de dexaméthasone et 0.25mg de palonosétron en IV au J1. Puis les patients ont été randomisés en deux groupes :

- Dexaméthasone 12mg IV (J2-4) + Aprepitant per os (J2-3) ou
- Métopoclopramide 20mg 4 fois par jour per os + Dexaméthasone 8mg 2 fois par jour (J2-4).

Aucune différence significative n'a été observée sur les NVCI aigus et retardés, ainsi que sur les toxicités de ces molécules anti-émétiques.

La dose de métopoclopramide recommandée dans cette étude dérive d'études antérieures, toutefois certaines autorités telles que l'EMA (Agence Européenne du Médicament) recommandent de ne pas dépasser 0.5mg/kg/jour de métopoclopramide.

### 1.5.2 Association anthracyclines et cyclophosphamide

Selon une étude menée sur 866 patientes atteintes de cancer du sein, l'association de cyclophosphamide et de doxorubicine s'est révélée être une chimiothérapie modérément émétisante particulièrement puissante qui nécessite un protocole plus agressif.

Tableau 13: Prémédication des chimiothérapies à base d'anthracyclines et de cyclophosphamide

	NVCI aigus	NVCI retardés
MASCC/ESMO	Sétron + DEX + Aprepitant	DEX <u>ou</u> Aprepitant
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant	-
AFSOS	Sétron + DEX + Aprepitant	Aprepitant + DEX
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant	DEX
ASCO	Sétron + DEX + Aprepitant + Olanzapine	Aprepitant + Olanzapine
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant + Olanzapine	Olanzapine

### 1.5.3 Chimiothérapies moyennement émétisantes

Concernant les MEC, les recommandations sont les suivantes :

Tableau 14: Prémédication des chimiothérapies moyennement émétisantes

	NVCI aigus	NVCI retardés
MASCC/ESMO	<b>Carboplatine</b>	
	Sétron + DEX + Aprepitant	Aprepitant
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant	-
	<b>Oxaliplatine ou Anthracycline ou Cyclophosphamide</b>	
	Sétron + DEX	DEX
	<b>Autres</b>	
	Sétron + DEX	-
AFSOS	Sétron + DEX + Aprepitant	Aprepitant
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant	-
ASCO	<b>Carboplatine</b>	
	Sétron + DEX + Aprepitant	Aprepitant
	Sétron + DEX + Nétupitant ou Rolapitant	-
	<b>Autres</b>	
	Sétron + DEX	DEX

#### **1.5.4 Chimiothérapies faiblement émétisantes**

La MASCC, l'ESMO et l'AFSOS ont émis les mêmes recommandations concernant la prophylaxie des chimiothérapies faiblement émétisantes. Les molécules préconisées sont les suivantes :

- Sétron ou
- Dexaméthasone ou
- Dompéridone

L'ASCO recommande uniquement un sétron ou de la dexaméthasone.

Les experts recommandent toutefois de se baser sur le type de chimiothérapie et sur le profil du patient.

#### **1.5.5 Chimiothérapies très faiblement émétisantes**

Les différentes autorités s'accordent sur le fait qu'il n'y a aucun bénéfice à traiter des patients recevant des chimiothérapies très faiblement émétisantes.

Les dernières recommandations concernant la prévention des nausées et vomissements induits par des chimiothérapies intègrent donc le nouvel anti-émétique Akynzeo<sup>®</sup>, qui combine deux molécules synergiques de classe différente : le palonosétron (antagoniste des récepteur 5HT3) et le nétupitant (antagoniste des récepteurs NK1).

### **1.6 Akynzeo<sup>®</sup>**

L'Akynzeo<sup>®</sup> (ou NEPA) est un mélange de nétupitant (300mg) et de palonosétron (0,5mg), deux molécules évoquées précédemment. Il a son Autorisation de Mise sur le Marché pour deux indications :

- la prévention des NVCi aigus et retardés associés aux HEC à base de cisplatine,
- la prévention des NVCi aigus et retardés associés aux MEC.

Seule la première indication bénéficie d'un remboursement.

La gélule doit être avalée une heure environ avant le début de chaque cycle. Aucune adaptation de posologie n'est pas nécessaire pour les patients souffrants d'insuffisance rénale ou hépatique.

L'association d'un inhibiteur du récepteur 5-HT3 (le palonosétron) et d'un inhibiteur du récepteur NK1 (le nétupitant) permet d'agir sur les deux principaux mécanismes responsables des NVCi aigus et retardés.

Le nétupitant est un antagoniste sélectif des récepteurs NK1. Il diffère des autres antagonistes principalement par sa longue demi-vie et ses faibles interactions.

Le palonosétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT3. Contrairement aux sétrons de première génération il agit sur les NVCi aigus et retardés. Ceci s'explique par son mécanisme d'action résumé dans le schéma ci-dessous :

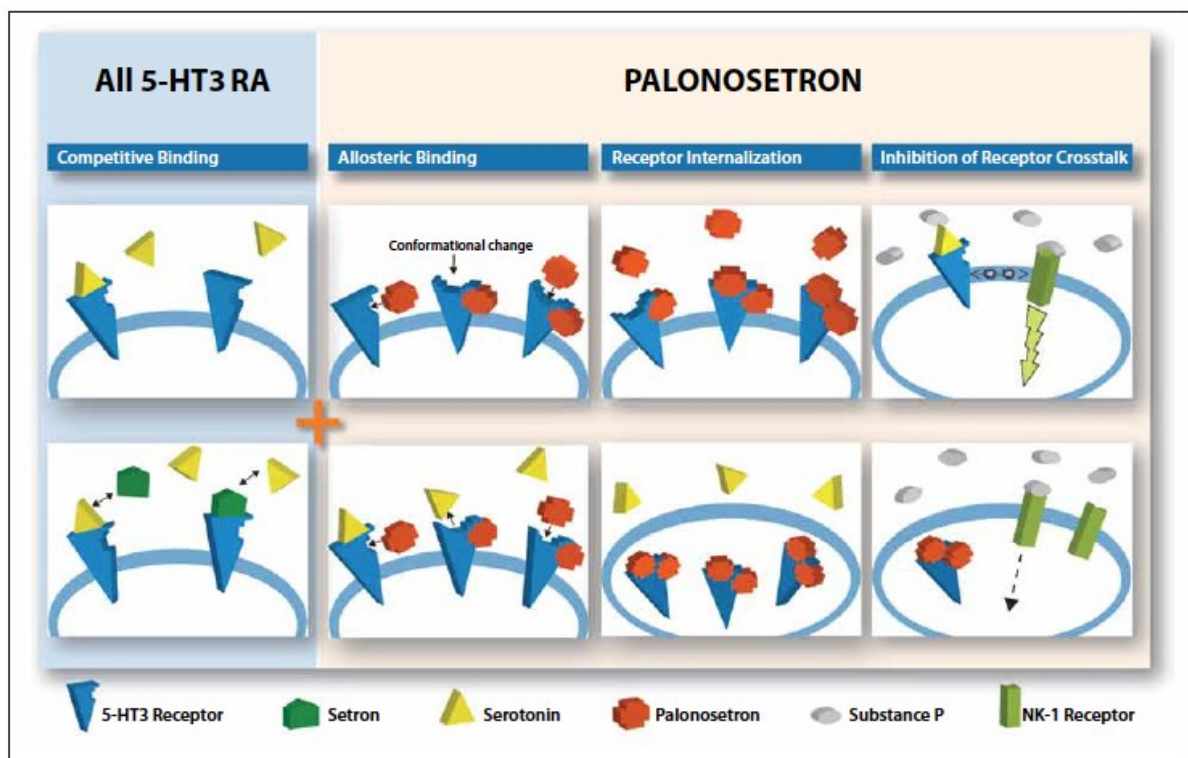


Figure 14: Action des sétrons de première génération et du palonosétron

Plusieurs études cliniques ont montré l'efficacité de ce nouveau médicament.

### Chimiothérapies moyennement émétisantes

Une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle, a été conduite sur 1455 patients naïfs de chimiothérapie traités par l'association anthracycline/cyclophosphamide. Tous les patients ont reçu de la dexaméthasone par voie orale le premier jour de traitement seulement. Le NEPA a été comparé à une dose unique de palonosétron (0,50mg) sur la base de RC définie par l'absence de vomissements et de médicaments de secours. Le pourcentage de patients ayant présenté une RC pour les NVCI aigus a été significativement plus élevé dans le groupe NEPA que dans le groupe palonosétron (88.4% versus 85.0%;  $p = 0.047$ ), tout comme pour les NVCI retardés (76.9% versus 69.5% ;  $p = 0.001$ ). Il a été conclu que le NEPA est plus efficace que le palonosétron seul dans la prévention des NVCI des MEC.

Par ailleurs les patients participant à cette étude ont rempli le questionnaire FLIE (Functional Living Index Emesis) pour évaluer l'impact des NVCI sur leur qualité de vie. L'étude a montré que pour les patients traités par palonosétron seul, les NVCI ont un impact plus important sur leur vie quotidienne, que ce soit pour les items concernant les nausées et les vomissements. [5]

### Chimiothérapies hautement émétisantes

Concernant les HEC, une étude de phase III a cherché à établir la non-infériorité de l'Akynzeo<sup>®</sup> par rapport à l'association aprépitant/granisétron chez des patients traités par cisplatine à une dose supérieure ou égale à 50 mg/m<sup>2</sup>. Tous les patients ont également reçu de la dexaméthasone. Le taux de RC n'était pas inférieur dans le groupe NEPA par rapport au groupe aprépitant/granisétron (73.8% versus 72.4%, 95%CI (-4.5%, 7.5%]).

De plus, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant l'impact sur la qualité de vie et sur les activités quotidiennes (Figure 15). [83]

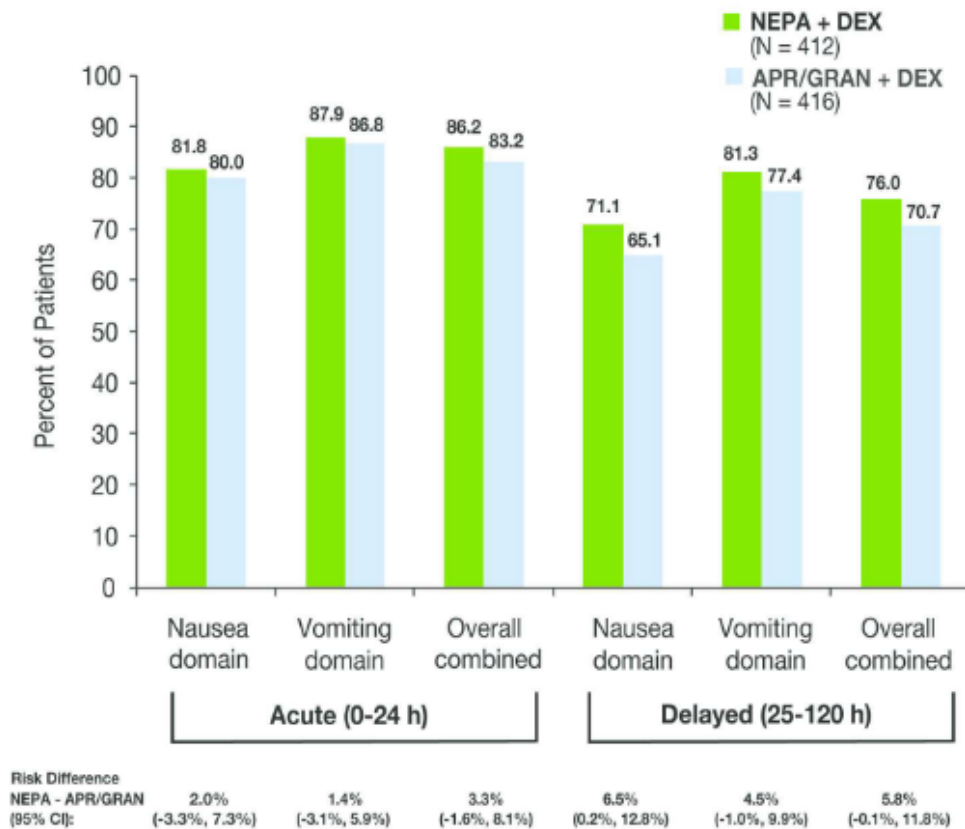


Figure 15: Proportion de patients pour lesquels les NVCI n'ont aucun impact sur leur qualité de vie

### Effets indésirables

Enfin, une étude menée par Gralla et al a évalué la sécurité de l'Akynzeo® plus dexaméthasone versus aprépitant/palonosétron et dexaméthasone chez des patients traités par HEC et MEC pendant plusieurs cycles.

