

**UNIVERSITE PARIS SUD  
FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY**

ANNEE : 2017

DES N°

**MÉMOIRE DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
PHARMACIE HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THÈSE**

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté devant le Jury Interrégional

Le 23 février 2017

Par **Mlle Samia MOUFFAK**

**ÉTAT DES LIEUX SUR LA PRÉVENTION ET LA GESTION DES NAUSÉES ET  
VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS EN ONCO-HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE :  
POUR UNE OPTIMISATION DES PRISES EN CHARGE**

**JURY :**

Président : Madame la Pr. Françoise BRION

Membres : Madame la Dr. Marie-Camille CHAUMAIS

Madame la Dr. Karine MORAND

Monsieur le Pr. Arnaud PETIT

Monsieur le Dr. Florian SCOTTÉ



## Remerciements

---

### ***À Madame la Professeure Françoise BRION,***

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. La richesse de votre parcours, votre expérience en Pharmacie clinique tout particulièrement tournée vers la pédiatrie, sont une source d'inspiration pour la pharmacienne en devenir que je suis. C'est un honneur pour moi de pouvoir aujourd'hui vous présenter mon travail.

### ***À Madame la Docteur Karine MORAND,***

Merci de m'avoir accordé ta confiance, et de m'avoir accompagnée et encadrée dans ce projet qui me tenait à cœur. Ta gentillesse et ta disponibilité ont fait de cette année à tes côtés la plus marquante de mon internat. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans la suite de cette jolie carrière et surtout dans cette nouvelle vie de maman qui s'offre à toi.

### ***À Monsieur le Professeur Arnaud PETIT,***

Tu as cru en ce travail et tu as participé à lui donner du sens. En co-encadrant ce projet, tu lui as apporté une vision pluridisciplinaire qui fait toute sa richesse. Merci pour ton soutien, ta disponibilité et tes conseils avisés.

### ***À Madame la Docteur Marie-Camille CHAUMAIS,***

Je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse. C'est un réel plaisir de travailler avec toi au quotidien et je me réjouis de construire ce projet de master avec toi dans les semaines à venir.

### ***À Monsieur le Docteur Florian SCOTTÉ,***

Merci de m'avoir donné l'opportunité de suivre votre enseignement et de croire en l'avenir du pharmacien dans les soins de support. Soumettre aujourd'hui mon travail à votre expertise est un grand honneur.

### ***À Monsieur le Professeur Guy LEVERGER, ainsi qu'à toute l'équipe de soignants du service d'Onco-hématologie pédiatrique de l'Hôpital Armand Trousseau.***

Votre soutien, votre confiance et votre participation bienveillante ont été essentiels à l'aboutissement de ce projet. Je reste admirative de votre courage et de votre dévotion aux côtés des enfants malades.

### ***À toute l'équipe de la Pharmacie de l'Hôpital Armand Trousseau,***

Merci de votre accueil chaleureux et de votre bonne humeur au quotidien. Travailler à vos côtés a été chaque jour un réel plaisir.

### ***À Messieurs les Professeur A. BARUCHEL, Docteur J. MICHON et Docteur D. VALTEAU-COUANET,***

Ainsi qu'à ***tous les médecins et pharmaciens des services d'Oncologie pédiatrique de l'Institut Gustave Roussy, de l'Institut Curie et de l'Hôpital Robert Debré.*** Merci de m'avoir ouvert la porte de vos services et d'avoir partagé vos expériences avec moi. Je tiens à remercier tout particulièrement les ***Docteurs Sarah COHEN GOGO, Samuel ABBOU et Julie ROUPERET*** pour leur disponibilité et leur gentillesse.

### ***À Monsieur le Docteur André RIEUTORD,***

Ainsi qu'à ***toute l'équipe de la Pharmacie de l'Hôpital Antoine Béchère,*** votre soutien, votre bienveillance et vos encouragements dans ces derniers mois de rédaction m'ont été précieux.

***À Béatrice, Éric, Pauline et Olivier,***

Merci pour votre soutien, vos conseils avisés et votre bienveillance. Vous êtes ma seconde famille et je suis très heureuse de devenir très prochainement, une « Cothenet ».

***À Hamid, Yasmina, Samy et Dina,***

Votre porte m'a toujours été grande ouverte et la chaleur de votre famille m'a été d'un grand réconfort durant ces années grenobloises. Merci pour tous ces moments partagés et pour votre immense soutien.

***À Marion, Maurane, Célia, Charlotte et Sarah,***

Malgré les années, la distance et ces études interminables qui m'empêchent d'être à vos côtés, vous êtes toujours là, toujours les mêmes.

***À Lucie,***

C'est avec toi que j'ai fait mes premiers pas dans la vie estudiantine. Que de bons moments passés chez Lulu et Bouclette !

***À Marjorie, Coralie et Camille,***

Cette folle aventure pharmaceutique a commencé à vos côtés, et est très vite devenue bien plus qu'une simple histoire de médicaments. Vous êtes mes pharmaciennes de cœur et des amies pour la vie !

***À Jeff, Romain, Clément, Caroline, Vanessa C, Clarisse, Jacqueline, Mathieu, Amandine,***

C'est grâce à vous que je me suis très vite sentie chez moi dans notre belle capitale et que je continue à m'y sentir si bien.

***À Vanessa P, Chloé et Anne-Solène,***

Quelles belles rencontres au détour d'un hôpital militaire ! C'est à vos côtés que j'ai découvert ma « passion » pour les nausées et les vomissements, heureusement que vous êtes toujours là pour me rappeler que je suis une princesse !

***À tous les co-internes rencontrés au fil de ces quatre années d'internat,***

De Saint-Germain à Bécclère, en passant par Paul Guiraud, Necker et Trousseau, c'est toujours solidaires et soudés qu'ensemble nous avons avancé. J'espère encore longtemps continuer à vous croiser, au détour d'un congrès ou autour d'un café.

***À tous les collègues du Master 2 IPFA, et plus particulièrement à Vincent,***

Merci pour votre soutien durant ce premier semestre de master, vous êtes la parfaite illustration du concept de facteur de conversion positif !

*Enfin, je dédie ce travail*

***À mes parents et à mes trois sœurs,***

Vous m'avez toujours soutenue dans mes choix, et avez toujours su me donner le sourire et l'envie d'avancer durant ces longues années d'études. Merci pour votre patience, votre écoute, vos encouragements et votre amour inconditionnel. Vous êtes la source de ma réussite et de mon bonheur.

***A mon Julien,***

Tu me donnes chaque jour l'ambition, la ténacité et le courage de construire mon avenir professionnel. Te rencontrer fut la plus belle étape de ce parcours pharmaceutique, et le point de départ d'une aventure merveilleuse. Merci pour ton soutien et ton amour, 2017 sera notre année !

