



ORDONNANCE COLLECTIVE

Ordonnance collective : Soulagement des nausées/vomissements chez les patients recevant des traitements d'antinéoplasiques au centre de chimiothérapie du CHUS		Numéro Hématologie- Oncologie-03
DESCRIPTION :	DATE DE MISE EN VIGUEUR :	DATE DE RÉVISION :
TITRE DU PROTOCOLE		
ACTIVITÉS RÉSERVÉES - Initier ou ajuster selon une ordonnance la thérapie médicamenteuse en recourant le cas échéant aux analyses de laboratoire si approprié		
PROFESSIONNELLES HABILITÉS À EXÉCUTER L'ORDONNANCE : - Pharmacien œuvrant à la pharmacie du centre de chimiothérapie du CHUS depuis au moins 1 mois		
INDICATIONS ET CONDITIONS D'INITIATION : • Initier et ajuster la thérapie antiémétique pré-, per et post- chimiothérapie		
CONTRE-INDICATIONS/LIMITES : • Si échec du traitement, note d'intervention au dossier médical et/ou discussion avec le médecin.		
INTENTION THÉRAPEUTIQUE OU BUT VISÉ : • Contrôle des nausées/vomissements relié aux antinéoplasiques.		

Ordonnance collective :

Soulagement des nausées/vomissements chez les patients recevant des traitements d'antinéoplasiques au centre de chimiothérapie du CHUS

**Numéro
Hématologie-
Oncologie-03**

PROTOCOLE :

TITRE :

Le pharmacien procède à l'initiation et à l'ajustement des antiémétiques selon le guide d'utilisation des antiémétiques qui est en annexe de ce document.

RÉFÉRENCES :



Guide d'utilisation des antiémétiques

Ordonnance collective : Soulagement des nausées/vomissements chez les patients recevant des traitements d'antinéoplasiques au centre de chimiothérapie du CHUS	Numéro Hématologie- Oncologie-03
---	---

ÉLABORÉE PAR :

Christlain Bérard, pharmacien
Christlain Bérard

APPROBATION :

P. Beauregard, M.D.

Médecin, chef du département clinique

2010/06/07

Date

[Signature]

Chef du département de pharmacie (si utilisation de médicaments)

10-06-08

Date

[Signature]

Directeur concerné (DSI, DSP ou DISC)

100609

Date

Conseil professionnel concerné (CECII ou CECM)

Date

[Signature]

Président du CMDP

10/06/08

Date

DATE PRÉVUE DE RÉVISION :

**PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES NAUSÉES ET
VOMISSEMENTS ASSOCIÉS AUX MÉDICAMENTS
ANTINÉOPLASIQUES**

**GUIDE D'UTILISATION DES
ANTIÉMÉTIQUES AU CHUS**
(Février 2010)

Réalisé par :

Ghislain Bérard, pharmacien

En collaboration avec :

Dr Jean-François Castilloux, hémato-oncologue
Dr Jamil Asselah, oncologue médical

Revisé par :

Brigitte Boilard, pharmacienne
Brigitte Bolduc, pharmacienne
Nathalie Daviau, pharmacienne
Émilie Dubuc, pharmacienne
Stéphane Larin, pharmacien
Josée Proulx, pharmacienne
Hélène Langlois, infirmière clinicienne

Guide d'utilisation des antiémétiques

Table des matières :

1. INTRODUCTION.....	7
2. TYPE DE NAUSÉES/VOMISSEMENTS INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS ANTINÉOPLASIQUES.....	7
3. COMMENT APPLIQUER LE GUIDE	8
4. MÉDICAMENTS ANTIÉMÉTIQUES	9
Annexe I	14
Annexe II :	15
Annexe III :	16
ALGORITHME 1	Erreur ! Signet non défini.
ALGORITHME 2.....	18
ALGORITHME 3	19
ALGORITHME 4.....	19
ANNEXE IV.....	20
ANNEXE V	21
ANNEXE VI.....	22
5. RÉFÉRENCES.....	23
6. APPROBATION.....	25

Guide d'utilisation des antiémétiques

1. INTRODUCTION

Le but de la thérapie antiémétique est de prévenir les nausées et vomissements induits par les médicaments antinéoplasiques. Cet objectif peut maintenant être atteint chez plusieurs patients recevant des traitements comprenant des médicaments antinéoplasiques ou de radiothérapie grâce à la découverte de thérapies de plus en plus efficaces. En effet, malgré que les connaissances en neuropharmacologie de l'émèse ne soient pas toutes complètement comprises, la sélection d'un régime antiémétique qui peut avoir un effet positif à plusieurs niveaux, dont l'amélioration de la qualité de vie des patients ainsi qu'une diminution des consultations en clinique externe et des hospitalisations.