L'incidence des EI dus à l'Akynzeo® était semblable dans les deux groupes de patients, lors du premier cycle de traitement 5,2% des patients traités par NEPA et 2,9% des patients traités par aprépitant/palonosétron ont observé un EI, pour l'ensemble des 6 cycles de l'étude les proportions de survenue sont respectivement de 10,1% et 5,8%. Les EI les plus fréquents étaient la constipation (3,6%) et les céphalées (1%) (Figure 16).

Type of adverse event number of patients (%)	NEPA (N = 308)		APR + PALO (N = 104)	
	Cycle 1		Entire multiple cycle study period <sup>a</sup>	
Any 'treatment-emergent' adverse event	199 (64.6%)	64 (61.5%)	265 (86.0%)	95 (91.3%)
'Treatment-related' adverse event	16 (5.2%)	3 (2.9%)	31 (10.1%)	6 (5.8%)
'Severe' treatment-related adverse event	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
'Serious' treatment-related adverse event	1 (0.3%)	0	2 (0.6%)	0
Treatment-related adverse event 'leading to discontinuation'	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
'Total deaths' (all unrelated to study drug)	7 (2.3%)	0	16 (5.2%)	1 (1.0%)

Treatment-emergent adverse event: any AE reported after first study drug intake.

Treatment-related adverse event: AEs deemed definitely, probably or possibly related to study drug.

Safety population.

<sup>a</sup>Includes cycle 1 through all cycles.

Figure 16: Survenue des EI

L'étude a également relevé le taux de RC (absence de vomissements et de médicaments de secours) dans les deux groupes. La RC pour le groupe NEPA était élevée et maintenue au cours des cycles pour les deux groupes comme le montre le graphique ci-dessous avec un léger avantage pour le groupe NEPA (Figure 17).

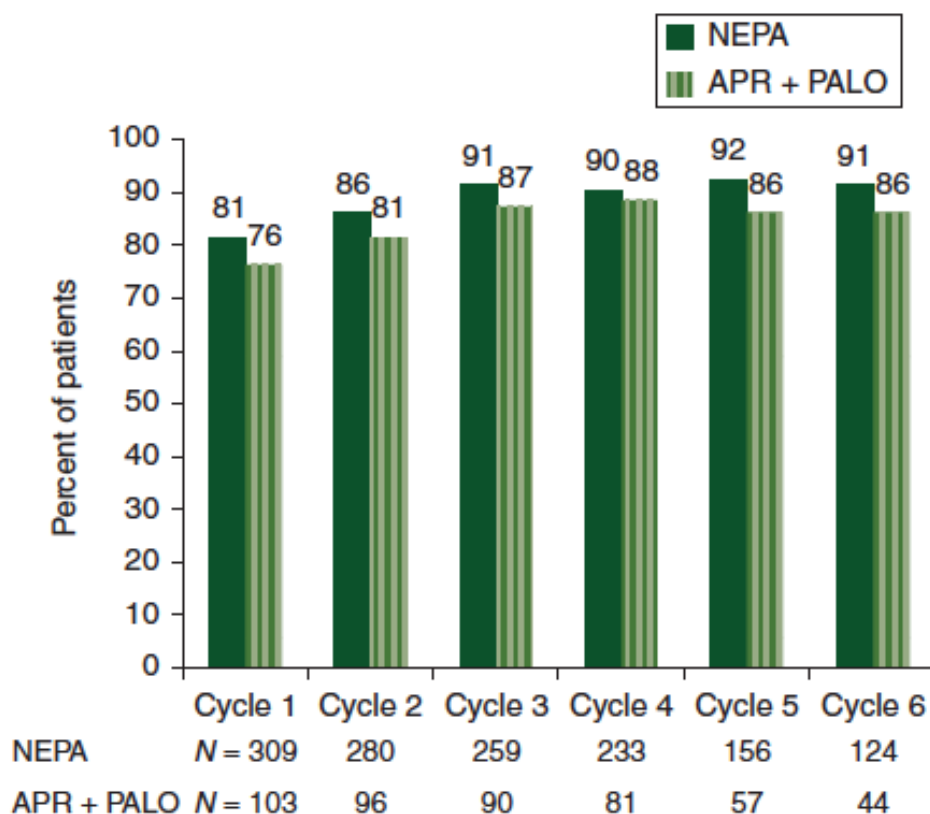


Figure 17: Proportion de RC au cours des 6 cycles de l'étude

Dans le groupe NEPA, le pourcentage de patients présentant une RC était similaire pour les patients recevant une HEC (79% -91%) et une MEC (80% -93%). Les taux de RC observés



étaient légèrement inférieurs dans le sous-groupe HEC (58% –86%) par comparaison avec le sous-groupe MEC (82% –89%) pour les patients traités par aprépitant/palonosétron.

Cette étude a donc permis de montrer que l'Akynzeo<sup>®</sup> est un médicament bien toléré, avec peu d'EI et une efficacité élevée sur les NVCI pour les patients traités par MEC et HEC. [6]

Notre travail a été d'étudier l'utilisation de ce médicament, disponible depuis fin 2017, chez des patients traités par cisplatine haute dose pour leurs tumeurs solides, dans les conditions de vraie vie.

## 2 ETUDE

### 2.1 Introduction

L'Institut Sainte-Catherine (ISC) est un centre de cancérologie qui prend en charge des patients atteints de tumeurs solides provenant de plusieurs départements autour de la région avignonnaise. Le développement des soins de support au sein de l'établissement nous a encouragés à travailler sur les prémédications anti-émétiques des chimiothérapies et à optimiser nos pratiques pour le confort des patients.

Nous avons étudié la possibilité de référencer l'Akynzeo<sup>®</sup> pour les patients traités par cisplatine à une dose supérieure ou égale à 50 mg/m<sup>2</sup>.

En routine à l'Institut, la prémédication des patients recevant des protocoles à base de cisplatine haute dose est, comme pour toutes les autres HEC :

- Ondansétron IV 8mg à J1
- Aprepitant per os 125mg à J1 et 80mg à J2 et J3
- Dexaméthasone IV 8mg à J1.

Pour certains patients, l'ondansétron est poursuivi par voie orale pendant 5 jours.

Cette combinaison d'anti-émétiques nous a incités à réfléchir à une prémédication simplifiée en tout per os.

### 2.2 Objectifs

L'objectif principal est de soutenir les résultats cliniques des études de développement et d'observer l'efficacité de l'Akynzeo<sup>®</sup> en vie réelle chez des patients traités par cisplatine à une dose supérieure ou égale à 50 mg/m<sup>2</sup> au sein de l'ISC.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- étudier l'éventualité de sous populations qui répondraient plus particulièrement au traitement ;
- tolérance
- aide au choix du référencement ou non de l'Akynzeo<sup>®</sup> à l'ISC ;

## **2.3 Matériel et méthode**

### **2.3.1 Design de l'étude**

Il s'agit d'une étude ouverte, monocentrique, observationnelle, prospective évaluant l'Akynzeo<sup>®</sup> comme prémédication anti-émétique associée à la corticothérapie dans 6 protocoles incluant du cisplatine à une dose supérieure ou égale à 50mg/m<sup>2</sup>.

Le schéma anti-émétique arrêté est le suivant :

- Netupitant/palonosétron (300mg/0,5mg) per os à J1
- Prednisolone 80mg J1 et 60mg J2 et J3.

La corticothérapie est associée en voie orale afin d'obtenir une prémédication toute en per os. La posologie utilisée pour la prednisolone émane des recommandations de l'OMEDIT Centre (révisée en février 2016) concernant les protocoles anti-émétiques des chimiothérapies hautement émétisantes.

Les 6 protocoles de chimiothérapie suivant ont été créés sur le logiciel informatique Onco<sup>®</sup> de l'Institut en intégrant l'Akynzeo<sup>®</sup> :

- Cisplatine 50mg/m<sup>2</sup> + 5FU 1200mg/m<sup>2</sup> x 2jours
- Cisplatine 75mg/m<sup>2</sup> J1 + Alimta 500mg/m<sup>2</sup> J1
- Cisplatine 75mg/m<sup>2</sup> J1 + Gemzar 1250mg/m<sup>2</sup> J1 et J8
- Cisplatine 80mg/m<sup>2</sup> + Etoposide 100mg/m<sup>2</sup>/j x4jours
- Cisplatine 80mg/m<sup>2</sup> J1 + Navelbine 15mg/m<sup>2</sup> J1 et J8
- Docétaxel + Cisplatine + 5-FU (DCF)
- Cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> + radiothérapie (RCC).

Toutes les molécules associées au cisplatine sont faiblement ou très faiblement émétisantes.

### **2.3.2 Sélection des patients**

#### **2.3.2.1 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Hommes ou femmes âgés d'au moins 18 ans.

- Consentement éclairé du patient.
- Avoir une tumeur maligne solide confirmée histologiquement ou cytologiquement quel que soit le stade.
- Patients traités par cisplatine à une dose supérieure ou égale à 50 mg/m<sup>2</sup>.
- Capables, de lire, comprendre et suivre les procédures de l'étude.
- Patients pouvant avaler une gélule

### **2.3.2.2 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Patients âgés de moins de 18 ans.
- Grossesse.
- Hypersensibilité aux substances actives, excipients ou autres ingrédients de l'Akynzeo<sup>®</sup>.
- Incapacité d'avaler une gélule

### **2.3.3 Durée et lieu de l'étude**

Cette étude s'est déroulée au sein de l'Institut Sainte Catherine à Avignon pendant 6 mois.

### **2.3.4 Méthode de recueil des données**

Le recueil des données a été réalisé à partir du dossier patient informatisé et d'un questionnaire papier. Nous avons suivi 31 patients sur les 3 premiers cycles de cisplatine à une dose supérieure ou égale à 50 mg/m<sup>2</sup>. Les patients participant à l'étude n'ont pas été sélectionnés, ils ont été inclus au fil des prescriptions par les oncologues. Pour toute prescription de cisplatine haute dose, la pharmacie proposait systématiquement une prémédication en tout per os avec Akynzeo<sup>®</sup>, l'oncologue prescripteur était libre d'accepter ou non.

Le dossier patient nous a permis de récolter des informations médicales sur les patients. Nous avons pu caractériser les cancers, les classer, vérifier les médicaments donnés pendant l'hospitalisation et recueillir les symptômes déclarés par le patient pendant sa cure de chimiothérapie.

Lors de son premier cycle, deux questionnaires étaient remis au patient.

Le premier questionnaire permettait :

- de récolter des données relatives aux patients et à leur cancer : nom et prénom, âge, sexe, traitement habituel du patient, localisation et stade du cancer, protocole de chimiothérapie ;
- d'évaluer les facteurs de risque des patients aux NVCI : alcool-tabagisme, anxiété, antécédents de nausées ou vomissements gravidiques, de NVCI lors de protocoles de chimiothérapies antérieures, mal des transports. (Annexe 3)

Le deuxième questionnaire était le même pour les trois cycles. Il nous a permis de récolter des données concernant la survenue de NVCI. Nous avons demandé aux patients de relever les épisodes de nausées ou de vomissements, de les grader sur une échelle d'intensité de 1 à 10. Nous avons aussi relevé la survenue d'EI. Nous leur avons également demandé de préciser si d'autres médicaments anti-émétiques ont été pris pendant l'intercure. (Annexe 4)

Un formulaire de consentement a également été rédigé et signé par les patients lors du premier entretien. (Annexe 2)

Le premier entretien avec les patients était l'occasion de les sensibiliser sur les dangers de la déshydratation ainsi que les facteurs de risque avec une plaquette réalisée grâce à la collaboration du service qualité et de la pharmacie (Annexe 1). Nous abordions l'intérêt des protocoles d'hydratation reçus par les patients avant l'administration de cisplatine, ainsi que la nécessité de maintenir une bonne hydratation au domicile après la cure et d'apprendre à reconnaître les signes de déshydratation pour alerter un professionnel de santé. La différence entre nausées et vomissements a également été expliquée aux patients. Ce premier entretien durait en moyenne 30 minutes.

Une semaine après l'administration de la chimiothérapie nous contactons tous les patients par téléphone pour faire un premier relevé du questionnaire. Cet appel téléphonique a été réalisé aux trois cycles.