## Table des matières

---

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>II.</b>	<b>ORGANISATION DES SOINS EN CANCÉROLOGIE ET SOINS DE SUPPORT .....</b>	<b>11</b>
	<b>1. Continuité de la prise en charge en Cancérologie .....</b>	<b>11</b>
	<b>2. Les soins de supports en Cancérologie .....</b>	<b>12</b>
	a. Définition .....	12
	b. Contexte d'apparition en France et cadre réglementaire.....	12
	c. Organisation et champs d'intervention des soins de support .....	13
	d. Toxicités médicamenteuses et soins de support.....	14
<b>III.</b>	<b>LES NAUSÉES ET VOMISSEMENT CHIMIO-INDUITS (NVCi) .....</b>	<b>15</b>
	<b>1. Impact des NVCi : qualité de vie et pronostic .....</b>	<b>15</b>
	<b>2. Physiopathologie et différents types de NVCi .....</b>	<b>15</b>
	<b>3. Facteurs de risques individuels de NVCi .....</b>	<b>16</b>
	<b>4. Pouvoir émétisant des chimiothérapies .....</b>	<b>16</b>
	<b>5. Recommandations sur la prévention et gestion des NVCi .....</b>	<b>19</b>
	a. État des lieux sur les recommandations adultes .....	19
	b. État des lieux sur les recommandations pédiatriques.....	21
	c. Recommandations internationales .....	21
	d. Recommandations locales.....	25
<b>IV.</b>	<b>ÉVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES NVCi EN PÉDIATRIE.....</b>	<b>29</b>
	<b>1. Introduction.....</b>	<b>29</b>
	<b>2. Matériel et méthodes de l'étude : .....</b>	<b>30</b>
	a. Évaluation de l'efficacité de la prise en charge des NVCi.....	30
	b. Identification des difficultés et leviers d'optimisation .....	30
	<b>3. Résultats de l'étude .....</b>	<b>33</b>
	a. Évaluation de l'efficacité de la prise en charge des NVCi.....	33
	b. Difficultés et leviers d'optimisation de la prise en charge des NVCi.....	35
	<b>4. Discussion de l'étude.....</b>	<b>47</b>
	<b>5. Conclusion de l'étude .....</b>	<b>51</b>
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>52</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>55</b>
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>56</b>

## Liste des figures

---

Figure 1 Figure extraite de « Traitements étiologiques/soins de support/soins palliatifs : quelle continuité ? » (3) .....	11
Figure 2 : Les soins de support, une organisation pluridisciplinaire et coordonnée (source : AFSOS) .	14
Figure 3 : Recommandations POGO de prise en charge des NVCI en pédiatrie .....	22
Figure 4 : Schémas antiémétiques appliqués dans l'étude de Kang et al. (Lancet Oncology 2015) ....	27
Figure 5 : L'échelle de nausées et vomissements BARF (43).....	31
Figure 6 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie fortement émétisante .....	39
Figure 7 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie secondaire d'une chimiothérapie fortement émétisante .....	40
Figure 8 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie modérément émétisante .....	40
Figure 9 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie secondaire d'une chimiothérapie modérément émétisante .....	41
Figure 10 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie faiblement émétisante .....	41
Figure 11 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie secondaire d'une chimiothérapie faiblement émétisante .....	42
Figure 12 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie très faiblement émétisante .....	42
Figure 13 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie secondaire d'une chimiothérapie très faiblement émétisante .....	43
Figure 14 : Utilisation de l'aprépitant (Emend®) en Oncologie pédiatrie.....	44
Figure 15 : Utilisation des corticoïdes à visée antiémétique en Oncologie pédiatrie .....	44
Figure 16 : Degré de priorité de la gestion des NVCI en Oncologie pédiatrie .....	45
Figure 17 : Qualité de la prise en charge des NVCI en Oncologie pédiatrie .....	45
Figure 18 : Facteurs compliquant la prise en charge des NVCI en Oncologie pédiatrie .....	46
Figure 19 : Leviers potentiels d'optimisation de la prise en charge des NVCI en Oncologie pédiatrie.....	47

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Pouvoir émétisant des chimiothérapies injectables chez l'adulte (22).....	17
Tableau 2 : Pouvoir émétisant des chimiothérapies injectables chez l'enfant (23).....	18
Tableau 3 : Recommandations antiémétiques de la MASCC et de l'ESMO - mars 2016 .....	19
Tableau 4 : Recommandations antiémétiques de l'ASCO – 2011 (25).....	20
Tableau 5 : Recommandation antiémétiques de l'AFSOS (2013) .....	20
Tableau 6 : Résumé des recommandations antiémétiques pédiatriques MASCC/ESMO 2016 .....	23
Tableau 7 : Recommandations antiémétiques du RIFHOP (2013).....	24
Tableau 8 : Référentiels antiémétiques des centres de référence en Oncologie pédiatrique d'Ile-de-France.....	25
Tableau 9 : Utilisation de l'aprépitant (Emend®) dans les centres de référence en Oncologie pédiatrique d'Ile-de-France.....	28
Tableau 10 : Caractéristiques de la population étudiée.....	33
Tableau 11 : Fréquence et sévérité des NCVI dans la population globale analysée.....	34
Tableau 12 : Fréquence et sévérité des NCVI chez les enfants ayant reçu des chimiothérapies fortement émétisantes.....	34
Tableau 13 : Fréquence et sévérité des NCVI chez les enfants ayant reçu des chimiothérapies très faiblement à modérément émétisantes .....	35
Tableau 14 : Ecarts de perception patients/soignants chez les enfants ayant indiqué un score > 0/10 sur l'échelle BARF.....	36
Tableau 15 : Caractéristiques de la population de médecins sondés.....	38
Tableau 16 : Référentiels antiémétiques utilisés selon les centres de référence.....	38

## Liste des annexes

---

Annexe 1 : Enquête sur l'expérience des NCVI en Onco-hématologie pédiatrique.....	56
Annexe 2 : Enquête « google form » soumise aux médecins des quatre centres de référence en Oncologie pédiatrique d'Ile-de-France.....	57
Annexe 3 : Fiche de recueil pour l'évaluation des écarts de perceptions patients/ soignants.....	63

## Liste des abréviations

---

AFSOS	Association Francophone de Soins Oncologiques de Support
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Anti-5HT3	Antagoniste des récepteurs 5-HT3 à la sérotonine
Anti-D2	Antagoniste des récepteurs D2 à la dopamine
Anti-NK1	Antagoniste des récepteurs de la substance P de type neurokinine 1
AP-HP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ASCO	American Society of Clinical Oncology (Société Américaine d'Oncologie Clinique)
CCA	Chef de Clinique - Assistant
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
ESMO	European Society of Medical Oncology (Société Européenne d'Oncologie Médicale)
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FDA	Food and Drug Administration (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
HDJ	Hôpital De Jour
IGR	Institut Gustave Roussy
Kg	Kilogrammes
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer (Association multinationale de soins de support en Cancérologie)
Mg	Milligrammes
NVCI	Nausées et Vomissements Chimio-induits
POGO	Paediatric Oncology Group of Ontario (Centre d'Oncologie pédiatrique d'Ontario)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RIFHOP	Réseau Île de France d'Hématologie Oncologie Pédiatrique

*Prévenir ou calmer les souffrances du patient est un premier pas vers la victoire dans la lutte contre le cancer.*

## I. Introduction

---

En France, l'accroissement du nombre de cancers, associé à la diminution de la mortalité par cancer aboutissent à l'augmentation du nombre de personnes vivant avec un cancer ou en ayant fait l'expérience (1). Cette nouvelle démographie du cancer modifie les enjeux de la prise en charge des patients : le maintien de la qualité de vie des patients pendant et après un cancer devient une priorité, au même titre que la recherche de guérison. Cette nouvelle priorité vient bouleverser l'organisation des soins, jusqu'alors centrée sur la maladie, sa réponse au traitement et son évolution. Un nouveau modèle de prise en charge centrée sur le patient et ses besoins émerge. En parallèle, l'organisation des soins s'adapte à ce nouveau modèle en développant des soins de support, approche pluridisciplinaire anglo-saxonne dont l'objectif est de prendre en charge les souffrances et difficultés induites par le cancer et ses traitements, qu'elles soient physiques, psychologiques ou sociales. Une des pistes d'amélioration de la qualité de vie des patients concerne la prévention et la gestion des toxicités des traitements du cancer. Parmi ces toxicités, les nausées et vomissements chimio-induits (NVCi) sont un des effets indésirables les plus invalidants et les plus redoutés des patients. La gestion de cette toxicité chez l'adulte s'est sensiblement améliorée ces 10 dernières années, notamment grâce à une meilleure compréhension des mécanismes responsables de ces symptômes et de l'arrivée sur le marché de nouveaux antiémétiques très efficaces (2). Chez l'enfant, la gestion de ces symptômes semble plus complexe : le choix restreint d'antiémétiques indiqués chez l'enfant, la littérature peu fournie et l'absence de consensus sur les recommandations compliquent cette prise en charge.