2. TYPE DE NAUSÉES/VOMISSEMENTS INDUITS PAR LES MÉDICAMENTS ANTINÉOPLASIQUES

Nausées et vomissements (N/V) aigus

Les N/V aigus se produisent entre 0 à 24 heures après le début de l'administration des médicaments antinéoplasiques. Généralement, ce type de N/V se manifeste deux à quatre heures après l'injection de chimiothérapie pour plafonner entre la 4^e et la 10^e heure. Sauf exception, le tout se résout après 12 à 24 heures. Plusieurs facteurs peuvent favoriser l'apparition des N/V aigus, dont :

- ▶ Le potentiel émétisant élevé du traitement antinéoplasique,
- ▶ Le sexe féminin,
- ▶ Une histoire de NVIC suite à des traitements de chimiothérapie dans le passé,
- ▶ La présence de N/V durant la grossesse et après anesthésie,
- ▶ La susceptibilité au mal des transports,
- ▶ Les patients plus jeunes,
- ▶ Une histoire de consommation d'alcool importante (contrairement aux autres facteurs; considérée comme un facteur de protection).

Les N/V retardés

Les N/V retardés se produisent 24 heures ou plus après l'administration de médicaments antinéoplasiques. Les facteurs de risque pour ce type de N/V comprennent le mauvais contrôle des N/V aigus (et donc tous les facteurs de risque de ce type de nausée) et l'agent antinéoplasique utilisé. Le cisplatine représente le médicament qui occasionne le plus de N/V retardés. On estime que les N/V peuvent persister jusqu'à cinq jours dans des proportions de 40% et 20% respectivement. Lors de l'utilisation de cisplatine à dose élevée, on peut observer des N/V retardés chez 93% des patients.

Guide d'utilisation des antiémétiques

Les N/V anticipatoires

Ces N/V se manifestent chez 10-44% des patients^(1,2). Ils se produisent habituellement chez les patients ayant eu un mauvais contrôle des N/V aigus ou retardés lors des traitements précédents. Sont aussi plus à risque de souffrir de ce type de N/V : les personnes anxieuses, personnes âgées de moins de 50 ans, celles ayant une histoire personnelle de mal des transports et les personnes prenant d'autres médicaments émétisants (narcotiques).

3. COMMENT APPLIQUER LE GUIDE

- Via l'introduction d'une ordonnance collective (acte délégué aux pharmaciens travaillant en oncologie) selon la politique en vigueur au CHUS.
- Il faut tenter d'**éliminer les autres causes possibles** de N/V avant de contrôler les N/V induits par les médicaments antinéoplasiques.
(Annexe I).
- **Les médicaments antinéoplasiques sont divisés en 4 classes selon leur potentiel émétisant :**
 1. sévère (> 90%),
 2. modéré (30-90%),
 3. léger (10-30%),
 4. faible (< 10%).

Les pourcentages y expriment la proportion des patients qui éprouveraient de l'émèse avec le médicament sans l'emploi d'antiémétiques. (Annexe II -- Potentiel émétisant des antinéoplasiques).

- Lorsqu'on utilise une **association** d'agents antinéoplasiques, on doit exprimer le potentiel émétisant de cette combinaison en regard au médicament **le plus émétisant présent**.
- Il y a quatre **algorithmes** (voir Annexe III) de prévention des N/V selon le potentiel émétisant de la chimiothérapie, soit :
 1. Un pour les chimiothérapies avec potentiel émétisant sévère, incluant la chimiothérapie à base de cisplatine (algorithme #1)
 2. Un pour les chimiothérapies avec potentiel émétisant modéré (algorithme #2),
 3. Un pour les chimiothérapies avec potentiel émétisant léger (algorithme #3) et
 4. Un dernier pour les chimiothérapies avec potentiel émétisant faible (algorithme #4).
- En général, lorsque la prévention a été inefficace à l'aide d'un algorithme, on se doit :

Guide d'utilisation des antiémétiques

- ▶ De vérifier la fidélité au traitement proposé.
 - ▶ Passer à l'algorithme réservé au niveau émétisant supérieur lors du prochain traitement de chimiothérapie.
 - ▶ Inclure l'ajout d'une autre classe d'antiémétique, soit le métoclopramide (doses <0,5 mg/kg), le prochlorpérazine ou halopéridol, afin d'ajouter un mécanisme d'action antiémétique supplémentaire (antidopaminergiques).
- Pour les cas associés à une contre-indication absolue aux Sétrons, consulter l'annexe IV
 - Pour les patients qui reçoivent **une chimiothérapie sur plusieurs jours** :^{15,19}
 - ▶ Ces patients seront à risque de développer des N/V aigus et retardés, en fonction des produits antinéoplasiques administrés.
 - ▶ On se doit d'évaluer le choix des antiémétiques selon le potentiel émétisant du régime à tous les jours.
 - ▶ À la fin du régime (chimiothérapie sur plusieurs jours), évaluer le nombre de journées pour lesquelles le patient sera à risque de nausées retardées.