Lors du cycle suivant nous récupérons les questionnaires auprès des patients et nous leurs donnons les questionnaires de la cure suivante. Cette entretien durait en moyenne 15 à 20 minutes.

Les données ont été retranscrites dans un fichier Excel® afin de pouvoir les analyser statistiquement.

## 2.4 Résultats

### 2.4.1 Description de la population étudiée

#### 2.4.1.1 L'âge

La moyenne d'âge de la population étudiée est de 59 ans, avec des extrêmes allant de 34 à 83 ans, la médiane est de 60 ans.

Seuls 3 patients ont moins de 50 ans.

#### 2.4.1.2 Le sexe

Notre travail porte sur 31 patients dont une majorité d'individus masculins, soit 23 (74%) hommes et 8 (26%) femmes (Figure 18).

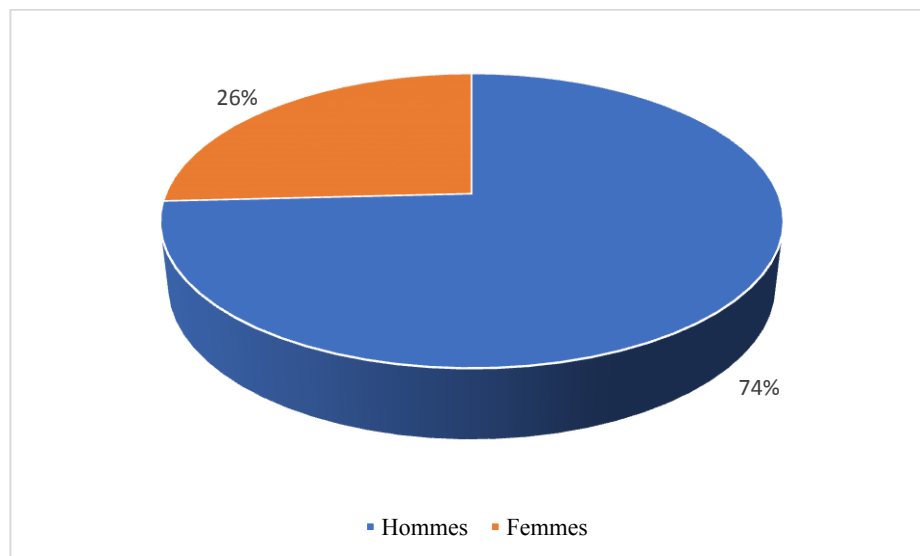


Figure 18: Répartition de la population en fonction du sexe

#### 2.4.1.3 Localisation

La plus grande proportion des patients est atteinte de cancers ORL (45%), suivis des cancers du poumon (36%), digestifs (7%), de la vessie (6%), du rein (3%) et du canal anal (3%).

Parmi les cancers ORL, on retrouve des cancers de l'hypopharynx, de l'oropharynx, du larynx, des amygdales et du cavum (Figure 19).

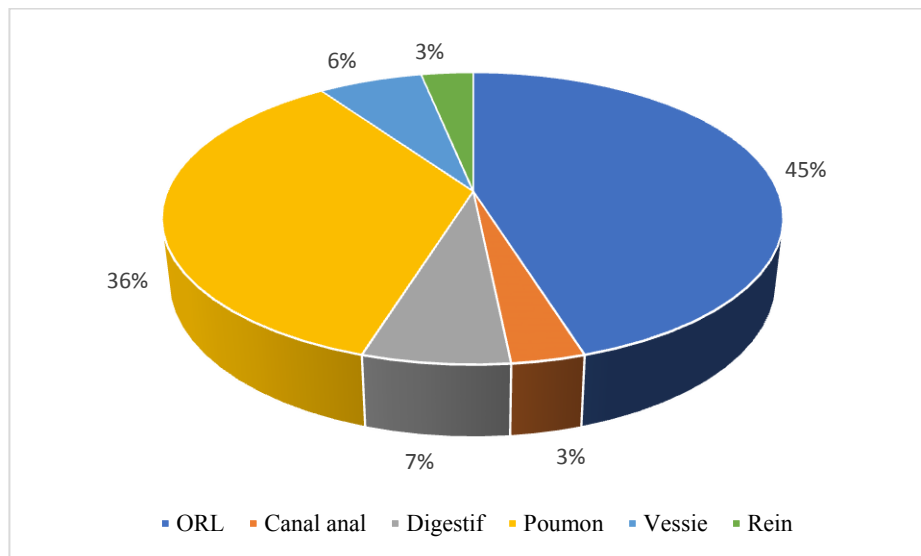


Figure 19: Répartition de la population en fonction de la localisation du cancer

#### 2.4.1.4 Protocoles

Nous constatons que 93,5% des patients ont reçu une dose supérieure ou égale à 75 mg/m<sup>2</sup> (Figure 20).

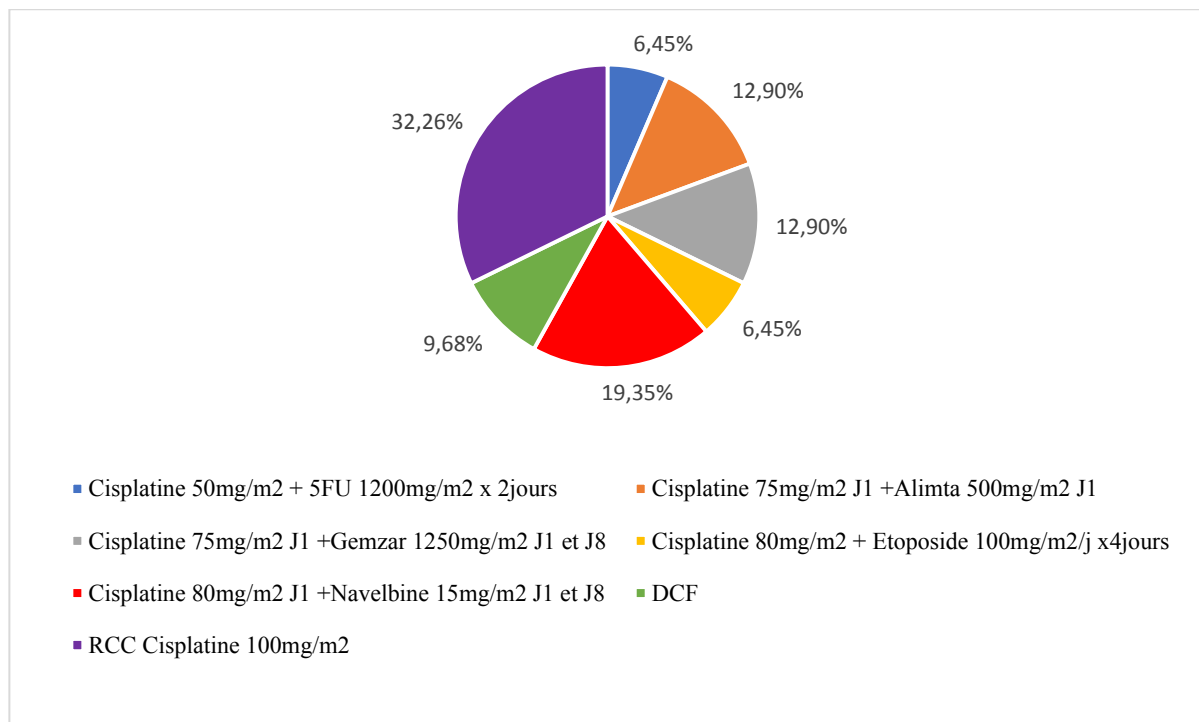


Figure 20: Répartition de la population en fonction du protocole de chimiothérapie prescrit

#### 2.4.1.5 Consommation d'alcool

Dans notre population, la consommation d'alcool est un facteur « protecteur » rencontré chez 32% des patients (Figure 21).

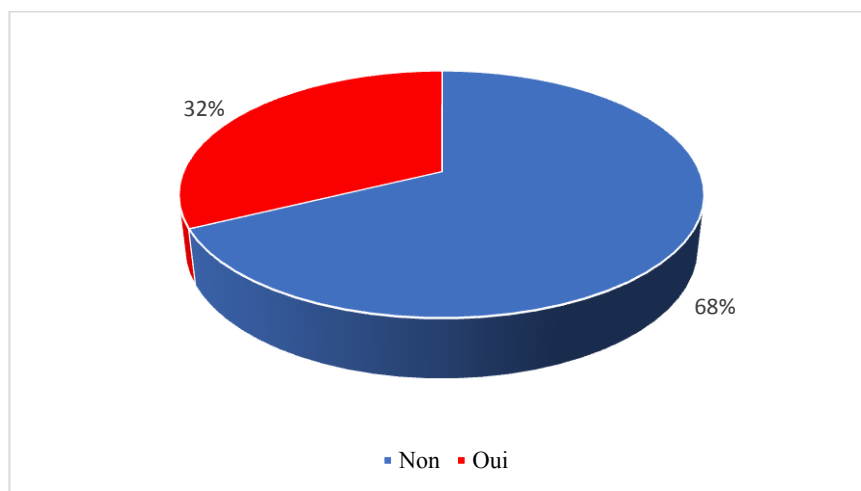


Figure 21: Répartition des patients selon leur consommation d'alcool

#### 2.4.1.6 Mal des transports

Parmi tous nos patients, 16% souffrent de mal des transports (Figure 22).

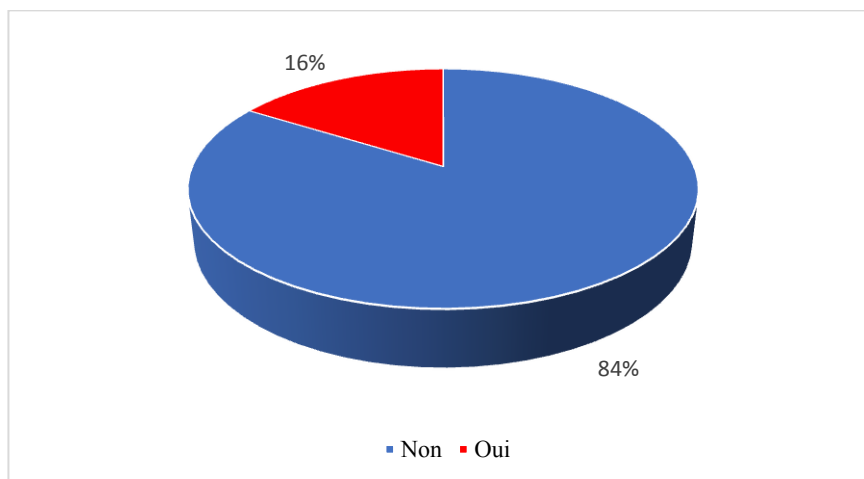


Figure 22: Répartition de la population en fonction de la prédisposition au mal des transports

#### 2.4.1.7 Nausées et vomissements gravidiques

Seules 2 patientes, soit 6% de la population totale ont été confrontées à des nausées ou vomissements durant leurs grossesses.



#### 2.4.1.8 Antécédents de nausées ou vomissements pendant des chimiothérapies ou des radiothérapies

On note des antécédents de NVCI ou radio-induits chez 2 patients, ce qui représente 6% de notre population (Figure 23).

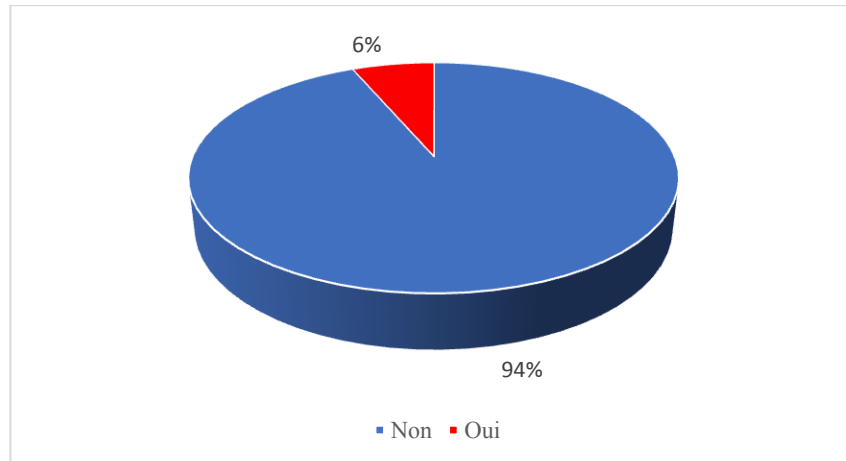


Figure 23: Antécédents de nausées ou vomissements chimio ou radio-induits

#### 2.4.1.9 Anxiété

Parmi les patients, 71% ont exprimé de l'anxiété par rapport à l'administration de la chimiothérapie (Figure 24).