Dans une première partie, nous exposerons l'organisation globale des soins en oncologie et l'approche par les soins de support.

Une seconde partie fera l'état des lieux des recommandations de prévention et de gestion des nausées et vomissement chimio-induit chez l'adulte et l'enfant.

Enfin, dans une troisième partie, nous présenterons l'étude que nous avons menée dans le service d'Onco-hématologie du Centre Hospitalier Universitaire pédiatrique Armand Trousseau (AP-HP) afin d'évaluer l'efficacité de la prise en charge des NVCi chez l'enfant, de mettre en lumière les difficultés de cette prise en charge et d'identifier des leviers potentiels d'optimisation.

## II. Organisation des soins en cancérologie et soins de support

### 1. Continuité de la prise en charge en Cancérologie

La prise en charge d'un patient en cancérologie est un processus continu qui intègre deux principales phases. La phase « curative », dont l'objectif est d'éradiquer le cancer, débute à l'annonce du diagnostic. Plusieurs lignes de traitements curatifs peuvent successivement être proposées au patient, selon sa tolérance au traitement et l'évolution de la maladie. Cette phase curative aboutit à la rémission de la maladie ou à la seconde phase dite « palliative », en cas de progression incurable de la maladie ou de dégradation de l'état du patient. La prise en charge palliative peut également être envisagée en deux temps : la phase palliative initiale dont l'objectif n'est plus de guérir le cancer mais de prolonger la vie et/ou d'améliorer le confort du patient, et la phase palliative terminale qui concerne l'accompagnement de la fin de vie (figure1).

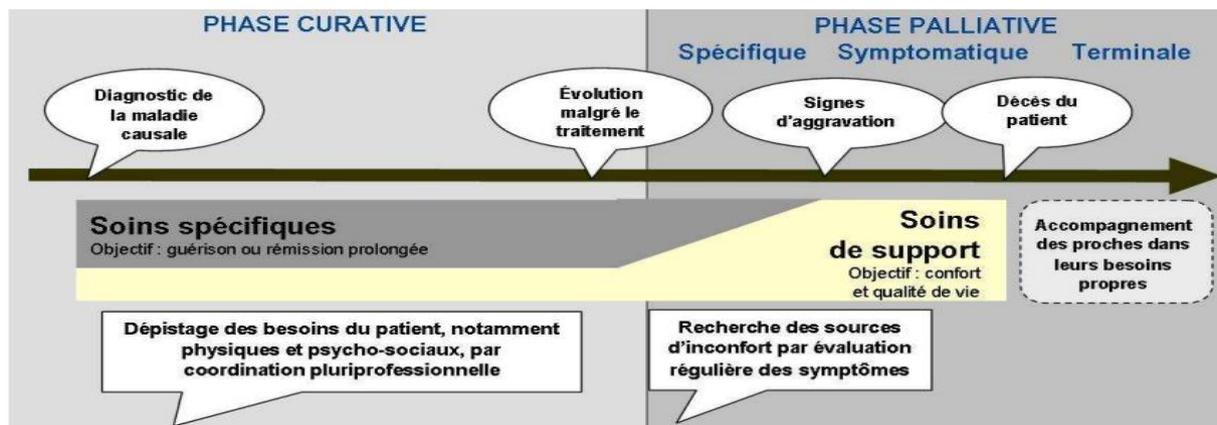


Figure 1 Figure extraite de « Traitements étiologiques/soins de support/soins palliatifs : quelle continuité ? » (3)

Ces différents temps de prise en charge font intervenir deux types de soins, aux objectifs distincts : les soins spécifiques poursuivent un objectif de guérison ou de rémission prolongée et se composent principalement des traitements par chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie (4). Ces soins spécifiques s'accompagnent de soins de support, dont l'objectif est de « diminuer les effets secondaires des traitements et les effets de la maladie afin d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients et à leurs proches » (5).

## 2. Les soins de supports en Cancérologie

### a. Définition

Les soins de supports sont définis par l'AFSOS<sup>1</sup> comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades, parallèlement aux traitements spécifiques, lorsqu'il y en a [...]» (5). Les soins de support ne sont pas à proprement parler une nouvelle discipline médicale mais doivent être envisagés comme une nouvelle organisation de la prise en charge, centrée sur le patient et ses besoins et non plus sur ses traitements (6). Souvent amalgamés aux soins palliatifs et de fin de vie, les soins de support diffèrent de ces notions, de par l'étendue des compétences qu'ils font intervenir et de par leurs temps d'interventions beaucoup plus larges. En effet, quand les soins palliatifs concernent essentiellement les personnes atteintes d'une maladie grave en phase avancée ou terminale (7), les soins de support interviennent dès le diagnostic du cancer et se poursuivent après la guérison du patient. Finalement, les soins palliatifs peuvent être définis comme des soins de support spécifiques de la fin de vie.

### b. Contexte d'apparition en France et cadre réglementaire

Le terme de soins de support est une traduction de l'anglais « supportive care », défini en 1990 par la MASCC<sup>2</sup> comme «the total medical, nursing and psychosocial help which the patients need besides the specific treatment» (8). En France, à l'initiative de la FNCLCC<sup>3</sup>, un groupe de travail composé d'experts indépendants s'est réuni en 2001 pour travailler sur l'organisation d'une prise en charge globale et continue des patients atteints de maladies graves. Ce groupe de travail a abouti à un texte fondateur sur l'organisation des soins, publié dans sept revues différentes entre 2003 et 2004 et soutenu par sept sociétés savantes nationales. Cette publication s'intitule « Pour une coordination des soins de support pour les personnes atteintes de maladies graves, proposition d'organisation dans les établissements de soins publics et privés » (8). Elle accompagne l'introduction officielle de la notion de soins de support avec la mesure 42 du plan cancer 2003-2007 (9). En 2005, la circulaire DHOS / SDO / 2005 / 101, relative à l'organisation des soins en cancérologie les inscrit pour la première fois dans les textes officiels. Les soins de support sont ainsi définis comme « une approche globale de la

---

<sup>1</sup> Association Francophone de Soins Oncologiques de Support

<sup>2</sup> Multinational Association of Supportive Care in Cancer

<sup>3</sup> Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer

personne malade [...] qui vise à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients tout au long de la maladie, sur le plan physique, psychologique et social en prenant en compte la diversité de leurs besoins, ceux de leur entourage et ce quels que soit leurs lieux de soins » (10). Cette nouvelle organisation implique que « chaque établissement de santé doit inclure dans son projet de cancérologie les soins de support garantissant à tout patient atteint de cancer, quel que soit l'endroit où il se trouve, la prise en compte et l'accès à ces dimensions du soin » (10).