4. MÉDICAMENTS ANTIÉMÉTIQUES

Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ ou « sétrons » :

- ▶ granisétron (Kytril^{md}),
 - ▶ dolasetron (Anzemet^{md}),
 - ▶ ondansétron (Zofran^{md})
- Cette classe de médicaments antiémétiques a révolutionné la prévention des N/V associés à l'utilisation de médicaments antinéoplasiques. En association avec la dexaméthasone, ils sont **utilisés pour prévenir les N/V aigus** induits par les antinéoplasiques ayant un potentiel émétisant **modéré ou sévère** (contrôle ad 80% de réponses complètes en association avec corticostéroïdes). Qu'ils soient administrés par voie orale ou intra-veineuse, ils sont considérés équivalents du point de vue efficacité clinique et toxicité (^{3,4,5,6}).
 - **L'agent injectable de choix pour le CHUS est l'ondansétron (Zofran^{md}) 8 mg IV. Pour la voie orale, l'ondansétron 8 mg par comprimé est également disponible.**
 - L'ondansétron est fourni en **dose unique**. Il peut être nécessaire de répéter les doses d'ondansétron aux 8 à 12 heures pendant les premiers 24 heures pour

Guide d'utilisation des antiémétiques

assurer un bon contrôle des N/V aigus (l'ondansétron doit alors être prescrit pour administration à la maison).

- En ce qui concerne l'utilisation des « sétrons » pour la prévention des N/V **retardés**, on sait que l'excrétion urinaire du métabolite de la sérotonine, le 5-HIAA, atteint un pic 6 heures après l'administration du cisplatine puis diminue de façon constante jusqu'au niveau de départ à l'intérieur de 24 heures. Cela démontrerait que les N/V retardés ne sont pas associés à la sérotonine mais à d'autres neurotransmetteurs, notamment la substance P. Dans certaines études, le métoclopramide, la dexaméthasone et l'aprépitant se sont avérés supérieurs à l'ondansétron dans le contrôle des nausées retardées^(3,11)
- Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ ne s'étant pas avérés supérieurs dans le contrôle des N/V retardés^(3,4,5,10), d'autres antinauséux seront alors utilisés pour cette indication.
- L'ondansétron injectable étant compatible en solution IV avec la dexaméthasone ; il est alors possible de les administrer en même temps (mélangés dans le même minisac).

Les corticostéroïdes :

➤ Dexaméthasone (Decadron^{md})

- La dexaméthasone augmente l'efficacité des antagonistes des récepteurs sérotoninergique 5-HT₃ dans la prévention des N/V **aigus** et elle représente l'option thérapeutique de choix pour le contrôle des N/V **retardés**.
- Lorsqu'il y a déjà présence d'un corticostéroïde dans le traitement de chimiothérapie, il est préférable d'évaluer la pertinence d'ajouter ou d'ajuster la dose de dexaméthasone dans la thérapie antiémétique. Par exemple, si le patient reçoit un R-COP, un R-CHOP ou un ESHAP, on pourrait diminuer la dose de dexaméthasone avant le traitement antinéoplasique et ne pas utiliser de dexaméthasone orale post-chimiothérapie (voir Annexe V : Équivalence des corticostéroïdes).
- Pour les chimiothérapies à **potentiel émétisant sévère ainsi que pour les protocoles FEC / AC**, une dose de **dexaméthasone de 20 mg IV pré-chimiothérapie**⁽¹²⁾ représente la posologie de choix et serait préférable, car cette posologie est plus efficace que les plus petites doses lorsque administré avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. La dose recommandée de dexaméthasone pour les chimiothérapies à **potentiel émétisant modéré est de 8 mg IV pré-chimiothérapie**⁽¹⁸⁾. Pour une question pratique, on utilisera 10 mg IV au lieu de 8 mg IV.

Guide d'utilisation des antiémétiques

- **Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques**

- **Prochlorpérazine (Stemetil^{md})**
- **Métoclopramide (Maxeran^{md} Reglan^{md})**
- **Halopéridol (Haldol^{md})**

Administration en pré-per chimiothérapie :

- Utilisés seuls, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques ne sont efficaces qu'en présence de N/V légers et modérés. Ils ne sont pas recommandés en monothérapie dans la prévention des nausées aiguës induites par les antinéoplasiques à potentiel émétisant sévère ou modérés. Par contre, le métoclopramide à haute dose IV peut être utilisé en présence de N/V aigus, en plus de la thérapie conventionnelle administrée.

Administration post-chimiothérapie

- Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques sont des médicaments utiles pour traiter les N/V pouvant survenir à domicile. Par contre, l'association des différentes classes d'antagonistes des récepteurs dopaminergiques n'est pas recommandée à cause de leurs profils d'effets indésirables similaires.

