

## **Traitement des nausées et vomissements chimio et radio- induits de l'enfant**

F. Doz, JC Gentet, L Mansuy, F Pein, F Pichon

Les nausées et vomissements chimio et radio- induits sont corrélés à des facteurs liés à la fois au patient et au traitement.

Le contrôle efficace des nausées et vomissements anticipés, aigus ou retardés repose sur leur prévention, qui nécessite une évaluation préalable du risque émétique.

Les recommandations proposées sont une adaptation à l'enfant du référentiel validé chez l'adulte par Ludovic Mansuy à Nancy, qui prend en compte le potentiel émétogène du traitement et les risques liés au patient.

Les bases bibliographiques intègrent les recommandations des grandes sociétés (ASCO, FNCLCC, ASHP) et les données spécifiquement pédiatriques.

Les études comparatives chez l'enfant ont montré la supériorité et la meilleure tolérance des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> par rapport aux inhibiteurs dopaminergiques.

Le coût des sétrons a par ailleurs beaucoup diminué ces dernières années.

L'association sétrons-corticoïdes est supérieure aux sétrons seuls. Elle est considérée comme le standard de la prévention des nausées et vomissements chimio-induits chez l'enfant recevant un traitement à fort ou moyen potentiel émétisant.

Aucune différence d'activité n'a été montrée entre ondansétron et granisétron d'une part, et entre voie orale et voie parentérale d'autre part.

Les effets secondaires des sétrons, essentiellement céphalées et constipation, quoique peu limitants en pratique quotidienne, doivent être connus et traités.

Le risque de morbidité lié à l'utilisation des corticoïdes (gastralgies, saignements digestifs, immunodépression, risque accru de candidose, problèmes métaboliques, ostéonécrose, utilisation délicate dans certaines tumeurs cérébrales...) peut être limité par le respect des indications et des posologies, une durée minimale de traitement et la prescription éventuelle de protecteurs gastriques. Le corticoïde le plus souvent cité en référence dans les différentes recommandations est la dexaméthasone. Aucune étude comparative n'a cependant montré une supériorité d'un corticoïde sur un autre.

La toxicité potentielle des inhibiteurs dopaminergiques est bien connue. Cependant, leur fréquence est faible lorsque les posologies recommandées sont respectées. De plus, ces complications, quoique très désagréables, sont en règle bénignes et cèdent spontanément ou sous l'effet des diazépines.

Il faut également noter l'absence actuelle d'AMM pédiatrique en France pour certaines molécules de référence telles que la chlorpromazine ou la métopimazine en ce qui concerne leur utilisation dans les N/V chimio-induits.

Voir schéma de traitement dans document Powerpoint joint

## Annexe

# **Posologies des antiémétiques et anxiolytiques**

## **1/ Inhibiteurs dopaminergiques**

### **1.1 Alizapride (Plitican®).**

Comprimés et ampoules injectables à 50 mg

En moyenne **5 mg/kg/j** sans dépasser 2 mg/kg par prise ou injection.

### **1.2 Metoclopramide (Primpéran ®).**

Ampoules injectables à 10 mg.

Comprimés et suppos à 10 mg (enfants > 20 kg)

Suppos 20 mg (enfants > 40 kg)

Posologie orale : **0,5 mg/kg/prise 4 fois par jour**

Posologie IV : **0,1 à 0,3 mg/kg/j** (pas d'étude de recherche de dose)

N.B. : Solution buvable et ampoules injectables à 100 mg = hors AMM

### **1.3 Dompéridone (Motilium ®) (antagoniste dopaminergique périphérique)**

Suspension buvable à 1mg/ml

**0,5 ml/kg/prise ou 1 dose graduée/kg/prise 3 fois par jour.**

### **1.4 Métopimazine (Vogalène®)**

Sol buvable à 0,1 et 0,4%

Suppos à 5 mg l

Lyophilisat oral à 7,5 mg

Sol injectable à 10 mg.

AMM pour nausées et vomissements chimio-induits réservée à la forme injectable, elle même réservée à l'adulte !

Posologie : 6 à 12 ans : 7,5 à 15 mg/j  
< 6 ans : 1 mg/kg/j

### **1.5 Chlorpromazine (Largactil®)**

Sol buvable à 4% (enfants > 3 ans)  
Cp sécables à 25 mg (enfants > 6 ans)  
Sol injectable à 25 mg/5 ml (Adulte)

Pas d'AMM pour nausées et vomissements chimio-induits.

Posologie : 0,5 à 1 mg/kg/j

### **1.6 Halopéridol (Haldol®)**

Sol buvable à 2 mg/ml  
Sol injectable à 5 mg/ml (réservé à l'adulte)  
Comprimés à 5 mg (réservé à l'adulte)

AMM pour nausées et vomissements chimio-induits réservée aux comprimés et à la solution injectable.