Cette nouvelle approche de prise en charge intervient dans un contexte de chronicisation du cancer. En France, l'augmentation du nombre de cancers diagnostiqués chaque année ainsi que la diminution de la mortalité des patients atteints de cancers font que de plus en plus de personnes font l'expérience de ces pathologies, et que ces personnes vivent de plus en plus longtemps avec leur cancer. Améliorer la qualité de vie des patients pendant et après un cancer apparaît donc comme une priorité en terme d'amélioration des soins en cancérologie. Par ailleurs, la volonté des patients et associations de patients d'être impliqués et associés aux décisions de prise en charge confirme cette nécessité de réorganiser la prise en charge des cancers vers un parcours personnalisé et adapté à chaque patient. Aujourd'hui, cette volonté de mettre en œuvre et d'intégrer les soins de support à la prise en charge des patients fait partie de l'une des 4 priorités du plan cancer 2014-2019, qui vise à « améliorer la qualité de la vie par l'accès aux soins de support » (6).

### c. Organisation et champs d'intervention des soins de support

La singularité de chaque malade nécessite la mise en place de soins de support personnalisés. La variabilité des difficultés et besoins que peut rencontrer un patient à cause de son cancer et de ses traitements justifient une prise en charge pluridisciplinaire et coordonnée, qui nécessite l'implication de nombreuses professions médicales et paramédicales, hospitalières et ambulatoires (figure 2). Ces professionnels interviennent généralement sur sollicitation des soignants référents du patient, qu'ils soient intégrés ou non à une équipe mobile de soins de support. Ils travaillent à soulager les souffrances du patient, qu'elles soient d'ordres physiques, (douleurs, fatigue, dénutrition, troubles digestifs, moteurs, dermatologiques, etc), psychologiques (troubles psychiques, perturbation de l'image corporelle, etc) ou encore sociales (isolement, perte de revenus, maintien à domicile, etc).



Figure 2 : Les soins de support, une organisation pluridisciplinaire et coordonnée (source : AFSOS)

#### d. Toxicités médicamenteuses et soins de support

De nombreuses souffrances décrites par les patients sont directement liées par la maladie. Cependant, les traitements spécifiques du cancer et notamment les traitements par chimiothérapies sont largement pourvoyeurs de souffrances, de par les toxicités qu'ils engendrent : fatigue, douleurs, troubles hématologiques, troubles digestifs, troubles dermatologiques, sont autant de symptômes provoqués par les traitements du cancer qui altèrent la qualité de vie des malades. Ainsi, prévenir et gérer ces toxicités médicamenteuses est un des enjeux majeurs des soins de support.

### III. Les nausées et vomissement chimio-induits (NVCi)

---

#### 1. Impact des NVCi : qualité de vie et pronostic

Les NVCi représentent une toxicité fréquente, qui altère de façon significative la qualité de vie des patients (11). Ils restent l'un des symptômes les plus redoutés des patients recevant un traitement par chimiothérapie(12). La survenue de NVCi peut avoir des conséquences d'une part sur la prise en charge du cancer (retard ou annulation de cure de chimiothérapies, diminution de doses administrées), et d'autre part sur l'état nutritionnel du patient, qui influe directement sur son pronostic vital, notamment en cas de dénutrition sévère et de sarcopénie (13).

#### 2. Physiopathologie et différents types de NVCi

On catégorise les NVCi en 3 classes (2) :

- Les NVCi aigus, qui surviennent dans les 24 heures suivant le début de l'administration d'une chimiothérapie
- les NVCi retardés, qui surviennent au-delà des 24 premières heures suivant l'administration d'une chimiothérapie
- les NVCi anticipés, qui surviennent 24 à 48 heures avant le début d'une cure de chimiothérapie

Les NVCi anticipés relèvent d'une réaction « Pavlovienne » et surviennent en réaction à l'anxiété du patient et à son expérience plus ou moins sévère des nausées et vomissement lors des précédentes cures de chimiothérapie (14).

Les NVCi aigus et retardés relèvent de mécanismes d'hyperstimulation des voies d'activation du réflexe émétique faisant suite à la chimiothérapie. Cette hyperstimulation s'explique par l'activation de neurorécepteurs centraux, tels que les récepteurs à la sérotonine de type 3 (5HT3), les récepteurs NK1 à la substance P ou encore les récepteurs à la dopamine de type 2 (2).

### 3. Facteurs de risques individuels de NVCI

On distingue deux types de facteurs de risques de NVCI : ceux qui sont propres au patient, et ceux qui dépendent du traitement de chimiothérapie administré.

Chez l'adulte, plusieurs facteurs individuels ont été identifiés comme étant à risque de NVCI (2,15), tels que le genre féminin (16), l'âge inférieur à 55 ans (16), ou encore les antécédents personnels de nausées ou vomissements (mal des transports, nausées et/ou vomissement gravidiques (17)). L'anxiété du patient, sa conviction d'être à haut risque de NVCI (18) ou encore son expérience de NVCI lors de précédentes cures de chimiothérapie sont également des facteurs de risques. En revanche, l'intoxication alcoolique chronique semble être un facteur protecteur de NVCI (16). Les nombreuses études sur ces facteurs de risques individuels ont permis le développement de modèles prédictifs de NVCI chez l'adulte (19).

Chez l'enfant, ces facteurs de risques individuels sont moins bien identifiés. Il semblerait malgré tout que certains critères tels que l'âge de l'enfant, ses antécédents de mal des transports, son anxiété ou son expérience de NVCI lors des précédentes cures (20) prédisposent à des NVCI.

### 4. Pouvoir émétisant des chimiothérapies

Chez les adultes comme chez les enfants, le risque de NVCI dépend également du pouvoir émétisant des chimiothérapies, des doses administrées ainsi que de la durée des cures. Le pouvoir émétisant d'une chimiothérapie est défini selon le risque de NVCI sans prophylaxie antiémétique. Les molécules de chimiothérapies sont ainsi classées selon quatre niveaux émétogène (21) (tableau 1) :

- Les chimiothérapies dites hautement émétisantes (plus de 90% de risque de NVCI sans prophylaxie)
- Les chimiothérapies dites moyennement émétisantes (entre 31% et 90% de risque de NVCI sans prophylaxie)
- Les chimiothérapies dites faiblement émétisantes (entre 10 et 30% de risque de NVCI sans prophylaxie)
- Les chimiothérapies dites très faiblement émétisantes (moins de 10 % de risque de NVCI sans prophylaxie)

Tableau 1 : Pouvoir émétisant des chimiothérapies injectables chez l'adulte (22)