Prochlorpérazine

- La prochlorpérazine est disponible sous plusieurs formes (comprimé, suppositoire, injectable) ce qui en fait un médicament utile pour traiter les nausées et/ou vomissements à domicile en post-chimiothérapie. Les doses utilisées sont de **10 mg aux 6 heures** (des doses journalières > **40 mg / 24 heures** doivent être utilisées uniquement en présence de cas résistants; c'est l'exception).⁽²⁰⁾

Métoclopramide

- Le métoclopramide exerce une **double action** antinauséuse : d'abord au niveau central, où il exerce une action anti-dopaminergique à dose usuelle, et au niveau périphérique, où il stimule la motilité gastro-intestinale, éliminant l'inconfort des patients présentant un retard de vidange gastrique. Il présente aussi des propriétés anti-sérotoninergiques à haute dose. À noter que la dose doit être ajustée à la baisse en présence d'insuffisance rénale. Les doses utilisées varient de **10 mg à 0.5 mg/kg QID**.⁽²⁰⁾

Halopéridol

- L'halopéridol à petite dose, bien que moins efficace que le métoclopramide en présence de N/V aigus, peut aussi être utilisé chez les patients présentant des N/V réfractaires à la thérapie conventionnelle. Il peut être utilisé en présence d'échec au métoclopramide ou au prochlorpérazine. Les doses recommandées se situent entre **0,5 à 2 mg PO BID**.

Guide d'utilisation des antiémétiques

La dompéridone (Motilium^{md})

- Il s'agit d'un agent antidopaminergique oral qui agit en périphérie en stimulant la vidange gastrique et en modifiant la stimulation de la zone réflexogène des chimiorécepteurs. Elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et ne devrait donc pas entraîner d'effet sur le système nerveux central. Son action antinauséuse semble toutefois être moindre que celle du métoclopramide. On devrait préférer une administration sur une base régulière plutôt qu'au besoin, à raison de **10 mg PO QID**.

Le Lorazépam (Ativan^{md})

- Comme benzodiazépine, le lorazépam n'a pas d'effet antiémétique. Par contre, il est efficace contre les N/V **anticipatoires** lorsque utilisé en association avec les autres antiémétiques. En effet, le lorazépam possède des **effets anxiolytiques et amnésiques** qui augmentent la satisfaction et le confort du patient en diminuant l'appréhension et l'anxiété face au traitement de chimiothérapie et ses effets indésirables. De plus, il **diminue les réactions d'agitation et d'akathisie** rencontrées chez certains patients recevant des antagonistes des récepteurs dopaminergiques.
- Les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'emploi du lorazépam sont ceux qui sont le plus **prédisposés aux N/V par anticipation (voir section 2)**.
- **Posologie recommandée** : 0,5 à 2 mg PO ou SL pré-chimiothérapie. L'efficacité des comprimés oraux de lorazépam administrés par voie sublinguale serait comparable à celle obtenue avec les comprimés sublinguaux.
- Si les symptômes sont bien contrôlés et qu'une sédation se manifeste, diminuer la dose de lorazépam jusqu'à un effet optimal (selon l'algorithme utilisé). Le lorazépam peut aussi être utilisé en combinaison avec les autres antiémétiques lors de NVIC réfractaires aux traitements de première ligne.

Diphenhydramine (Benadryl^{md})

- Bien qu'il ne soit pas pourvu d'activité anti-émétique, il est utilisé pour prévenir les réactions dystoniques aiguës (dites réactions extra-pyramidales) lors de l'utilisation de hautes doses de métoclopramide.
- On suggère une dose de **25 mg PO/IV** ajoutée à chacune des doses de métoclopramide > ou = 0,5 mg/kg.

Guide d'utilisation des antiémétiques

Les antagonistes des récepteurs de la NK₁

➤ Aprépitant (Émend^{md})

- La substance P, une tachykinine qui agit par stimulation des récepteurs NK₁ de la neurokinine, semble être un des neurotransmetteurs impliqués dans la genèse des N/V induits par les médicaments antinéoplasiques retardés [6]. Les récepteurs NK₁ sont présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal de même qu'au niveau du SNC. L'activité de la substance P sur les récepteurs NK₁ au niveau du système nerveux central [4] semble être le mécanisme responsable des nausées retardées.
- Des études ont démontré que l'ajout d'un antagoniste des récepteurs NK₁ à la prophylaxie standard (« setron » plus dexaméthasone) a un effet significatif sur le contrôle des N/V secondaires à l'utilisation de médicaments antinéoplasique aigus et retardés causés par des traitements hautement ou modérément émétisant.
- **Posologie recommandée** : Aprépitant 125 mg par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie (jour 1), puis de 80 mg 1 fois par jour le matin aux jours 2 et 3.
- Dans l'éventualité de l'ajout d'aprépitant au protocole anti-émétique d'un patient, les doses de dexaméthasone doivent être modifiées afin de tenir compte de l'interaction médicamenteuse entre les corticostéroïdes et l'aprépitant