Posologie : 0,02 à 0,2 mg/kg/j.

## **2/ Sétrons**

### **2.1 Granisétron (Kytril®)**

Solution buvable enfants et nourrissons à 200 mcg/ml. **AMM de 0 à 15 ans**

20 mcg/kg (soit 0,1 ml/kg) 2 fois par jour

N.B. : les comprimés à 1 et 2 mg ainsi que les ampoules injectables à 3 mg n'ont pas d'AMM chez l'enfant

### **2.2 Ondansétron (Zophren®)**

Sirop 4 mg/5ml  
Lyophilisat oral 4mg et 8 mg  
Comprimés à 4 mg et 8 mg  
Solution injectable à 4 mg et 8 mg

**AMM à partir de 2 ans** pour toutes ces formes sauf comprimés > 6 ans.  
Pas d'AMM < 15 ans pour la forme suppositoires à 16 mg

**Posologie : 5 mg/m<sup>2</sup>**

Pour les vomissements retardés :

Jusqu'à 25 kg :	4 mg
> 25 kg :	8 mg

Toutes les 12 heures pendant maximum 5 jours

N.B. : Le **Dolasetron (Anzemet®)** et le **Tropisetron (Navoban®)** n'ont pas l'AMM pour l'enfant < 15 ans.

### 3/ Corticoïdes

3.1 Prednisone ou Prednisolone ou Méthylprednisolone 1 mg/kg une à 2 fois /j

3.2 Dexamethasone 0,15 mg/kg une à 2 fois /j

### 4/ Anxiolytiques

**4.1 Benzodiazépines** couramment utilisées (liste non exhaustive).

Alprazolam (Xanax®).

Comprimés sécables dosés à 0,25 et 0,50 mg.

Posologie : 0,5 à 1 mg/j.

Bromazépam (Anxyrex®, Bromazépam MSD®, Lexomil®, Quiétiline®)

Comprimés quadrisécables dosés à 6 mg.

Posologie : 3 à 6 mg/j.

Clorazépate dipotassique (Tranxène®)

Gélules dosées à 5 et 10 mg. AMM à partir de 6 ans

Posologie : 0,5 mg/kg/j en plusieurs prises.

**4.2 Hydroxyzine (Atarax®)** Antihistaminique H1

Comprimés à 25 mg , sirop à 2 mg/ml

Posologie : 1 mg/kg/j

## Références.

ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adults and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health-syst pharm* 1999 ;56 :729-64.

Dupuis LL et al. Delayed nausea and vomiting in children receiving antineoplastics. *Med Ped Oncol* 2001 ;37 :115-21.

Dupuis LL et al. Effectiveness of strategies for preventing acute antineoplastic-induced nausea and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia. *CJHP* 1999 ;52 :350-61.

Guitteny MA et al. Traitement des vomissements induits par la chimiothérapie des cancers de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1998 ;5 :661-8

Gralla RJ et al. Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines . *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, 1999: 2971

Hesketh PJ, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997 ;15 :103-109.

Holdsworth MT et al : Assessment of the emetogenic potential of intrathecal chemotherapy and response to prophylactic treatment with ondansetron. *Support Care Cancer* 1998 ;6 :132-138.

John P. A. Ioannidis et al. Contribution of Dexamethasone to Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis of Randomized Evidence. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18 : 2000: 3409-3422

Kirchner V et al. A double-blind crossover study comparing prophylactic intravenous granisetron alone or in combination with dexamethasone as antiemetic treatment in controlling nausea and vomiting associated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 1997 Sep;33(10):1605-10

Lebaron S et al. Chemotherapy side effects in pediatric oncology patients : drug, age and sex as risk factors. *Med Ped Oncol* 1988 ;16 :263-268.

Mabro M et al. Oral granisetron solution as prophylaxis for chemotherapy-induced emesis in children: double-blind study of 2 doses. *Bull Cancer* 2000 Mar;87(3):259-64

Parker R I et al. Randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of intravenous ondansetron for the prevention of intrathecal chemotherapy-induced vomiting in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001 Dec;23(9):578-81

Perez EA et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998 Feb;16(2):754-60

Roila F et al. Optimal selection of antiemetics in children receiving cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1998 ;6 :215-220.

Standards, options et recommandations pour l'utilisation des antiémétiques en cancérologie. 25/08/98, FNCLCC.

Tsuchida Y et al. Effects of granisetron in children undergoing high-dose chemotherapy: a multi-institutional, cross-over study. *Int J Oncol* 1999 Apr;14(4):673-9

White L et al. A comparison of oral ondansetron syrup or intravenous ondansetron loading dose regimens given in combination with dexamethasone for the prevention of nausea and emesis in pediatric and adolescent patients receiving moderately/highly emetogenic chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2000 Sep;17(6):445-55