Très faible (Risque de NVCI <10%)	Faible (Risque de NVCI 10-30%)	Moyen (Risque de NVCI 31-90%)	Haut (Risque de NVCI >90%)
Bevacizumab	Aflibercept	Alemtuzumab	Association anthracycline et cyclophosphamide
Bleomycine	Belinostat	Azacitidine	Carmustine
Busulfan	Blinatumomab	Bendamustine	Cisplatine
Cladribine	Bortezomib	Carboplatin	Cyclophosphamide
Fludarabine	Brentuximab	Clofarabine	≥1500 mg/m <sup>2</sup>
Nivolumab	Cabazitaxel	Cyclophosphamide	Dacarbazine
Ofatumumab	Carfilzomib	<1500 mg/m <sup>2</sup>	Mechlorethamine
Pembrolizumab	Catumaxumab	Cytarabine >1000	Streptozocine
Pixantrone	Cetuximab	mg/m <sup>2</sup>	
Pralatrexate	Cytarabine ≤1000	Daunorubicine	
Rituximab	mg/m <sup>2</sup>	Doxorubicine	
Trastuzumab	Docetaxel	Epirubicine	
Vinblastine	Eribulin	Idarubicine	
Vincristine	Etoposide	Ifosfamide	
Vinorelbine	5-Fluorouracil	Irinotecan	
	Gemcitabine	Oxaliplatine	
	Ipilimumab	Romidepsine	
	Ixabepilone	Temozolomide	
	Methotrexate		
	Mitomycin		
	Mitoxantrone		
	Nab-paclitaxel		
	Paclitaxel		
	Panitumumab		
	Pemetrexed		
	Doxorubicine		
	liposomale pégylée		
	Pertuzumab		
	Temsirolimus		
	Topotecan		
	Trastuzumab- emtansine		
	Vinflunine		

La classification des molécules de chimiothérapie chez l'enfant utilise les 4 mêmes niveaux d'émétogénicité que chez l'adulte. L'institut de Cancérologie pédiatrique canadien POGO<sup>4</sup>, propose une classification adaptée à la pédiatrie qui intègre notamment certaines posologies ou associations d'anticancéreux spécifiques de la pédiatrie (23) (tableau 2).

Exception faite des associations fortement émétisantes décrites dans le référentiel POGO, on considère que le pouvoir émétisant d'un protocole de chimiothérapie est celui de la molécule administrée la plus émétisante (2,23,24).

<sup>4</sup> Pediatric Oncology Group of Ontario

**Tableau 2 : Pouvoir émétisant des chimiothérapies injectables chez l'enfant (23)**

<b>Très faible</b> (Risque de NVCI <10%)	<b>Faible</b> (Risque de NVCI 10-30%)	<b>Moyen</b> (Risque de NVCI 31-90%)	<b>Haut</b> (Risque de NVCI >90%)
Alemtuzumab	Amifostine ≤ 300 mg/m <sup>2</sup>	Aldesleukin > 12 to 15 MUI/m <sup>2</sup>	Altretamine
Alpha interferon	Amsacrine		Carboplatin
Asparaginase (IM or IV)	Bexarotene	Amifostine > 300 mg/m <sup>2</sup>	Carmustine > 250 mg/m <sup>2</sup>
Bevacizumab	Capecitabine	Arsenic trioxide	Cisplatin
Bleomycine	Cytarabine ≤ 200 mg/m <sup>2</sup>	Azacitidine	Cyclophosphamide ≥ 1 g/m <sup>2</sup>
Bortezomib	Docetaxel	Bendamustine	Cytarabine 3 g/m <sup>2</sup> /dose
Cetuximab	Doxorubicine (liposomale)	Busulfan	Dacarbazine
Cladribine	Etoposide	Carmustine ≤ 250 mg/m <sup>2</sup>	Dactinomycin
Dasatinib	5-Fluorouracile	Clofarabine	Mechlorethamine
Decitabine	Gemcitabine	Cyclophosphamide < 1 g/m <sup>2</sup>	Methotrexate ≥ 12 g/m <sup>2</sup>
Denileukin diftitox	Ixabepilone	Cytarabine > 200 mg to < 3 g/m <sup>2</sup>	Streptozocin
Erlotinib	Methotrexate > 50 mg/m <sup>2</sup> to < 250 mg/m <sup>2</sup>	Daunorubicin	Thiotepa ≥ 300 mg/m <sup>2</sup>
Fludarabine	Mitomycine	Doxorubicin	
Gefitinib	Mitoxantrone	Epirubicin	
Gemtuzumab	Nilotinib	Idarubicin	
Lapatinib	Paclitaxel	Ifosfamide	
Lenalidomide	Paclitaxel-albumine	Intrathecal therapy (methotrexate, hydrocortisone & cytarabine)	
Methotrexate ≤ 50 mg/m <sup>2</sup>	Pemetrexed	Irinotecan	
Nelarabine	Teniposide	Lomustine	
Panitumumab	Thiotepa < 300 mg/m <sup>2</sup>	Melphalan > 50 mg/m <sup>2</sup>	
Pentostatine	Topotecan	Methotrexate ≥ 250 mg to < 12 g/m <sup>2</sup>	
Rituximab	Vorinostat	Oxaliplatin > 75 mg/m <sup>2</sup>	
Sorafenib			
Sunitinib			
Temsirolimus			
Thalidomide			
Trastuzumab			
Valrubicine			
Vinblastine			
Vincristine			
Vindesine			
Vinorelbine			
<b>Associations de chimiothérapies hautement émétisantes</b> (Risque de NVCI > 90%)			
Cyclophosphamide + anthracycline (Cyclophosphamide + doxorubicine o epirubicine)			
Cyclophosphamide + etoposide			
Cytarabine 150-200 mg/m <sup>2</sup> + daunorubicin			
Cytarabine 300 mg/m <sup>2</sup> + etoposide			
Doxorubicin + ifosfamide			
Doxorubicin + methotrexate 5 g/m <sup>2</sup>			
Etoposide + ifosfamide			

## 5. Recommandations sur la prévention et gestion des NVCI

### a. État des lieux sur les recommandations adultes

#### Recommandations internationales

Chez l'adulte, il existe des recommandations internationales précises qui font consensus au sein de la communauté médicale. Deux sociétés savantes publient régulièrement des recommandations. Les recommandations de la MASCC<sup>5</sup>, élaborées en partenariat avec l'ESMO<sup>6</sup>, sont résumées dans le tableau 3 (22). Celles de L'ASCO<sup>7</sup> sont résumées dans le tableau 4 (25,26).

Tableau 3 : Recommandations antiémétiques de la MASCC et de l'ESMO - mars 2016

<b>Chimiothérapies hautement émétisantes</b> (Risque de NVCI >90%)			
<i>Cyclophosphamide + Anthracycline</i>		<i>Autres molécules</i>	
<b>NVCI Aigus</b>	<b>NVCI Retardés</b>	<b>NVCI Aigus</b>	<b>NVCI Retardés</b>
anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + anti-NK1 <sup>2</sup>	pas de prophylaxie ou dexaméthasone* ou aprépitant*	anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + anti-NK1 <sup>2</sup>	dexaméthasone ou aprépitant* + dexaméthasone*
<b>Chimiothérapies moyennement émétisantes</b> (Risque de NVCI 31-90%)			
<i>Carboplatine</i>		<i>Autres molécules</i>	
<b>NVCI Aigus</b>	<b>NVCI Retardés</b>	<b>NVCI Aigus</b>	<b>NVCI Retardés</b>
anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + anti-NK1 <sup>2</sup>	pas de prophylaxie ou aprépitant*	anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + anti-NK1 <sup>2</sup>	pas de prophylaxie primaire systématique
<b>Chimiothérapies faiblement émétisantes</b> (Risque de NVCI 10-30%)		<b>Chimiothérapies très faiblement émétisantes</b> (Risque de NVCI <10%)	
<b>NVCI Aigus</b>	<b>NVCI Retardés</b>	<b>NVCI Aigus</b>	<b>NVCI Retardés</b>
anti-5HT3 ou dexaméthasone ou anti-D2 <sup>3</sup>	pas de prophylaxie primaire systématique	pas de prophylaxie primaire systématique	pas de prophylaxie primaire systématique

<sup>1</sup>Sétrons (ondansétron, palonosétron, granisétron)