Guide d'utilisation des antiémétiques

ANNEXE I

FACTEURS PHYSIOPATHOLOGIQUES POUVANT OCCASIONNER DES NAUSÉES OU DES VOMISSEMENTS^(13,14)

Médicaments

- Analgésiques opiacés
- Antibiotiques
- Anticholinergiques
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Digoxine
- Éthanol
- Théophylline

Troubles gastro-intestinaux

- Carcinome gastrique/pancréatique
- Constipation
- Gastro-entérite
- Gastroparésie
- Obstruction intestinale
- Stase gastrique
- Ulcère peptique
- Syndrome du côlon irritable

Désordres électrolytiques

- Alcalose métabolique
- Hypercalcémie
- Hyperglycémie
- Hypochlorémie
- Hypokaliémie
- Hyponatrémie
- Urémie

Divers

- ↑ Pression intracrânienne
- Atteinte vestibulaire
- Douleur (chronique ou sévère)
- Facteurs psychologiques
- Hépatite virale
- Hypotension
- Hypoxie
- Métastases méningées, cérébrales ou hépatiques
- Migraine
- Radiothérapie
- Status post-opératoire
- État nutritionnel/hydratation du patient

Déséquilibres endocriniens

- Acidocétose diabétique
- Hyperparathyroïdisme
- Hypothyroïdie
- Insuffisance surrénalienne

Également adapté du guide du département de pharmacie oncologie du CHUM et Clinical Practice Guideline in Oncology – v.1 2006 Antiemesis NCCN 2006. (01-2006)

Guide d'utilisation des antiémétiques

ANNEXE II

POTENTIEL ÉMÉTISANT DES ANTINÉOPLASIQUES (AGENT SIMPLE)

Étant donné l'évolution des connaissances et l'ajout constant de nouvelles molécules à l'arsenal thérapeutique, se référer aux dernières versions des différents tableaux disponibles en ligne sur le site du GOEQ, du BC Cancer Agency ou de l'ASCO.

Le présent tableau est donné à titre informatif et peut être modifié sans préavis.

Sévère (> 90%)

Amsacrine	Dacarbazine (DTIC)	Méthotrexate (>1 g/m ²)
Carmustine (≥250 mg/m ²)	Dactinomycine	Procarbazine (oral)
Cisplatine (≥70 mg/m ²)**	Hexaméthylmélamine (oral)	Streptozocine
Cisplatine(≥70 mg/m ²)** (& radiothérapie)	(Altretamine)	
Cyclophosphamide ≥ 1.5g/m ²)	Méchloréthamine	

Modéré (30-90%)

Amifostine (>300 mg/m ²)	Daunorubicine	Lomustine (oral) (CCNU)
Arsenic (trioxyde d')	Doxorubicine	Melphalan IV
5-Azacytidine	Épirubicine	Méthotrexate 250 mg-1 g/m ²
Busulfan (m ² 4 ,g/m ²) >4mg/ m ²	Idarubicine	Oxaliplatine
Carboplatine**	Ifosfamide	Témozolomide
Cyclophosphamide <1.5g/ m ² **	Interleukine-2 >12.5 MU/ m ²	Cisplatin (<70 mg/m ²)
Cytarabine (≥ 1 g/m ²)	Irinotécan	

Léger (10-30%)

Capécitabine	5-Fluorouracile	Paclitaxel
Cytarabine ≤ 1000 mg/ m ²	Gemcitabine	Pemetrexed
Docétaxel	6-Mercaptopurine	Raltitrexed
Doxorubicine liposomale	Méthotrexate 50-250 mg/m ²	Topotécan
Étoposide IV ou PO	Mitomycine	Nab-Paclitaxel
Fludarabine (oral)	Mitoxantrone	Pentostatin

Faible (< 10%)

Alemtuzumab	Erlotinib (oral)	Rituximab
Bevacizumab	Fludarabine IV	Sorafenib (oral)
Bléomycine	Gefetinib (oral)	Sunitinib (oral)
Bortezomib	Gemtuzumab ozogamycin	Thalidomide
Busulfan < 4mg/ m ²	Hydroxyurée (oral)	Thioguanine (oral)
Cetuximab	Imatinib (oral)	Trastuzumab
Chlorambucil (oral)	Interférons	Vinblastine
Cladribine (2CDA)	L-Asparaginase	Vincristine
Cyclophosphamide (oral)	Melphalan (oral, petite dose)	Vinorelbine
Dasatinib (oral)	Méthotrexate PO/IV (≤50 mg/ 2)	

**= Agents connus pour causer des nausées retardées

Adapté des références # 15,19 et de l'expérience clinique en oncologie du CHUM

ANNEXE III

**ALGORITHMES DE PRÉVENTION DES NAUSÉES ET VOMMISSEMENTS
ASSOCIÉS À LA CHIMIOTHÉRAPIE**

Guide d'utilisation des antiémétiques

ALGORITHME 1

Potentiel émétisant sévère* (> 90%)