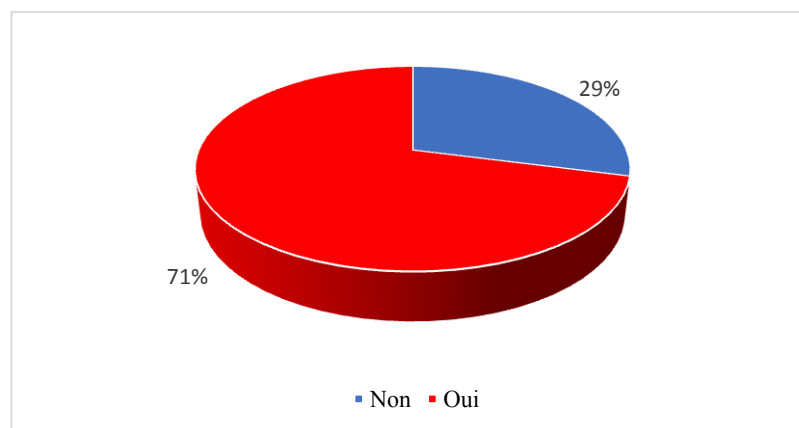


Figure 24: Répartition de la population en fonction de la présence d'une anxiété ou non avant de réaliser la chimiothérapie

### 2.4.1.10 Nombre de facteur de risque

Dans notre échantillon, 48% des patients ont 2 facteurs de risque (FDR) (Figure 25).

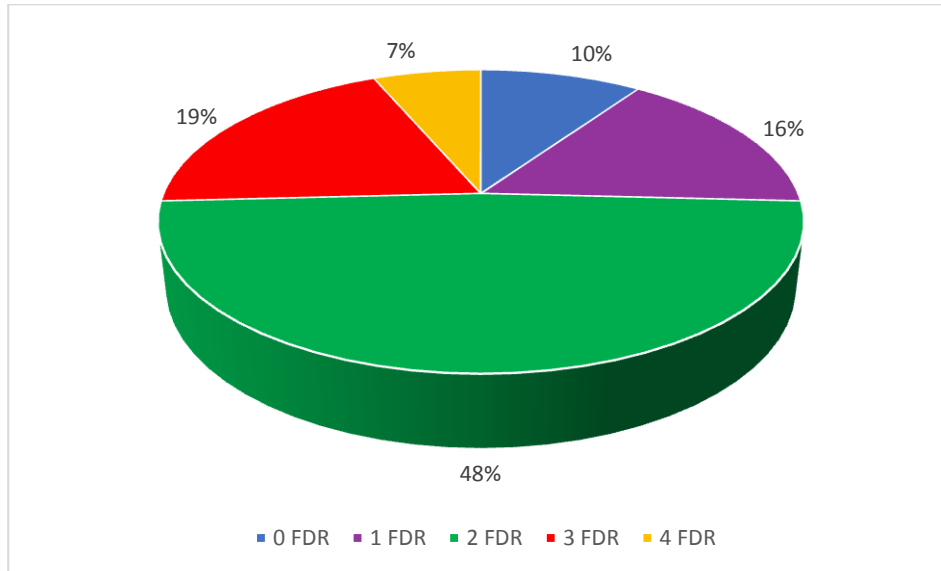


Figure 25: Répartition en fonction du nombre de FDR

Nous constatons que dans notre étude, les femmes semblent avoir plus de FDR que les hommes, le fait d'être une femme étant déjà un FDR en soit (Tableau 15).

Tableau 15: Nombre de FDR en fonction du sexe

Nombre de FRD	Hommes	Femmes
<b>0</b>	13,1%	-
<b>1</b>	21,7%	-
<b>2</b>	56,5%	25,0%
<b>3</b>	8,7%	50,0%
<b>4</b>	-	-
<b>5</b>	-	25,0%

Le facteur de risque le plus présent est l'anxiété (71%), suivi par l'absence de consommation d'alcool (68%), le sexe féminin (26%), le mal des transports (16%), les antécédents de nausées ou vomissements gravidiques (6%) ou les nausées et vomissements chimio et radio-induits (6%) (Figure 26).

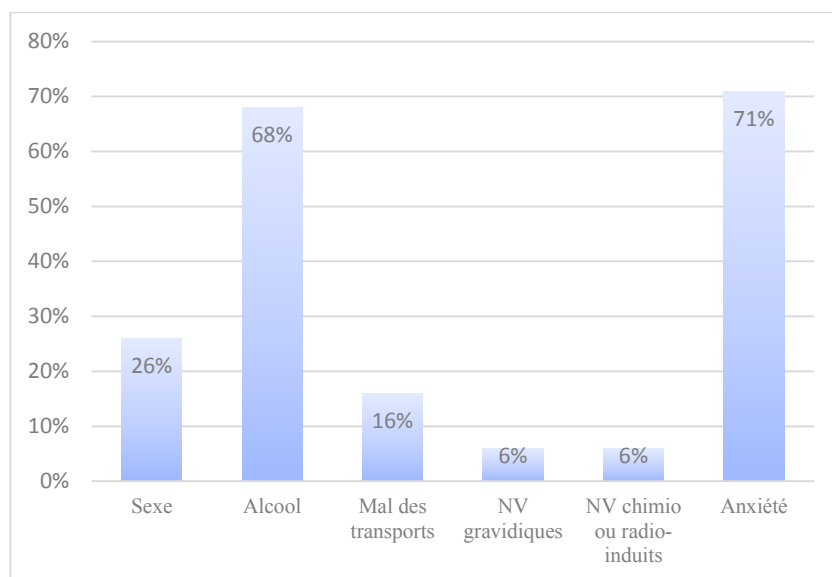


Figure 26: Prévalence des facteurs de risque de NVCI dans notre population

Selon le score établi par le réseau régional de cancérologie en Lorraine (ONCOLOR), s'il est inférieur à 8 : le risque de NVCI est standard, s'il est supérieur ou égal à 8 : le risque est élevé.

Chez nos patients 75% ont un score supérieur ou égal à 8 et 25% ont un score inférieur à 8.

Le score majoritaire étant de 8.

Ainsi, 75% des patients de notre population possèdent donc un risque élevé de présenter des NVCI (Figure 27).

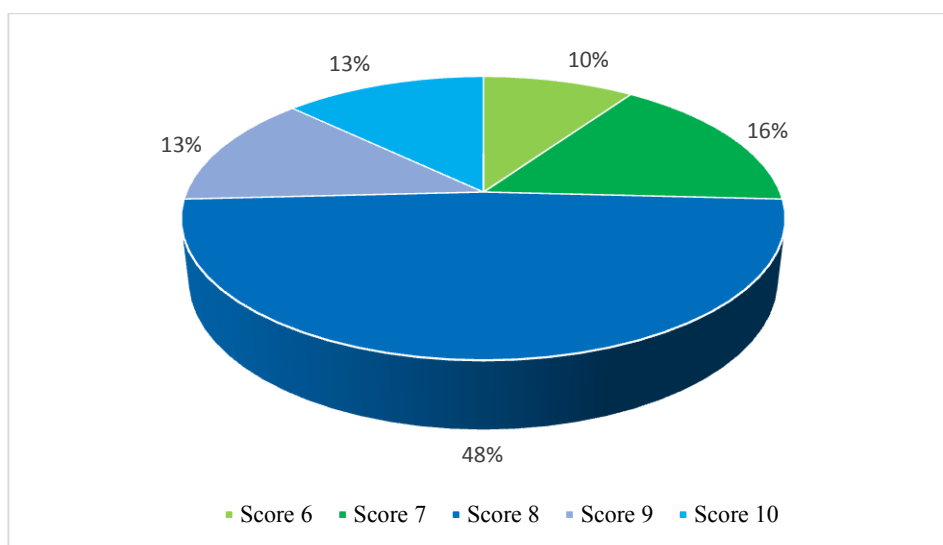


Figure 27: Répartition de la population par score

## 2.4.2 Incidence des nausées et vomissements chimio-induits

Les nausées et vomissements concernent 17 (54,8%) patients tous cycles confondus. Dans notre population 12 (38,7%%) patients éprouvent seulement des nausées et 5 patients (16,1%%) des nausées et vomissements (Figure 28).

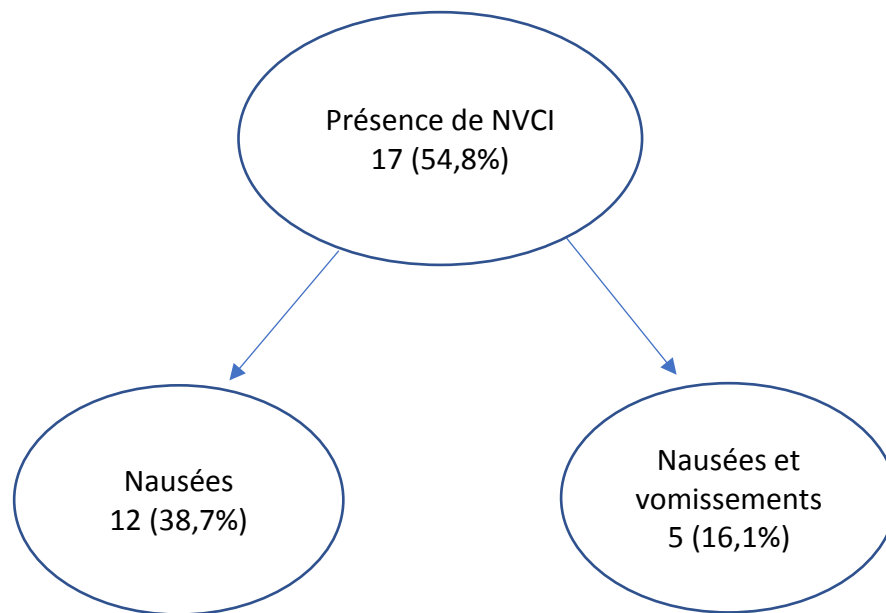


Figure 28: Incidence des NVCI

### 2.4.2.1 Les nausées et vomissements aigus et retardés par cycle

Si l'on différencie les NV aigus et retardés, on note que 14 (45,2%) patients souffrent de NV aigus et 15 (48,4%) de NV retardés.

On note une nette diminution des NVCI au cycle 3, ceci peut s'expliquer par le nombre de patients réduit ayant atteint ce cycle. En effet on peut compter un delta de 11 patients entre le cycle 1 et le cycle 3. Certains patients ont arrêté leur chimiothérapie car le protocole ne prévoyait que 2 cycles, d'autres ont changé de traitement anti-émétique (Figure 29).

On peut également noter que les NV aigus paraissent plus importants que les NV retardés à la troisième cure de chimiothérapie pour les personnes qui ont souffert de NVCI, contrairement aux deux premiers cycles (Figure 29).

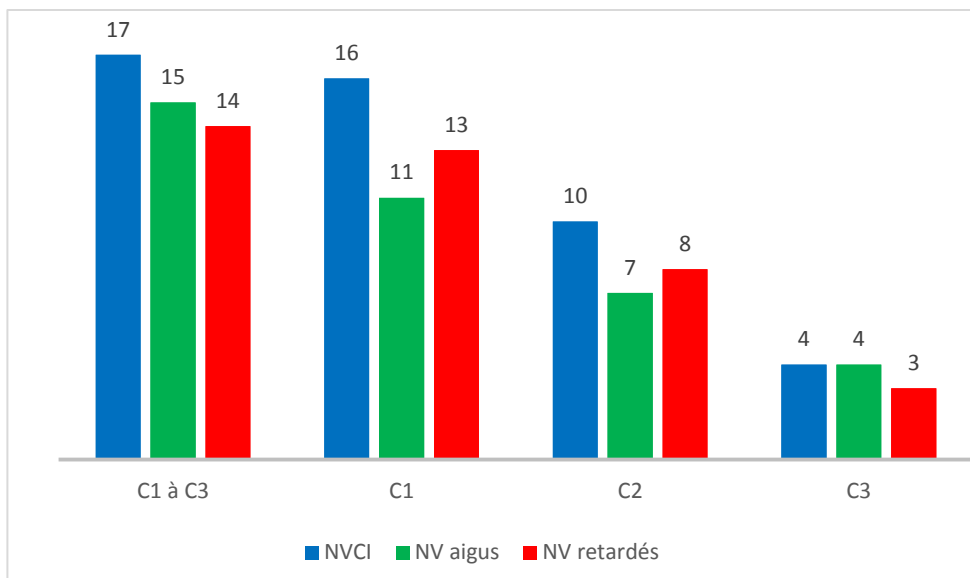


Figure 29: NVCI aigus et retardés par cycle

#### 2.4.2.2 Les différents grades des nausées et vomissements chimio-induits

Le schéma ci-dessous représente la répartition des NVCI selon leur grade et le cycle de survenue. Le grade 1 est le moins représenté parmi les patients ayant ressenti des NVCI.