<sup>2</sup>Antagonistes des récepteurs à la neurokinine (aprépitant, fosaprépitant, rolapitant, netupitant)

<sup>3</sup>Antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D2 (métoclopramide, dompéridone)

\*Si aprépitant au J1

<sup>5</sup> Multinational Association of Supportive Care in Cancer

<sup>6</sup> European Society of Medical Oncology

<sup>7</sup> American Society of Clinical Oncology

Tableau 4 : Recommandations antiémétiques de l'ASCO – 2011 (25)

Chimiothérapies hautement émétisantes (Risque de NVCI >90%)		Chimiothérapies moyennement émétisantes (Risque de NVCI 31-90%)	
NVCI Aigus	NVCI Retardés	NVCI Aigus	NVCI Retardés
anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + anti-NK1 <sup>2</sup>	dexaméthasone ou aprépitant* + dexaméthasone*	Palonosétron ou autre Anti-5HT3 <sup>1**</sup> + dexaméthasone	dexaméthasone ou anti 5HT3 <sup>1</sup>
Chimiothérapies faiblement émétisantes (Risque de NVCI 10-30%)		Chimiothérapies très faiblement émétisantes (Risque de NVCI <10%)	
NVCI Aigus	NVCI Retardés	NVCI Aigus	NVCI Retardés
dexaméthasone	pas de prophylaxie primaire systématique	pas de prophylaxie primaire systématique	pas de prophylaxie primaire systématique

<sup>1</sup>sétrons (ondansétron, palonosétron, granisétron)

<sup>2</sup>antagonistes des récepteurs à la neurokinine (aprépitant, fosaprépitant, rolapitant, nétupitant)

\*si aprépitant au J1

\*\*si palonosétron non disponible

### Recommandations nationales

L'AFSOS<sup>8</sup> propose et diffuse des recommandations inter-régionales (27) construites sur la base des recommandations de l'ESMO et de l'ASCO. La dernière mise à jour de ces recommandations date de 2013 (tableau 5).

Tableau 5 : Recommandation antiémétiques de l'AFSOS (2013)

Chimiothérapies hautement émétisantes (Risque de NVCI >90%)		Chimiothérapies moyennement émétisantes (Risque de NVCI 31-90%)	
NVCI Aigus	NVCI Retardés	NVCI Aigus	NVCI Retardés
aprépitant + Anti-5HT3 <sup>1</sup> + corticoïdes	aprépitant + corticoïdes	aprépitant + Anti-5HT3 <sup>1</sup> + corticoïdes	aprépitant +/- corticoïdes
Chimiothérapies faiblement émétisantes (Risque de NVCI 10-30%)		Chimiothérapies très faiblement émétisantes (Risque de NVCI <10%)	
NVCI Aigus	NVCI Retardés	NVCI Aigus	NVCI Retardés
Corticoïde seul +/- sétron ou anti-D2 <sup>2</sup>	pas de prophylaxie primaire systématique	pas de prophylaxie primaire systématique	pas de prophylaxie primaire systématique

<sup>1</sup>Sétrons (ondansétron, palonosétron, granisétron)

<sup>2</sup>Antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type D2 (métoclopramide, dompéridone)

<sup>8</sup> Association Francophone de Soins de Support en Oncologie

## b. État des lieux sur les recommandations pédiatriques

Du fait d'une littérature scientifique peu fournie sur la gestion des NVCI en pédiatrie et sur l'utilisation des nouveaux antiémétiques dans cette population, il est difficile pour les experts de proposer des recommandations solides sur le sujet. Le premier constat que l'on peut faire est qu'il n'existe aucune recommandation sur la prise en charge des NVCI retardés, par manque de données dans la littérature (24,28). C'est donc uniquement concernant les recommandations sur les NVCI aigus que nous tenterons de faire l'état des lieux des recommandations disponibles.

### *Recommandations internationales*

A l'initiation de notre travail début 2016, l'un des seuls référentiels internationaux disponible sur la prise en charge des NVCI chez l'enfant était l'« Antiemetics in children receiving chemotherapy » de la MASCC et l'ESMO, mis à jour en 2009 (29). Ces recommandations basées sur une méta-analyse restaient peu précises. En effets, elles recommandaient une prophylaxie associant un sétron<sup>9</sup> et de la dexaméthasone, chez les enfants recevant une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante. Aucune recommandation pour les enfants recevant une chimiothérapie faiblement à très faiblement émétisante n'est proposée, faute de données scientifiques robustes. Les indices de confiance de ces recommandations restaient d'ailleurs globalement modérés.

L'ASCO quant à elle intègre quelques recommandations antiémétiques en pédiatrie aux recommandations proposées chez l'adulte mises à jour en 2011 (25). Les recommandations de l'ASCO sont proches de celles de la MASCC et de l'ESMO, n'apportent pas plus de précisions. Elles proposent en effet l'utilisation d'un sétron associé à de la dexaméthasone chez les patients recevant une chimiothérapie hautement et modérément émétisantes, éventuellement associé à de l'aprépitant (Emend®) chez les patients recevant une chimiothérapie de conditionnement, en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (25).

---

<sup>9</sup> Antagoniste des récepteurs 5HT<sub>3</sub> à la sérotonine

Bien que n'étant pas à proprement parler une société savante internationale, le Centre Oncologique pédiatrique d'Ontario (POGO) a proposé en 2013 des recommandations détaillées sur la prise en charge des NVCI aigus en pédiatrie (23). Ces recommandations s'appuient sur une méta-analyse robuste et sont présentées sous la forme d'arbres décisionnels (figure 3). Bien que ne relevant pas d'une instance internationale, elles sont reprises par d'autres centres d'oncologie pédiatrique (30) et approuvées par la MASCC, qui les recommande sur son site internet (31).