Pré-chimiothérapie :

- Aprepitant 125 mg PO +
- Ondansétron 8 mg IV +
- Dexaméthasone 10 mg IV +
- Lorazépam 1 mg PO ou SL (**sur demande; peut être offert au patient**)

Post-chimiothérapie :

- Aprepitant 80 mg PO DIE X 48 heures (jours 2 et 3)
- Ondansétron 8 mg PO BID X 3 doses. Débuter le soir de la chimiothérapie.
Considérer Zofran ODT si difficulté à avaler ou si vomissement < 2 heures post-dose lors des cycles précédents
- Dexaméthasone 4 mg BID X 48 heures (96 heures si cisplatine). Débuter le lendemain de la chimiothérapie.
- Prochlorpérazine 10 mg PO/IR q 6 heures PRN si N/V

***Exclusion** (utiliser d'abord l'algorithme #4 pour ces traitements):

- Hexaméthylmélamine (oral)
- Procarbazine (oral)

1. **Échec dans les premières 24 heures** (≥ 2 vomissements ou nausées sévères / 24 heures)

- Note d'intervention au dossier médical et/ou discussion avec le médecin.
- S'assurer de l'observance au traitement du patient (médicaments oubliés ou mal absorbés)
- Ajouter Lorazépam 1 mg PO ou SL à la pré-chimiothérapie pour le prochain cycle (si non fait aux cycles précédents)
- Ajouter **Métoclopramide 30 mg IV + Diphenhydramine 25 mg IV** à la pré-chimiothérapie pour le prochain cycle.

2. **Échec après les premières 24 heures** (≥ 2 vomissements ou nausées sévères / 24 heures)

- Note d'intervention au dossier médical et/ou discussion avec le médecin.
- Vérifier la bonne utilisation de la médication de secours (ex : prochlorpérazine)
- Post-chimiothérapie pour le prochain cycle :
 - Considérer de prolonger la durée de la dexaméthasone jusqu'à 4 jours.
 - Considérer de prolonger la durée de l'ondansétron jusqu'à 4 jours (Vérifier au niveau des assurances vs aprépitant)
 - Considérer de donner le prochlorpérazine de façon régulière jusqu'à 4 jours
 - Considérer l'ajout d'un autre agent (halopéridol, métoclopramide)

N.B. : Pour l'administration Intra Rectale de suppositoire de Prochlorpérazine, la quantité maximale indiquée sur la 1^{ière} prescription de départ sera de dix.

****ATTENTION** : Surveiller les interactions avec l'aprépitant (notamment avec les hautes doses d'Ifosphamide) et discuter des risques/bénéfices avec le médecin traitant le cas échéant avant d'utiliser cet agent.

Guide d'utilisation des antiémétiques

ALGORITHME 2

Potentiel émétisant modéré* (30 à 90%)	
Protocole à base d'anthracyclines (Ex : FEC; AC) :	Pour les autres protocoles (Ex : FOLFOX, FOLFIRI, R-CHOP, etc.) :
Pré-chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ondansétron 8 mg IV + ➤ Dexaméthasone 20 mg IV+ ➤ Lorazépam 1 mg PO ou SL (sur demande : peut être offert au patient) 	Pré-chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ondansétron 8 mg IV + ➤ Dexaméthasone 10 mg IV + ➤ Lorazépam 1 mg PO ou SL (sur demande : peut être offert au patient).
Post-chimiothérapie : (débuter 8 à 12 heures après la chimiothérapie du jour #1) <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ondansétron 8 mg po q12h X 3 doses ➤ Dexaméthasone 4 mg PO BID pour 48 heures ➤ Prochlorpérazine 10 mg PO/IR q 6 heures PRN si N/V. 	Post-chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ondansétron 8 mg po HS X 1 (+ 1 dose le lendemain AM selon le protocole utilisé) ➤ Prochlorpérazine 10 mg PO/IR q 6 heures PRN si N/V.
Considérer Zofran ODT si difficulté à avaler ou si vomissement < 2 heures post-dose lors des cycles précédents	
*Exclusion : utiliser une adaptation par voie orale de la pré-chimio, soit : Ondansétron 8 mg pré <ul style="list-style-type: none"> • Témzolomide (oral) • Lomustine (oral) 	
1. Échec dans les premières 24 heures (≥ 2 vomissements ou nausées sévères / 24 heures) <ul style="list-style-type: none"> • Note d'intervention au dossier médical et/ou discussion avec le médecin. • S'assurer de l'observance au traitement du patient (médicaments oubliés ou mal absorbés) • Considérer l'ajout du Métoclopramide 30 mg IV + Diphenhydramine 25 mg IV à la pré-chimiothérapie pour le prochain cycle. 	
2. Échec après les premières 24 heures (≥ 2 vomissements ou nausées sévères / 24 heures) <ul style="list-style-type: none"> • Note d'intervention au dossier médical ou discussion avec le médecin. • Vérifier la bonne utilisation de la médication de secours (ex : prochlorpérazine) Post-chimiothérapie pour le prochain cycle :	
Protocole à base d'anthracyclines :	Autres protocoles :
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Considérer l'ajout d'aprépitant 125 mg po au jour 1 et 80 mg aux jours 2 et 3 (avec ajustement des doses de dexaméthasone) ➤ Considérer l'ajout de l'Ondansétron 8 mg PO BID ad 4 jours. ➤ Considérer l'augmentation de la dose de la dexaméthasone à 8 mg vs allonger la durée à 4 jours, selon la situation. ➤ Considérer le prochlorpérazine régulier ad 4 jours ➤ Considérer l'ajout d'un autre agent (halopéridol, métoclopramide) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Considérer l'ondansétron 8 mg q12 heures ad 3 doses ➤ Ajouter la dexaméthasone 4 mg PO BID x 48 heures. ➤ Considérer Prochlorpérazine 10 mg PO/IR qid régulièrement x 48 heures puis q 6 heures PRN si N/V. ➤ Considérer l'ajout d'aprépitant 125 mg po au jour 1 et 80 mg aux jours 2 et 3 (avec ajustement des doses de dexaméthasone)