Il est intéressant de remarquer que pour le cycle 1 de chimiothérapie il y a une prédominance des NVCI de grade 2-3, pour le cycle 2 une prédominance des NVCI de grade 2 et pour le dernier cycle une majorité de NVCI de grade 1-2. La sévérité des symptômes des NVCI semble décroître au fur et à mesure des cures de chimiothérapie.

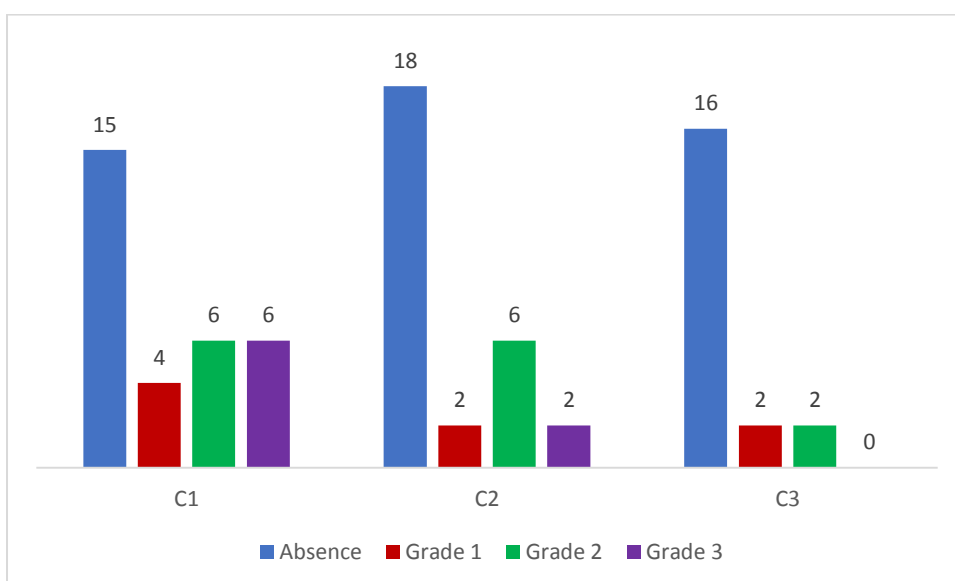


Figure 30: Grade des NVCI en fonction des cycles

### 2.4.2.3 L'intensité des nausées et vomissements chimio-induits

Nous avons demandé aux patients d'estimer l'intensité des nausées sur une échelle de 0 à 10.

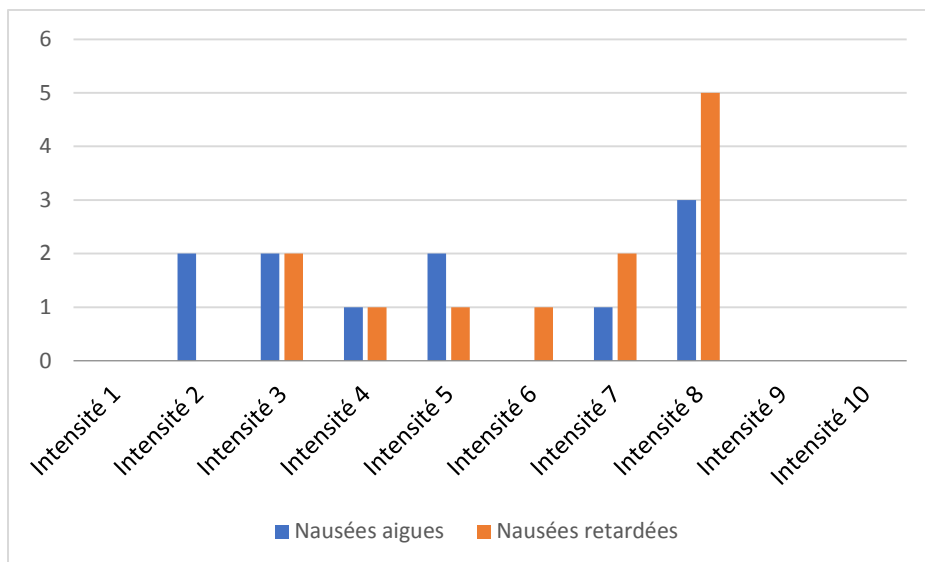


Figure 31: Intensité des nausées au cycle 1

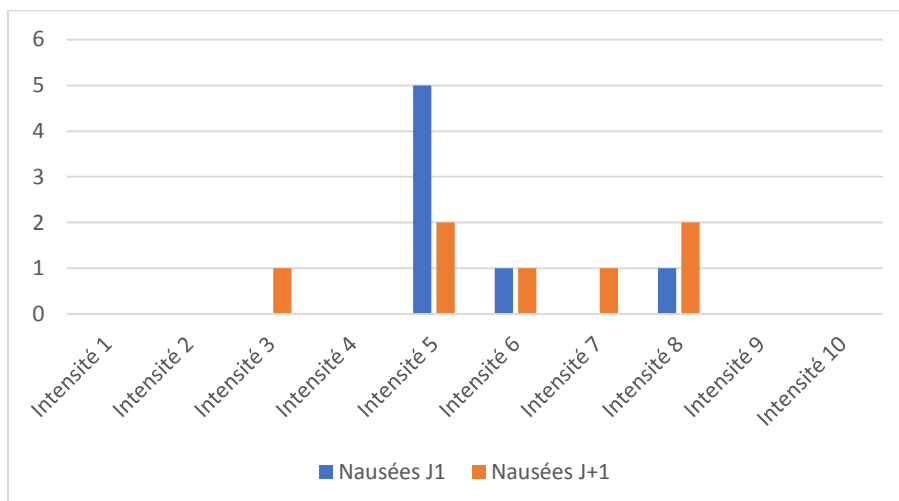


Figure 32: Intensité des nausées au cycle 2

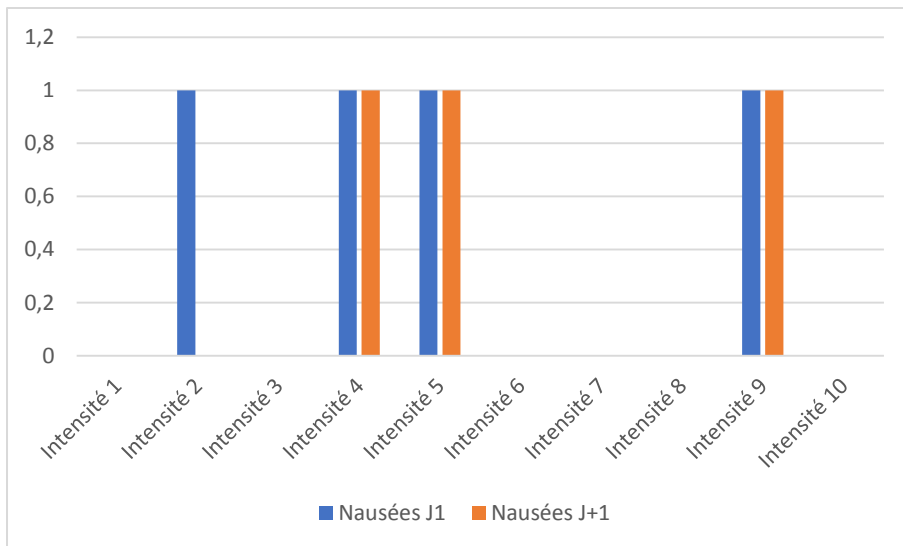


Figure 33: Intensité des nausées au cycle 3

On peut noter que, dans notre population, l'intensité des nausées est assez hétérogène au premier cycle avec présence de nausées retardées et aiguës allant d'une intensité de 2 à 8 (Figure 31). Par contre, au cycle 2, les nausées semblent être ressenties comme plus intenses (intensité  $\geq 5$  surtout) alors qu'au cycle 3, les nausées ont été majoritairement peu intenses (intensité  $\leq 5$ ) (Figures 32 et 33).

#### 2.4.2.4 Les effets indésirables de l'Akynzeo®

Le principal EI relevé est la constipation, il a été rapporté chez 14 (45,2%) des patients (Figure 34). Les autres EI observés ont été des céphalées (6.4%), et des aigreurs d'estomac (3.2%).

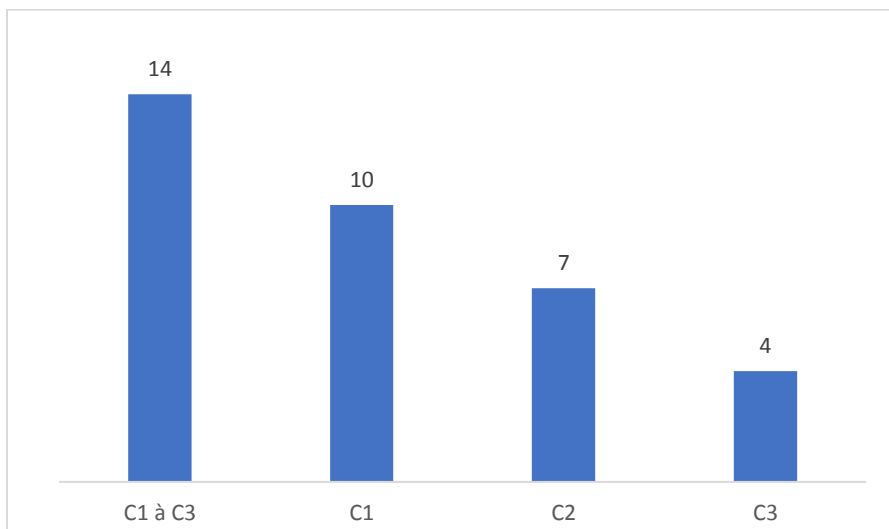


Figure 34 : Nombre de patients ayant soufferts de constipation

D'après les statistiques, l'effet constipant du médicament semble s'atténuer au fil des cures de chimiothérapie.

#### **2.4.2.5 Les médicaments de secours**

Au cours de l'étude 14 (45,2%) patients ont recours à des médicaments de secours, 11 (35,5%) patients lors de la phase aiguë et 13 (41,9%) lors de la phase retardée.

Les médicaments administrés pour les NV aigus sont les suivants :

- l'alizapride chez 8 (72,7%) patients
- le métoclopramide chez 3 (27,2%) patients.

Concernant les médicaments administrés en phase retardée on relève :

- la métopimazine pour 7 (53,8%) patients,
- la domperidone pour 6 (46,2%) des patients,
- le métoclopramide pour 5 (38,5%) patients,
- la chlorpromazine pour 1 (7,7%) patients et
- l'alizapride pour 1 (7,7%) patient.

#### **2.4.2.6 Incidence en fonction du sexe**

Les NVCI touchent 17 patients, dont 6 femmes sur 8 (75%) et 11 hommes sur 23 (47,8%) (Figure 16).

Tableau 16 : Incidence des NVCI en fonction du sexe

Sexe	Présence de NVCI	Absence de NVCI
Homme	11	12
Femme	6	2

Dans le détail des cycles :



Tableau 17 : Incidence des NVCI en fonction du sexe au cycle 1

	Echantillon total	Femmes	Hommes
Nausées aiguës	11	6	5
Vomissements aigus	1	1	0
Nausées retardées	12	6	6
Vomissements retardés	2	1	2

Tableau 18 : Incidence des NVCI en fonction du sexe au cycle 2

	Echantillon total	Femmes	Hommes
Nausées aiguës	7	4	3
Vomissements aigus	1	0	1
Nausées retardées	7	4	3
Vomissements retardés	3	1	2

Tableau 19 : Incidence des NVCI en fonction du sexe au cycle 3

	Echantillon total	Femmes	Hommes
Nausées aiguës	4	2	2
Vomissements aigus	0	0	0
Nausées retardées	3	1	2
Vomissements retardés	0	0	0

Le profil de tolérance de la chimiothérapie par rapport aux NVCI est similaire entre les hommes et les femmes aux cycles 1 et 2 : présence de nausées (aiguës et retardées) surtout mais aussi quelques vomissements. En revanche, nous ne constatons pas de vomissements au cycle 3, quel que soit le sexe.