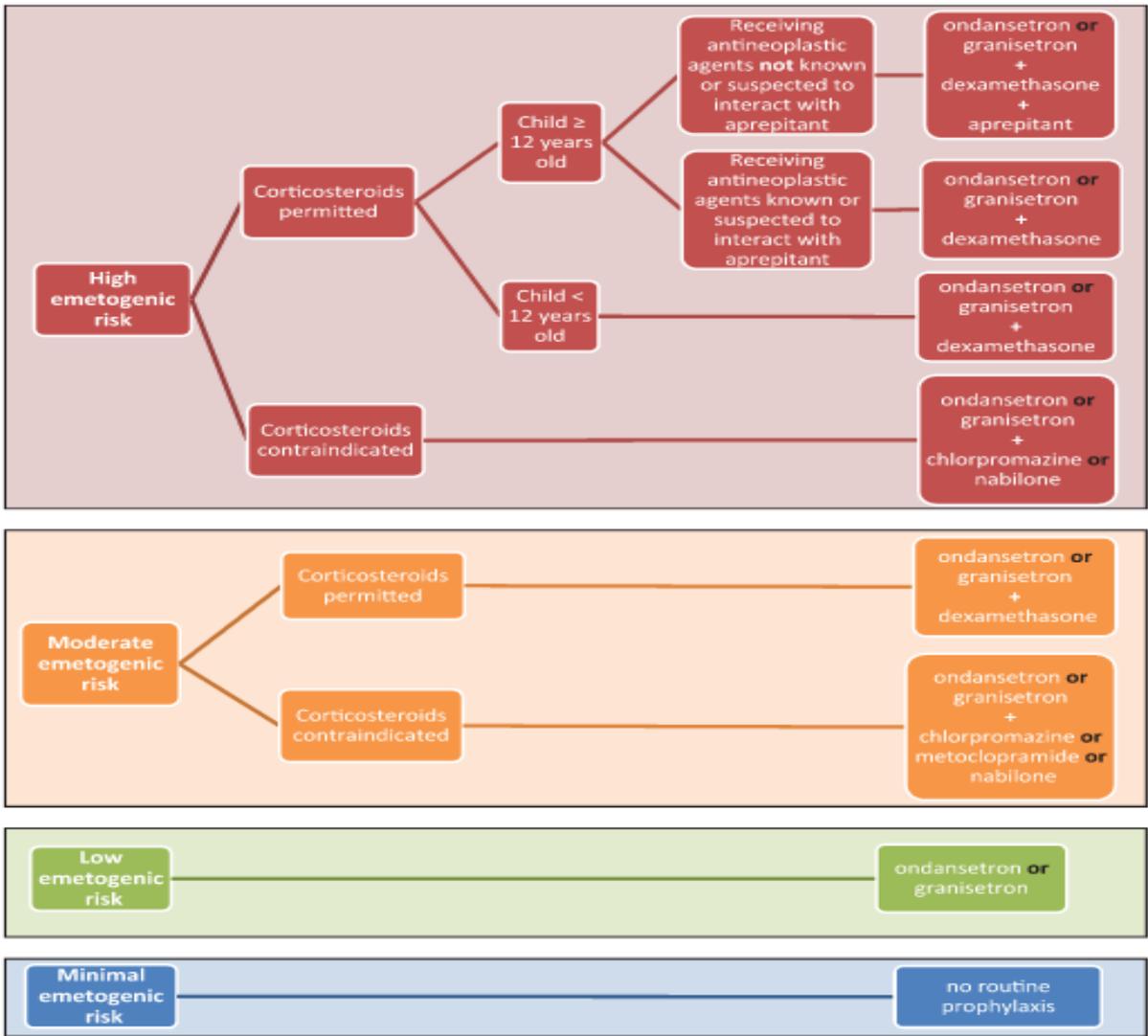


Figure 3 : Recommandations POGO de prise en charge des NVCI en pédiatrie

En Mars 2015, la MASCC a mis en place un groupe de travail sur la prophylaxie antiémétique en pédiatrie, le « Pediatric Antiemesis Committee », afin de travailler sur la mise à jour des recommandations. Les nouvelles recommandations qui en ont découlé ont été publiées en août 2016 (24). Elles sont construites sur la base des précédentes recommandations MASCC/ESMO de 2009 et de la méta-analyse conduite par le POGO en 2013. Ces nouvelles recommandations sont résumées dans le tableau 6.

Il est important de rappeler que la publication de ces recommandations est postérieure à la conduite du projet qui sera présenté en deuxième partie de ce mémoire.

**Tableau 6 : Résumé des recommandations antiémétiques pédiatriques MASCC/ESMO 2016 (24)**

<b>Chimiothérapies hautement émétisantes</b> (Risque de NVCI >90%)			<b>Chimiothérapies moyennement émétisantes</b> (Risque de NVCI 31-90%)	
anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + aprépitant			anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone	
si corticoïdes impossibles	Si aprépitant impossible	Si corticoïdes et aprépitant impossibles	Si corticoïdes impossibles	Si corticoïdes et aprépitant impossibles
anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + aprépitant	anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + aprépitant	Pas de recommandations	anti-5HT3 <sup>1</sup> + dexaméthasone + aprépitant	Pas de recommandations
<b>Chimiothérapies faiblement émétisantes</b> (Risque de NVCI 10-30%)			<b>Chimiothérapies très faiblement émétisantes</b> (Risque de NVCI <10%)	
anti-5HT3 <sup>1</sup>			Pas de prophylaxie en prévention primaire	

<sup>1</sup>Sétrons (ondansetron, palonosetron, granisetron)

### Recommandations nationales et régionales

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations antiémétiques pédiatriques qui émanent d'une instance nationale. On retrouve en revanche des recommandations régionales proposées par les réseaux régionaux de Cancérologie pédiatrique. En Ile-de-France, le RIFHOP<sup>10</sup> propose sur son site internet des recommandations antiémétiques en fonction du pouvoir émétisant des chimiothérapies (32). Ces recommandations ont été mises à jour en novembre 2013 par le groupe de travail «Pharmaciens» du RIFHOP. Bien que les sources utilisées pour construire ce référentiel ne soient pas renseignées, nous avons pu constater que la classification des molécules de chimiothérapie selon leur pouvoir émétisant utilisée par le RIFHOP diverge de la nouvelle classification établie par la MASCC, l'ESMO et l'ASCO, lors des Conférences de consensus de Pérouse sur les thérapeutiques antiémétiques de mars 2004 et juin 2009 (21). Par ailleurs, les recommandations antiémétiques proposées par ce réseau diffèrent également des recommandations internationales (tableau 7).

Tableau 7 : Recommandations antiémétiques du RIFHOP (2013)

<b>Chimiothérapies hautement émétisantes</b> (Risque de NVCI >90%)	<b>Chimiothérapies moyennement émétisantes</b> (Risque de NVCI 31-90%)
ondansétron 5 mg/m <sup>2</sup> /j + dexaméthasone 5 mg/m <sup>2</sup> /1 à 2x/j +/- J1 aprépitant *EMEND® (selon AMM) 125 mg puis 80 mg les jours suivants	Ondansétron *ZOPHREN® 5 mg/m <sup>2</sup> /j +/- dexaméthasone 5 mg/m <sup>2</sup> 1 à 2 x/j ou +/- alizapride 5 mg/kg/j
<b>Chimiothérapies faiblement émétisantes</b> (Risque de NVCI 10-30%)	<b>Chimiothérapies très faiblement émétisantes</b> (Risque de NVCI <10%)
alizapride 5 mg/kg/j ou métopimazine 0,5 à 1,5 mg /kg/j ou ondansétron 5 mg/m <sup>2</sup> /j	Pas de prophylaxie en prévention primaire

<sup>10</sup> Réseau Île de France d'Hématologie Oncologie Pédiatrique

## Recommandations locales

Face à l'hétérogénéité et au manque de précision des recommandations, nous nous sommes intéressés aux référentiels internes aux centres de référence en Oncologie pédiatrique d'Ile de France, soit les services d'Oncologie pédiatrique des hôpitaux universitaires Armand Trousseau et Robert Debré, de l'Institut Gustave Roussy (IGR) et de l'Institut Curie. Ces référentiels sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Référentiels antiémétiques des centres de référence en Oncologie pédiatrique d'Ile-de-France