N.B. : Pour l'administration Intra Rectale de suppositoires de Prochlorpérazine, la quantité maximale indiquée sur la 1^{ère} prescription de départ sera de dix.

Guide d'utilisation des antiémétiques

ALGORITHME 3

Potentiel émétisant léger* (10 à 30%)	
Pré-chimiothérapie	
Protocole & 5-FU / Gemcitabine / Méthotrexate / Cytarabine :	Protocole à base d'Étoposide IV/PO; Mitomycine; Mitoxantrone; Topotécan :
‣ Prochlorpérazine 10 mg PO (IV)	‣ Dexaméthasone 10mgIV ou 8mgPO + ‣ Prochlorpérazine 10 mg PO (IV)
Post-chimiothérapie :	
‣ Prochlorpérazine 10 mg PO/IR q 6 heures PRN si N/V	
*Exclusion : utiliser d'abord l'algorithme #4 pour ces traitements :	
<ul style="list-style-type: none">• Capécitabine (oral)• Fludarabine (oral)• 6-Mercaptopurine (oral)	
Échec à la thérapie antiémétique (≥ 2 vomissements ou nausées sévères / 24 heures)	
<ul style="list-style-type: none">• Note d'intervention au dossier médical et/ou discussion avec le médecin.• Passer à l'algorithme #2	

ALGORITHME 4

Potentiel émétisant faible (< 10 %)
Pré-chimiothérapie :
‣ Emploi d'un agent antiémétique au besoin
‣ Le choix devrait se faire selon :
<ul style="list-style-type: none">○ l'expérience antérieure du patient s'il y a lieu○ l'efficacité de l'antiémétique○ le profil d'effets indésirables○ la dose et la voie d'administration
Post-chimiothérapie :
‣ Prochlorpérazine 10 mg PO/IR q 6 heures PRN si N/V ou
‣ Dimenhydrinate 50-100 mg PO/IR q 4-6 heures PRN si N/V
Échec à la thérapie antiémétique (≥ 2 vomissements ou nausées sévères / 24 heures)
<ul style="list-style-type: none">• Note d'intervention au dossier médical et/ou discussion avec le médecin.• Passer à l'algorithme # 3

N.B. : Pour l'administration Intra Rectale de suppositoires de Prochlorpérazine, la quantité maximale indiquée sur la 1^{ère} prescription de départ sera de dix.

Guide d'utilisation des antiémétiques

ANNEXE IV

Alternative si contre-indication aux agents anti-sérotoninergiques

Traitement anti-émétique avec le métopoclopramide dans les chimiothérapies à potentiel émétisant élevé ou sévère chez l'adulte	
Temps d'administration	
- 30 à 60 minutes	<ul style="list-style-type: none">• Diphenhydramine 50 mg IV• Lorazépam 0,5 à 2 mg PO ou SL• Dexaméthasone 10-20 mg IV• Métopoclopramide 2 à 3 mg/kg IV .
Temps 0 : Chimiothérapie à potentiel émétisant élevé.	
+ 6 heures	<ul style="list-style-type: none">• Dexaméthasone 10-12 mg IV• Diphenhydramine 50 mg IV• Métopoclopramide 2 à 3 mg/kg IV .
+ 12 heures et pendant 3 à 5 jours	<ul style="list-style-type: none">• Dexaméthasone 8 mg PO BID• Prochlorpérazine 10 mg PO q6h.
<p>Note : Certains patients, malgré seulement 2 doses de métopoclopramide, peuvent éprouver des réactions extrapyramidales. Celles-ci seront contrôlées par du diphenhydramine à raison de 25 à 50 mg IV ou PO q4-6h PRN. Autre option possible : benztropine 1 à 4 mg PO ou IV ou IM die ou bid</p>	