#### 2.4.2.7 Incidence des NVCI en fonction du nombre de facteurs de risque

La proportion de NVCI augmente avec le nombre de FDR (tableau 20).

Tableau 20 : Incidence des NVCI en fonction du nombre de FDR des patients

Nombre de FDR	Proportions de NVCI
0	33,3%
1	20,0%
2	53,3%
3	83,3%
4	100,0%

Nous constatons une tendance à une meilleure efficacité du médicament chez les patients ne présentant que 0 ou 1 facteur de risque de NVCI. Plus le nombre de FDR est élevé, plus l'incidence des NVCI est forte.

#### **2.4.2.8 Incidence en fonction de l'anxiété**

La proportion de NVCI chez les patients exprimant une anxiété supérieure à celle des patients n'éprouvant aucune anxiété (59% vs 44,4%).

#### **2.4.2.9 Incidence en fonction de la consommation d'alcool**

La proportion de NVCI chez les buveurs réguliers d'alcool est de 50% alors qu'elle est de 57% chez les non buveurs. Ce résultat est en accord avec le fait que l'alcool est considéré comme un facteur protecteur.

### **2.5 Discussion**

L'objectif principal était d'observer l'efficacité de l'Akynzeo<sup>®</sup> chez les patients traités par cisplatine à une dose supérieure ou égale à 50mg/m<sup>2</sup>, considéré comme une chimiothérapie hautement émétisante, et l'impact du changement des pratiques de prémédication.

Le pourcentage de NVCI est de 54,8%. Si l'on considère seulement les nausées, cela représente 70,6% de notre échantillon, les patients ayant éprouvé des nausées et des vomissements représentent 29,4% de nos patients.

Nos données sont similaires à celles retrouvées dans la littérature.

Comparons ces données à une étude française menée par Jandard et al. Les patients ayant été traités par une HEC ont reçu une prémédication à base d'aprépitant per os (J1 à J3), d'ondansétron IV (J1), de méthylprednisolone IV (J1) et de prednisolone per os (J2 à J4). Chaque patient bénéficiait d'une consultation pharmaceutique avant chaque cure. Le but de l'étude était d'évaluer l'impact de cette stratégie. Sur 56 patients, 50% n'ont ressenti ni nausées ni vomissements (45.2% pour notre étude) et 32,1% ont eu des nausées (38,7% dans notre cas). [84]

Molassiotis et al ont observé l'incidence des NVCI dans un centre de cancérologie anglais. Tous types de chimiothérapies étaient représentés, si l'on extrait les patients ayant eu une HEC, voici les résultats comparatifs [85] :

Tableau 21: Proportion de patients ayant ressentis des NVCI

	C1		C2		C3	
	Akynzeo®	Etude	Akynzeo®	Etude	Akynzeo®	Etude
<b>Vomissements aigus</b>	3,2%	11,8%	3,6%	7,1%	0%	14,3%
<b>Nausées aigues</b>	35,5%	52,9%	25%	35,7%	20%	71,4%
<b>Vomissements retardés</b>	6,5%	17,6%	10,7%	7,1%	0%	14,3%
<b>Nausées retardées</b>	38,7%	58,8%	25%	50%	15%	57,1%

Dans une étude américaine étudiant les NVCI au cycle 1, pour les patients ayant reçu une HEC, l'incidence des NVCI était de 50,8% (versus 51,6% dans notre étude), 12,9% des patients ont présenté des vomissements (versus 3,2%) et 50,8% des nausées d'intensité supérieure ou égale à 3 (versus 41,9% pour notre étude). [86]

Enfin, une étude de 2014 a étudié l'incidence des NVCI dans plusieurs pays asiatiques. [87]

Tableau 22: Comparatif de l'incidence des NVCI

	C1		C2		C3	
	Akynzeo®	Etude	Akynzeo®	Etude	Akynzeo®	Etude
<b>Réponse complète</b>	54,8%	66%	57,1%	76%	75%	77%
<b>Absence de vomissements</b>	90,3%	74,8%	89,3%	82%	100%	82%
<b>Absence de nausées</b>	51,6%	38,4%	67,9%	48%	80%	48%
<b>Absence de nausées ≥ 3</b>	58,1%	50,9%	67,9%	59%	80%	61%
<b>Absence de médicaments de secours</b>	58%	82,7%	60,7%	88%	70%	89%

Les données de l'étude concernent pour le cycle 1 des patients traités par HEC. Pour les cycles 2 et 3, les données concernent des patients traités par MEC et HEC.

On note néanmoins que les patients sous Akynzeo<sup>®</sup> ont eu moins de NVCI, mais le recours aux médicaments de secours était nettement supérieur ce qui explique les données de RC.

Nous pouvons voir que l'incidence des NVCI correspond à ce que l'on peut trouver dans la littérature. L'Akynzeo<sup>®</sup> semble même avoir une efficacité supérieure comparativement à certaines études de vraie vie.

De plus, la sévérité des NVCI semble décroître au fil des cycles contrairement à ce que montre la littérature. Cela peut s'expliquer par la sortie de l'étude de certains patients présentant des NVCI, pour le protocole de prémédication « classique » associant ondansétron, aprépitant et dexaméthasone. Il est important de noter que pour ces patients l'intensité et l'incidence des NVCI n'ont pas diminué par la suite.

Le recours aux médicaments de secours est élevé (58%). Il convient de se demander si cela est dû aux pratiques de l'Institut Sainte Catherine ou aux pratiques de la population française en général. Si nous comparons les résultats de l'étude citée précédemment [87] en fonction du pays d'origine des patients, nous observons que l'absence de recours aux médicaments de secours concernait 52,4% des patients en Australie et 60% à Singapour, ce qui est un taux comparable à celui retrouvé dans notre étude. Néanmoins les pays asiatiques ont un taux beaucoup plus élevé : 84,4% en Chine, 95,3% en Inde, 90% en Corée du Sud et 91,1% à Taiwan. L'Australie et Singapour sont les deux états de l'étude dans lesquels la culture et le système de santé se rapprochent le plus du modèle français.

Si nous ajoutons que la plupart des médicaments de secours étaient pris chez le patient nous pouvons dire que le recours à ces médicaments tient plus de la culture que des pratiques de l'Institut Sainte Catherine.

Dans notre étude, 45.2% des patients ont souffert de constipation. Néanmoins cet effet semble s'atténuer au fil des cycles de chimiothérapie. Cela peut s'expliquer par une diminution du nombre de patients au cours de l'étude mais aussi par la mise en place de mesures préventives comme la prescription de laxatifs.

Les NVCI ont touché 75% des femmes et 47.8% des hommes, ce qui est cohérent avec la littérature. Dans notre étude les femmes ont plus de FDR que les hommes.

Par ailleurs l'incidence des NVCI augmente avec le nombre de FDR.

Cette étude a permis d'affirmer le rôle du pharmacien dans la prévention des NVCI. Selon une étude française réalisée en 2015, sur 187 patients, une majorité (68%) a déclaré mal suivre leur traitement anti-émétique. Environ 30% des patients ont déclaré prendre « rarement », « parfois » ou « jamais » leurs traitements car ils jugeaient leurs nausées et vomissements comme non sévères. La seconde cause de non-observance a été la non compréhension de la notion de prévention en l'absence de symptôme. Enfin le nombre de médicaments à prendre, les résidus désagréables dans la bouche et la peur d'avoir des nausées et vomissements en avalant son traitement ont été également cités par les patients comme étant des facteurs limitant l'observance. [88]

Le schéma thérapeutique de l'Akynzeo<sup>®</sup> est un atout pour l'observance puisque le patient est prémédiqué à l'hôpital. Seul le 3<sup>ème</sup> jour de corticoïde est administré à domicile. Les entretiens que nous avons menés auprès de chaque patient à tous les cycles de son traitement ont été l'occasion de rappeler aux patients l'importance de l'observance et d'expliquer l'intérêt de la prévention anti-émétique. Par ailleurs ces entretiens ont permis de sensibiliser les patients sur les signes d'une déshydratation due au mauvais contrôle des NVCI.

Une des limites de notre étude est la subjectivité dans l'évaluation des nausées. En effet, les nausées étant difficiles à quantifier, son incidence est souvent sous-estimée [89]. Notre étude confirme l'importance de l'évaluation des nausées parmi les PRO.

Nous avons appelé les patients à leur domicile une semaine après l'administration de leur chimiothérapie, néanmoins un certain nombre d'appels ont été sans réponses. L'évaluation des nausées et vomissements à posteriori est un biais pour notre étude comme pour la pratique quotidienne. La MASCC a développé une application pour iPhone et Android permettant aux médecins de suivre en temps réel l'évolution des NVCI de leurs patients. Cette application est composée de quatre questions sur l'intensité (sur une échelle de 0 à 10) et la fréquence des NVCI.

Les données ont été recueillies grâce à un questionnaire standardisé avec des scores et des échelles d'intensité. Toutefois l'intervention de l'investigateur et les questions ouvertes

nécessaires pour avoir des réponses exploitables ont pu participer à un biais dans l'uniformité de la récolte et de l'exploitation des données.

Enfin, le faible nombre de patients constitue un biais pour notre étude. Il est lié à des contraintes de temps et d'organisation. Cela nous permet d'avoir une tendance mais pas des résultats statistiquement exploitables.

## CONCLUSION GENERALE

La maîtrise des NVCI est parfaitement intégrée dans le parcours des soins de support en oncologie. L'objectif est un contrôle optimal des NVCI afin de maintenir au mieux la qualité de vie des patients. Les recommandations émises par les autorités internationales constituent un réel outil de travail pour le corps médical. Elles sont régulièrement actualisées et intègrent le palonosétron et le nétupitant.

L'arrivée de l'Akynzeo<sup>®</sup> a été l'occasion de revoir notre prise en charge avec un protocole de prémédication simplifié et le passage de toutes les molécules par voie orale. Ceci dans le but d'améliorer le confort du patient et de simplifier le travail des infirmiers.

Avec 54,8% de patients touchés par des NVCI, notre étude a prouvé l'efficacité de l'Akynzeo<sup>®</sup> en pratique courante. L'incidence des NVCI est comparable aux études en conditions réelles que l'on trouve dans la littérature. Le choix de nous comparer à ces études plutôt qu'aux essais cliniques a été motivé par le fait que ces dernières ont des critères d'inclusion, d'exclusion et d'analyse beaucoup plus restrictifs que ceux utilisés dans cette étude.

Les patients ayant arrêté l'étude pour passer à une prémédication « classique » n'ont pas vu d'amélioration dans leurs nausées ou leurs vomissements.

Cette étude a permis de renforcer le rôle éducatif du pharmacien au sein de l'établissement avec explication et intérêt du traitement anti-émétique et prévention de la déshydratation liée aux NVCI.

Au terme de cette étude, l'Akynzeo<sup>®</sup> a été référencé à l'institut Sainte Catherine. Cette décision a été prise en COMEDIMS avec l'aval des prescripteurs. Le personnel impliqué dans ce changement a été favorable à ces nouvelles pratiques.