Guide d'utilisation des antiémétiques

ANNEXE V

Doses équivalentes des corticostéroïdes utilisés en chimiothérapie ^(2C)

Corticostéroïde	Dose équivalente
Dexaméthasone PO/IV	0,8
Méthylprednisolone IV	4
Prednisone PO	5
Hydrocortisone	20

Guide d'utilisation des antiémétiques

ANNEXE VI

Recommandations pour la prophylaxie et le traitement des nausées et vomissements au cours d'une radiothérapie chez l'adulte*

Potentiel émétisant	Site de radiothérapie	Traitement
Sévère (>90%)	Irradiation corporelle totale	60 minutes pré-radiothérapie : ondansétron 16 mg PO avec ou sans dexaméthasone PO.
Modéré (60-90%)	Abdomen total ou partiel Radiothérapie hémicorporelle Mantelet	60 minutes pré-radiothérapie : Ondansétron 8 mg PO.
Léger (30-60%)	Pelvis Portion inférieure du thorax Irradiation craniospinale Radiochirurgie cérébrale	60 minutes pré-radiothérapie : ondansétron 8 mg PO.
Faible (< 30%)	Cerveau, tête et cou, Peau, sein, extrémités	Antinauséux <u>au besoin</u> Ondansétron 8 mg PO Ou Prochlorpérazine 10 mg PO/IR q8h PRN Ou Métoclopramide 10 mg q6h PRN. Si échec : aller à IV

*Adapté de ASCO guidelines 2006⁽¹⁵⁾

Guide d'utilisation des antiémétiques

5. RÉFÉRENCES

- Morin J et coll. Guide d'utilisation des antiémétiques au CHUM. Département de pharmacie du CHUM, 2006.
1. Ettinger DS. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: an update and a review of emesis. *Semin Oncol* 1995; 22(4): 6-18.
 2. Watson M, McCarron J et coll. Anticipatory nausea and emesis and psychological morbidity: assessment of prevalence among outpatients on chemotherapy regimens. *Br J Cancer* 1992; 66: 862-866.
 3. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting – A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998; 55(2): 173-189.
 4. Roila F, Ballatori E, Tonato M. Et coll. 5-HT₃ receptor antagonists: differences and similarities. *Eur J Ca* 1997; 33(9): 1364-1370.
 5. Gandara DR, Roila F et coll. Consensus proposal for 5HT₃ antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy: dose, schedule and route of administrations. *Support Care Cancer* 1998; 6: 237-243.
 6. Seynaeve C, Schuller J et coll. Comparison of the antiemetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single i.v. dose, in acute cisplatin-induced emesis – A multicenter double-blind, randomised, parallel group study. *Br J Cancer* 1992; 66: 192-197.
 7. Gralla R, Lichnister M, Van Der Vegt S. et coll. Palonosetron improves prevention chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570-1577.
 8. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Azamora R. et coll. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473-2482.
 9. Aapro M, Bertoli L, Lordick F, et coll. Palonosetron is effective in preventing acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Supp Care Cancer* 2003; 11:391 (Abstr. A17)
 10. Latreille J, Pater J, Johnson D et coll. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy *J Clin Oncol* 1998; 16(3): 1174-78.
 11. AHFS 2004.

Guide d'utilisation des antiémétiques

12. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose finding study of four i.v. doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16(9): 2937-42.
13. Berger AM, Clark-Snow RA. Chemotherapy-related nausea and vomiting. Dans : Berger AM, Protenoy RK, Weissman DE Eds. *Principles and Practice of palliative care and supportive oncology*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:206-21
14. Bruera E, Sweeny C. Chronic nausea and vomiting. Dans : Berger AM, Protenoy RK, Weissman DE Eds. *Principles and Practice of palliative care and supportive oncology*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 222-32.
15. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et coll. American society of clinical oncology guideline for Antiemetics in oncology: Update 2006. *JCO* 2006; 24(18): 1-16.
16. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy- included emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20-28.
17. Gralia RJ. Adverse effect of treatment. Dans: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 4th edition. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). JB Lippincott Co. Philadelphia 1993: 2338-48.
18. Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexaméthasone in the preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22(4): 725-9.
19. The NCCN Antiemesis Clinical Practice Guidelines in Oncology par Ettinger DS, Bierman PJ , Bradbury B, et al. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2007: 5(1):12-33.
20. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): *DRUGDEX System. MICROMEDEX*, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 3/2007)

Guide d'utilisation des antiémétiques

6. APPROBATION

(Mettre nom en lettres moulées)
Chef du département de pharmacie

Date

(Mettre nom en lettres moulées)
Président du conseil des médecins, dentistes et pharmaciens

Date