Un mauvais contrôle des NVCI a un impact important sur la qualité de vie des patients mais aussi sur leur état de santé. En effet les NVCI peuvent entraîner une déshydratation, un risque d'insuffisance rénale, des déficits en électrolytes, une anorexie ou encore des brûlures œsophagiennes et épigastriques. Cela peut conduire à la ré-hospitalisation des patients. Ces

conséquences physiques et psychologiques constituent un coût non négligeable pour les hôpitaux et la société. Deux études étrangères de coût-efficacité ont montré une supériorité de l'Akynzeo<sup>®</sup> par rapport aux autres traitements de référence [90][91]. Il serait intéressant de relever les coûts directs et indirects et de réaliser une étude dans un établissement français.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] B. Bloechl-Daum, R. R. Deuson, P. Mavros, M. Hansen, and J. Herrstedt, “Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients’ quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 27, pp. 4472–4478, 2006.
- [2] C. Farrell, S. G. Brearley, M. Pilling, and A. Molassiotis, “The impact of chemotherapy-related nausea on patients’ nutritional status, psychological distress and quality of life,” *Support. Care Cancer*, vol. 21, no. 1, pp. 59–66, 2013.
- [3] S. W. McCullough, “Chemotherapy-induced nausea and vomiting: roles of pharmacists and formulary decision makers,” *Am. J. Manag. Care*, vol. 23, no. 14 Suppl, pp. S266–S271, 2017.
- [4] G. Guiraud, “Le recours aux médecines parallèles. Presse Méd,” pp. 0–160, 2003.
- [5] M. Aapro, H. Rugo, G. Rossi “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.*, vol. 25, no. 7, pp. 1328–1333, 2014.
- [6] R. J. Gralla, S. Bonjack, A. Hontsa “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.*, vol. 25, no. 7, pp. 1333–1339, 2014.
- [7] M. Di Maio, C. Gallo, N. Leighl “Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: Agreement between patient and physician reporting in three randomized trials,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 33, no. 8, pp. 910–915, 2015.
- [8] S. Wang and H. Borison, “The vomiting center a critical experimental analysis,” *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 16, no. 9, pp. 462–466, 2015.
- [9] A. D. Miller and V. J. Wilson, “‘Vomiting center’ reanalyzed: an electrical stimulation study,” *Brain Res.*, vol. 270, no. 1, pp. 154–158, 1983.
- [10] P. Feyer and K. Jordan, “Update and new trends in antiemetic therapy: The continuing need for novel therapies,” *Ann. Oncol.*, vol. 22, no. 1, pp. 30–38, 2011.
- [11] N. A. Darmani and A. P. Ray, “Evidence for a re-evaluation of the neurochemical and anatomical bases of chemotherapy-induced vomiting,” *Chem. Rev.*, vol. 109, no. 7, pp. 3158–3199, 2009.
- [12] M. D. Gershon and J. Tack, “The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders,” *Gastroenterology*, vol. 132, no. 1, pp. 397–414, 2007.

- [13] P. J. Hesketh, "Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Providing a basis for therapeutic progress.," *Oncology*, vol. 18, no. 10 Suppl 6, pp. 9–14, 2004.
- [14] P. J. Hesketh, S. Van Belle, M. Aapro "Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists," *Eur. J. Cancer*, vol. 39, no. 8, pp. 1074–1080, 2003.
- [15] A. Saria, "The tachykinin NK1 receptor in the brain: Pharmacology and putative functions," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 375, no. 1–3, pp. 51–60, 1999.
- [16] B. J. Pleuvry, "Physiology and pharmacology of nausea and vomiting," *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 16, no. 9, pp. 462–466, 2015.
- [17] M. S. Aapro, A. Molassiotis, and I. Olver, "Anticipatory nausea and vomiting," *Support. Care Cancer*, vol. 19, no. 10, pp. 1533–1538, 2005.
- [18] J. A. Roscoe, G. R. Morrow, M. S. Aapro, A. Molassiotis, and I. Olver, "Anticipatory nausea and vomiting," *Support. Care Cancer*, vol. 19, no. 10, pp. 1533–1538, 2011.
- [19] D. Razavi, N. Delvaux, C. Farvaques "Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam," vol. 19, no. 10, pp. 1533–1538, 2011.
- [20] M. Constenla, "5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for prevention of late acute-onset emesis," *Ann. Pharmacother.*, vol. 38, no. 10, pp. 1683–1691, 2004.
- [21] F. Roila, D. Donati, S. Tamberi, and G. Margutti, "Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment," *Support. Care Cancer*, vol. 10, no. 2, pp. 88–95, 2002.
- [22] N. A. Darmani, D. Dey, S. Chebolu, B. Amos, R. Kandpal, and T. Alkam, "Cisplatin causes over-expression of tachykinin NK1 receptors and increases ERK1/2- and PKA-phosphorylation during peak immediate- and delayed-phase emesis in the least shrew (*Cryptotis parva*) brainstem," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 698, no. 1–3, pp. 161–169, 2013.
- [23] C. Pirri, P. Katris, J. Trotter, E. Bayliss, R. Bennett, and P. Drummond, "Risk factors at pretreatment predicting treatment-induced nausea and vomiting in Australian cancer patients: A prospective, longitudinal, observational study," *Support. Care Cancer*, vol. 19, no. 10, pp. 1549–1563, 2011.
- [24] I. Fraunholz, K. Grau, C. Wei, and C. Rödel, "Patient- and treatment-related risk factors for nausea and emesis during concurrent chemoradiotherapy," *Strahlentherapie und Onkol.*, vol. 187, no. 1, pp. 1–6, 2011.
- [25] J. N. Jakobsen and J. Herrstedt, "Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in elderly cancer patients," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 71, no. 3, pp. 214–221, 2009.

- [26] A. Cooper, J. Morrow, J. Loughner “The Effect of a susceptibility to motion sickness on the side effects of cancer chemotherapy,” pp. 2766–2770, 1985.
- [27] A. Molassiotis, M. Aapro, M. Dicato “Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: Results from a European prospective observational study,” *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 47, no. 5, p. 839–848.e4, 2014.
- [28] J. A. Roscoe, P. Bushunow, G. Morrow “Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: A University of Rochester community clinical oncology program study of patients with breast carcinoma,” *Cancer*, vol. 101, no. 11, pp. 2701–2708, 2004.
- [29] J. A. Roscoe, G. Morrow, B. Collagiuri “Insight in the Prediction of Chemotherapy-Induced Nausea,” *Support. Care Cancer*, vol. 18, no. 7, pp. 869–876, 2010.
- [30] D. G. Warr, J. C. Street, and A. D. Carides, “Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: Analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy,” *Support. Care Cancer*, vol. 19, no. 6, pp. 807–813, 2011.
- [31] P. J. Hesketh, M. Aapro, J. C. Street, and A. D. Carides, “Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: Analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy,” *Support. Care Cancer*, vol. 18, no. 9, pp. 1171–1177, 2010.
- [32] G. Dranitsaris, A. Molassiotis, M. Clemons “The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting,” *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. 6, pp. 1260–1267, 2017.
- [33] L. Peyro Saint Paul, C. Gourio, M. P. Galais, and V. Chedru-Legros, “Prévention des nausées et vomissements dus aux cytotoxiques: Réalisation d’un arbre décisionnel et place de l’aprépitant (Emend),” *J. Pharm. Clin.*, vol. 25, no. 2, pp. 79–85, 2006.
- [34] W. D. Miner and G. J. Sanger, “Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 88, no. 3, pp. 497–499, 1986.
- [35] S. Yuan, S. Filipek, and H. Vogel, “A Gating Mechanism of the Serotonin 5-HT<sub>3</sub> Receptor,” *Structure*, vol. 24, no. 5, pp. 816–825, 2016.
- [36] J. Herrstedt and P. Dombernowsky, “Anti-emetic therapy in cancer chemotherapy: current status,” *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 101, no. 3, pp. 143–150, 2007.
- [37] T. Graves, “Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting - Treatment Options,” *Hosp. Formul.*, vol. 26, no. 6, pp. 474–488, 1991.
- [38] A. Giglio, H. Soares, C. Caparroz “Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials,” *Cancer*, vol. 89, no. 11, pp. 2301–8, 2000.

- [39] Italian group for antiemetic research, “Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research,” *Ann. Oncol.*, vol. 6, pp. 805–810, 1995.
- [40] A. Rozzi, N. Nardoni, M. Corona “Palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in glioblastoma patients treated with temozolomide: A phase II study,” *Support. Care Cancer*, vol. 19, no. 5, pp. 697–701, 2011.
- [41] R. Navari, “The current status of the use of palonosetron.,” *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 14, no. 10, pp. 1281–4, 2013.
- [42] M. S. Aapro 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.*, vol. 17, no. 9, pp. 1441–1449, 2006.
- [43] M. Saito, S. Grinberg, G. Manhikas “Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial,” *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 2, pp. 115–124, 2009.
- [44] C. Rojas, M. Raje, T. Tsukamoto, and B. S. Slusher, “5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in prevention of late acute-onset emesis,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 722, no. 1, pp. 26–37, 2014.
- [45] C. Rojas, S. Stathis, A. Thomas “Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT<sub>3</sub> receptor,” *Anesth. Analg.*, vol. 107, no. 2, pp. 469–478, 2008.
- [46] C. Rojas, A. Thomas, J. Alt “Palonosetron triggers 5-HT<sub>3</sub> receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 626, no. 2–3, pp. 193–199, 2010.
- [47] M. Minami, T. Endo, H. Yokota “Effects of CP-99, 994, a tachykinin NK<sub>1</sub>receptor antagonist, on abdominal afferent vagal activity in ferrets: Evidence for involvement of NK<sub>1</sub> and 5-HT<sub>3</sub>receptors,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 428, no. 2, pp. 215–220, 2001.
- [48] W. P. Hu, X. H. You, B. C. Guan, L. Q. Ru, J. G. Chen, and Z. W. Li, “Substance P potentiates 5-HT<sub>3</sub>receptor-mediated current in rat trigeminal ganglion neurons,” *Neurosci. Lett.*, vol. 365, no. 2, pp. 147–152, 2004.
- [49] C. Rojas, Y. Li, J. Zhang “The Antiemetic 5-HT<sub>3</sub> Receptor Antagonist Palonosetron Inhibits Substance P-Mediated Responses In Vitro and In Vivo,” vol. 335, no. 2, pp. 362–368, 2010.
- [50] T. E. Ayer Botrel, O. A. C. Clark, L. Clark, L. Paladini, E. Faleiros, and B. Pegoretti, “Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) 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*, vol. 19, no. 6, pp. 823–832, 2011.

- [51] M. Stathis, C. Pietra, C. Rojas, and B. S. Slusher, "Inhibition of substance P-mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 689, no. 1–3, pp. 25–30, 2012.
- [52] P. J. Hesketh, "Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting," *Support Care Cancer*, vol. 9, no. 5, pp. 350–354, 2001.
- [53] J. Metzger, "Tachykinin NK1 Receptor Antagonists Act Centrally to Inhibit Ernesis Induced by the Chemotherapeutic Agent Cisplatin in Ferrets," vol. 35, no. 8, pp. 1121–1129, 1996.
- [54] R. De Wit, J. Herrsted, B. Rapoport "The oral NK1 antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: A combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials," *Eur. J. Cancer*, vol. 40, no. 3, pp. 403–410, 2004.
- [55] S. Poli-Bigelli, J. Rodrigues, A. Carides "Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America," *Cancer*, vol. 97, no. 12, pp. 3090–3098, 2003.
- [56] M. P. Curran and D. M. Robinson, "Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting," *Drugs*, vol. 69, no. 13, pp. 1853–1878, 2009.
- [57] J. B. McCrea et al., "Effects of the neurokinin1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 74, no. 1, pp. 17–24, 2003.
- [58] A. K. Majumdar, J. MacCrea, D. Panebianco "Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 74, no. 2, pp. 150–156, 2003.
- [59] J. Takaki, Y. Ohno, M. Yamada, R. Yamaguchi, A. Hisaka, and H. Suzuki, "Assessment of Drug–Drug Interaction between Warfarin and Aprepitant and Its Effects on PT-INR of Patients Receiving Anticancer Chemotherapy," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 39, no. 5, pp. 863–868, 2016.
- [60] G. Rossi, S. Olivari Tolila, and C. Rudengran, "A positron emission tomography (PET) study to assess the degree of neurokinin-1 (NK1) receptor occupancy in the human brain after single doses of netupitant to healthy male subjects," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 689, no. 1–3, pp. 25–30, 2012.
- [61] G. M. Keating, "Netupitant/Palonosetron: A Review in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting," *Drugs*, vol. 75, no. 18, pp. 2131–2141, 2015.
- [62] A. N. R. Esearch, "Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer.," vol. 332, no. 1, pp. 1–5, 1995.

- [63] J. Latreille, D. Stewart “Dexamethasone improves the efficacy of granisetron in the first 24 h following high-dose cisplatin chemotherapy,” *Support. Care Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 307–312, 1995.
- [64] I. Olver, A. Molassiotis, M. Aapro, J. Herrstedt, S. Grunberg, and G. Morrow, “Antiemetic research: Future directions,” *Support. Care Cancer*, vol. 19, no. SUPPL. 1, pp. 49–55, 2011.
- [65] R. J. Gralla, D Osoba “Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 17, no. 9, p. 2971-, 1999.
- [66] P. De Mulder, C. Seynaeve, J. Vermorken, and E. Al, “Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study,” *BMJ Case Rep.*, vol. 2013, pp. 1–3, 2013.
- [67] M. R. Tramèr, D. Carroll, F. A. Campbell, D. J. Reynolds, R. A. Moore, and H. J. McQuay, “Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review.,” *BMJ*, vol. 323, no. 7303, pp. 16–21, 2001.
- [68] P. Dewan, S. Singhal, and D. Harit, “Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting,” *Indian Pediatr.*, vol. 47, no. 2, pp. 149–155, 2010.
- [69] P. Frank, M. S. Bymaster, O. David, T. David, and W. D, “Bymaster et al. 1996 radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine.pdf.” .
- [70] C. Fonte, S. Fatigoni, and F. Roila, “A review of olanzapine as an antiemetic in chemotherapy-induced nausea and vomiting and in palliative care patients,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 95, no. 2, pp. 214–221, 2015.
- [71] B. W. Michael Büttner, D.M.D., “Is Low-dose Haloperidol a Useful Antiemetic ?,” *Anesthesiology*, no. 6, pp. 1454–1463, 2004.
- [72] L. Simon et al., “Médecines complémentaires et alternatives suivies par les patients cancéreux en France,” *Bull. Cancer*, vol. 94, no. 5, pp. 483–488, 2007.
- [73] K. Streitberger, J. Ezzo, and A. Schneider, “Acupuncture for nausea and vomiting: An update of clinical and experimental studies,” *Auton. Neurosci. Basic Clin.*, vol. 129, no. 1–2, pp. 107–117, 2006.
- [74] J. Ezzo, M Richardson “Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting.,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 11, p. CD002285, 2014.
- [75] J. L. Ryan, C. Heckler, D. Roscoe “Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: A URCC CCOP study of 576 patients,” *Support. Care Cancer*, vol. 20, no. 7, pp. 1479–1489, 2012.
- [76] W. Marx, A McCarthy “Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial,” *BMC Complement. Altern. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–11, 2014.

- [77] Le moniteur des pharmacies, "Aroma&Phyto. Compil' de l'été 2015 n°3090," 2015.
- [78] Le moniteur des pharmacies, "Accompagnement en oncologie," 2014.
- [79] A. Giraud, "Huiles essentielles et cancer," 2016.
- [80] Z. Tayarani-Najaran, E. Talasaz-Firoozi, R. Nasiri, N. Jalali, and M. K. Hassanzadeh, "Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha × piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting," *Ecancermedicalsecience*, vol. 7, no. 1, pp. 1–6, 2013.
- [81] P. P. Shah and P. M. D. Mello, "A Review of medicinal uses and pharmacological effects of *Mentha piperita*," *Nat. Prod. Radiance*, vol. 3, no. 4, pp. 214–221, 2004.
- [82] Le moniteur des pharmacies, "Les huiles essentielles n°3104," 2015.
- [83] L. Zhang, S. Lu, A. Dechaphunkul "A Randomized Phase 3 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 Hig," vol. 3940, no. Word 2013, pp. 324–385, 2013.
- [84] V. Jandard, M. Guillaudin, S. Bédrossian "Résultats et enseignements d'une stratégie innovante de prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits," *Bull. Cancer*, vol. 100, no. 9, pp. 799–810, 2013.
- [85] A. Molassiotis, S. Saunders, J. Valle "A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting in routine practice in a UK cancer centre," *Support. Care Cancer*, vol. 16, no. 2, pp. 201–208, 2008.
- [86] J. W. Gilmore, N. Peacock, A. Gu "Antiemetic Guideline Consistency and Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in US Community Oncology Practice: INSPIRE Study," *J. Oncol. Pract.*, vol. 10, no. 1, pp. 68–74, 2014.
- [87] R. K. Hsieh, A. Chan H. Kim "Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries," *Support. Care Cancer*, vol. 23, no. 1, pp. 263–272, 2015.
- [88] S. Morin, I. Leurs, M. N. Bousquet, and F. Scotté, "Écarts d'évaluation entre oncologues, infirmiers et patients dans la prise en charge et l'impact des nausées et vomissements chimio/radio-induits: résultats français de l'enquête GAP," *Bull. Cancer*, vol. 103, no. 5, pp. 469–477, 2016.
- [89] P. Glare, J. Miller, T. Nikolova, and R. Tickoo, "Treating Nausea and Vomiting in Palliative Care: a Review," *Clin. Interv. Aging*, vol. 6, pp. 243–259, 2011.
- [90] U. Restelli, G Saibene P. Nardulli "Cost-utility and budget impact analyses of the use of NEPA for chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis in Italy," *BMJ*

Open, vol. 7, no. 7, 2017.

- [91] H. Cawston, F. Bourhis, J. Eriksson “NEPA, a new fixed combination of netupitant and palonosetron, is a cost-effective intervention for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the UK,” *Drugs Context*, vol. 6, pp. 1–13, 2017.



## ANNEXES

Annexe 1 : Plaquette information hydratation



# **PRÉVENIR ENSEMBLE LES EFFETS INDÉSIRABLES MÉDICAMENTEUX FAVORISÉS PAR LA DÉSHYDRATATION**




Institut Sainte-Catherine - Plaquette d'information sur les effets indésirables médicamenteux - V1 : 17.08.2017

## Si vous suivez un traitement pour...

- ... le diabète,
- ... l'hypertension,
- ... une insuffisance cardiaque,
- ... une insuffisance rénale,

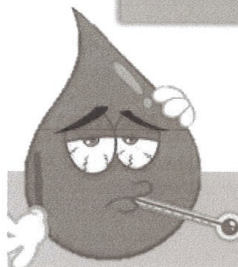
**et que vous êtes traité(e) par une chimiothérapie orale ou injectable, notamment ceux à base de Cisplatine® :**



**PENSEZ A BIEN PRENDRE  
VOS MEDICAMENTS  
CONTRE LES  
NAUSEES/VOMISSEMENTS  
(ANTI-EMETIQUES)  
ET CONTRE LA DIARRHEE**



**BUVEZ SUFFISAMMENT :  
1,5 LITRES PAR JOUR  
LA FIEVRE AUGMENTE  
LES BESOINS EN EAU**



La fièvre augmente les besoins en eau de 500ml/degré de fièvre au-delà de 37°C.

La canicule augmente les besoins en eau à partir d'une température supérieure à 30°C.

### Exemples pour boire suffisamment dans la journée :



**Petit-déjeuner**  
1 grand bol de café au lait  
et 1 verre de jus d'orange



**Matinée**  
1 verre d'eau



**Déjeuner**  
2-3 verres d'eau



**Goûter**  
1 tasse de thé au lait  
ou de chocolat



**Dîner**  
1 bol ou une assiette  
de potage et 2 verres d'eau



**Soirée**  
1 tasse de tisane

**+ Boire notamment 1l Eau alcaline : Salvetat, Badoit, Quézac, Vichy Célestin, Vichy Saint Yorre.... A débiter la veille, le jour et pendant la semaine suivant la chimiothérapie à base de cisplatine.**

## Si des signes tels que :

- état de fatigue,
- sécheresse de la bouche,
- soif,
- crampes nocturnes,
- urines très colorées,
- pli cutané au niveau des cuisses,
- maux de tête, vertiges,



**NE PAS PRENDRE DE MEDICAMENTS  
SANS L'AVIS DE VOTRE MEDECIN ET/OU PHARMACIEN,  
EN PARTICULIERS LES ANTI-INFLAMMATOIRES DE TYPE AINS.**

**PRIVILEGIER LES AUTRES ANTALGIQUES  
TELS QUE LE PARACETAMOL,  
SAUF CONTRE-INDICATION PARTICULIERE.**

**Dans certaines situations à risque, les traitements par chimiothérapie orale ou injectable, notamment ceux à base de Cisplatine® peuvent altérer la fonction rénale lors de :**

- déshydratation causées par des diarrhées, des vomissements, de la fièvre ou canicule,
- prise simultanée avec un médicament à risque :
  - diurétique (furosémide/Lasilix®, indapamide /Fludex®, hydrochlorothiazide/Esidrex®, spironolactone/Aldactone®,...),
  - laxatif,
  - anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : ibuprofène/Nurofen®, kétoprofène/Profénid®, diclofénac/Voltarène®,...
  - inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (captopril/Lopril®, enalapril/Rémitec®...) candesartan, olmesartan,...), ou Antagonistes aux Récepteurs de l'Angiotensin II (candesartan/Atacand®, olmessartan/Kenzen®...),
  - anti-diabétique : metformine/Glucophage®,
  - produits iodés pour certains examens radiologiques.

**Prévenir votre médecin et/ou pharmacien pour décider l'arrêt temporaire des médicaments à risques :**

- en période de canicule,
- en cas de déshydratation,
- avant un examen radiologique nécessitant un produit de contraste iodé.



## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

### Référencement d'un nouvel antiémétique, AKYNZEO®, dans un centre de cancérologie : évaluation en conditions de vraie vie chez des patients traités par cisplatine haute dose.

But de l'étude :

Etudier l'utilisation d'un nouvel antiémétique, l'AKYNZEO® (palonosétron 0.5mg + nétupitant 300mg) ; il s'agit d'une association de deux médicaments qui agissent contre les nausées et vomissements immédiats et retardés pouvant être causés par une chimiothérapie par cisplatine.

Déroulement :

L'étude se déroulera sur trois cycles de chimiothérapie, au cours desquels nous vous demanderons de remplir un questionnaire le jour de votre chimiothérapie, puis un questionnaire 24h et 7 jours après la chimiothérapie. Ce sont de courts questionnaires qui ne vous demanderont pas plus de cinq minutes.

Confidentialité :

La confidentialité des données recueillies sera respectée. Les données seront anonymes, à aucun moment votre nom n'apparaîtra. Une fois l'étude terminée, les consentements et les questionnaires seront détruits.

Droit de retrait :

Vous êtes libre de mettre fin à votre participation à l'étude sans préjudice et à n'importe quel moment sans justification.

**CONSENTEMENT :**

Je soussigné(e)..... accepte de participer à l'étude « référencement d'un nouvel antiémétique, AKYNZEO®, dans un centre de cancérologie : évaluation en conditions de vraie vie chez des patients traités par cisplatine haute dose ».

Les objectifs et les modalités de l'étude m'ont clairement été expliqués par .....

J'accepte que les données recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement par les organisateurs de l'étude.

J'ai obtenu toutes les réponses à mes questions sur ma participation à cette étude.

Fait à .....

Le .....

Signature du participant :

Signature de l'interlocuteur :

## QUESTIONNAIRE C1J1

Patient : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Date de naissance :    /    /

Sexe :

Cancer :

Stade :

Protocole :

Autres médicaments :

Consommation d'alcool :     oui (nb de verre par jour :    )     non

Consommation de tabac :     oui (nb de paquet année :    )     non

Antécédent de mal des transports :     oui     non

Antécédents de nausées ou vomissement gravidiques :     oui     non

Antécédents de chimiothérapie ou radiothérapie avec N/V :     oui     non

Anxiété :     oui     non

## QUESTIONNAIRE PATIENT

Patient : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Date de naissance :    /    /

**NAUSEES :**    *Précèdent les vomissements, caractérisées par une sensation de mal être et une envie de vomir*

Avez-vous eu des nausées pendant votre intercure ?         oui     non

Combien de temps ont elles duré ?

Combien de fois ?

Intensité :

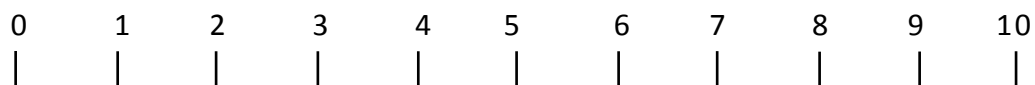


**VOMISSEMENTS :**    *Expulsion du contenu de l'estomac.*

Avez-vous eu des vomissements pendant vote intercure ?         oui     non

Combien de fois ?

Intensité ?



**APPETIT :**

Avez-vous mangé :

- Comme d'habitude  oui  non
  
- Diminution des apports alimentaires  oui  non
  
- Pas d'apports alimentaire  oui  non
  
  
- Constipation  oui (durée :            )  non

**MEDICAMENTS :**

Avez-vous pris d'autres médicaments pour des nausées ou vomissements ?

DATE	HEURE	NAUSEES : GRADE	NAUSEES : DUREE	VOMISSEMENTS : GRADE	MEDICAMENTS DE SECOURS



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*