	Potentiel émétisant des chimiothérapies	Recommandations de prophylaxie primaire	Visibilité des recommandations
A. Trousseau	<b>Fort</b> (60-90% de NVCI) à <b>Très fort</b> (>90 % de NVCI)	ondansétron +/- alizapride +/- dexaméthasone +/- chlorpromazine Ou « Protocole Emend® »	intégrées au guide du « Jeune Hématologue Débrouillard », édité chaque année par le service
	<b>Modéré</b> (30-60% de NVCI)	ondansétron	
	<b>Faible</b> (10-30% de NVCI)	Pas de prophylaxie ou alizapride	
	<b>Très faible</b> (<10% de NVCI)	Pas de prophylaxie antiémétique	
R. Debré	Pas de recommandations spécifiques identifiées		
I. Gustave Roussy	<b>Haut</b> (>90 % de NVCI)	ondansétron + alizapride +/- aprépitant (selon l'âge)	disponibles sur l'application « manuel pratique d'Oncologie Gustave Roussy à l'usage des internes »
	<b>Modéré</b> (30-90 % de NVCI)	ondansétron + alizapride +/- aprépitant (selon l'âge)	
	<b>Faible</b> (10-30% de NVCI)	ondansétron	
	<b>Très faible</b> (<10% de NVCI)	pas de prophylaxie en première intention	
I. Curie	<b>Elevé</b> (>60 % NVCI)	alizapride + ondansétron + solumédrol (patient à risque élevé) ou alizapride + ondansétron (patient à risque standard)	disponibles sur l'intranet de l'hôpital.  les prophylaxies sont intégrées aux protocoles informatisés de chimiothérapies. Les médecins n'adaptent ces traitements qu'en cas de mauvaise tolérance.
	<b>Moyen</b> (30-90 % NVCI)	alizapride + ondansétron (patient risque élevé) ou ondansétron +/- alizapride +/- solumédrol (patient à risque standard)	
	<b>Faible</b> (< 30 % NVCI)	Pas de prophylaxie systématique ou alizapride +/- ondansétron (patient à risque standard ou élevé) ou ondansétron +/- alizapride +/- solumédrol (patient à risque élevé)	

### *Place de l'aprépitant dans la stratégie antiémétique pédiatrique*

L'aprépitant (Emend®) est un antagoniste des récepteurs neurokinine 1 de la substance P, qui a révolutionné la prise en charge des NVCI chez l'adulte. Chez l'enfant son usage est restreint par le cadre légal de son AMM<sup>11</sup> qui ne concerne que « la prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans » (33). L'aprépitant a obtenu sa première AMM européenne en 2003. Celle-ci a été modifiée à plusieurs reprises, élargissant notamment son indication aux enfants de moins de 12 ans. En 2015, une suspension buvable dosée à 125 mg/ml a obtenu une AMM européenne pour une utilisation chez l'enfant de 6 mois à 12 ans (34). Cette nouvelle autorisation ne s'accompagne cependant d'aucune indication posologique chez l'enfant de moins de 12 ans et cette nouvelle forme galénique n'est pour le moment pas commercialisée en France.

Sur le plan international, la FDA<sup>12</sup> a approuvé fin 2015 l'extension d'AMM de l'aprépitant en solution buvable à la prise en charge des NVCI lors de chimiothérapies hautement et modérément émétisantes chez l'enfant de plus de 6 mois (35). Le RCP<sup>13</sup> américain de ce médicament ainsi que la FDA proposent une posologie de 3 mg/kg/jour le premier jour de la chimiothérapie et de 2 mg/kg/jour les deux jours suivants l'administration de la chimiothérapie, chez les enfants de moins de 12 ans ou de moins de 30 kg (36).

Cette extension d'AMM intervient suite à la publication en 2015 dans la revue *Lancet Oncology*®, d'une étude de phase 3, qui évalue l'efficacité et la sécurité de l'aprépitant chez l'enfant (37). Cette étude en double aveugle, multicentrique et randomisée contre placebo concernait des enfants âgés de 6 mois à 17 ans atteints de cancers et traités par chimiothérapie hautement ou modérément émétisante. La prophylaxie testée était une association d'aprépitant et d'ondansétron versus placebo et ondansétron, selon les schémas résumés dans la figure 4. A noter que l'adjonction de dexaméthasone était possible selon la sensibilité du médecin prescripteur. Au total, 302 enfants dont 70 % de moins de 12 ans ont été inclus dans cette étude. Finalement, ce travail a montré une

---

<sup>11</sup> Autorisation de mise sur le marché

<sup>12</sup> Food and Drug Administration (Agence américaine des produits de santé et alimentaires)

<sup>13</sup> Résumé des Caractéristiques du Produit

efficacité significative de l'aprépitant sur les NVCI aigus et retardés de l'enfant et de l'adolescent, sans majoration des toxicités. Toutefois, l'étude n'apporte aucune donnée sur la pharmacocinétique de l'aprépitant chez l'enfant de moins de 12 ans. Les posologies adaptées au poids des patients proposées par cette étude et intégrées aux recommandations officielles américaines ne sont donc validées que sur des données cliniques d'efficacité et de sécurité.

	Day 1	Day 2	Day 3
<b>Patients aged 12-17 years</b>			
Aprepitant regimen	125 mg capsule orally plus ondansetron*	80 mg capsule orally	80 mg capsule orally
Control regimen	Placebo + ondansetron	Placebo	Placebo
<b>Patients aged 6 months to less than 12 years</b>			
Aprepitant regimen	Powder for suspension 3.0 mg/kg (up to 125 mg) plus ondansetron*	Powder for suspension 2.0 mg/kg (up to 80 mg)	Powder for suspension 2.0 mg/kg (up to 80 mg)
Control regimen	Placebo plus ondansetron	Placebo	Placebo
*Branded ondansetron was given according to product label for paediatric use or according to local standard of care.			

Figure 4 : Schémas antiémétiques appliqués dans l'étude de Kang et al. (Lancet Oncology 2015) (37)

Les recommandations d'usage de l'aprépitant en pédiatrie étant encore une fois hétérogènes, nous nous sommes intéressés au cadre de son utilisation dans les centres de référence en oncologie pédiatrique d'Ile de France. Les informations recueillies sont synthétisées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Utilisation de l'aprépitant (Emend®) dans les centres de référence en Oncologie pédiatrique d'Ile-de-France

	Enfant >12 ans		Enfant < 12 ans	
	Prévention primaire	Prévention secondaire	Prévention primaire	Prévention secondaire
A. Trousseau	Essentiellement lors de cures d'Ifosfamide <sup>1</sup> dans le traitement de tumeurs solides	Prescription non systématique, l'alizapride et la chlorpromazine sont utilisés en priorité	jamais	jamais
R. Debré	Lors de certaines chimiothérapies fortement émétisantes, principalement lors de conditionnement de greffe, de lymphomes de Hodgkin (cyclophosphamide ++)	Rarement, lors de chimiothérapies fortement ou modérément émétisantes	jamais	jamais
I. Gustave Roussy	Lors de certaines chimiothérapies fortement émétisantes (doxorubicine, cisplatine, ifosfamide <sup>1</sup> , méthotrexate > 12 g) dans le traitement de tumeurs solides	Prescription non systématique, le palonosétron est utilisé en priorité	jamais	Très rarement et sur avis d'un médecin sénior. La dose de charge de 125 mg est remplacée par 80 mg chez les plus de 6 ans. La posologie théorique de 3mg/kg/j est appliquée pour les moins de 6 ans mais reste anecdotique faute de forme galénique adaptée)
I. Curie	jamais	Prescription non systématique, l'alizapride et la chlorpromazine sont utilisés en priorité	jamais	Exceptionnellement chez les enfants de plus de 10 ans ou 30 kg, en capacité d'avaler les comprimés d'aprépitant

<sup>1</sup>En raison du risque d'encéphalopathie, l'aprépitant est utilisé à dose réduite en association avec l'ifosfamide

## IV. Évaluation de la prise en charge des NVCI en pédiatrie

---

### 1. Introduction

En France, les cancers pédiatriques sont des maladies rares qui représentent 1 à 2 % des cancers. Environ 2500 cancers pédiatriques sont diagnostiqués chaque année, avec une incidence estimée à 152,8 cas par million d'enfants et par an chez les moins de 15 ans, et à 219,4 cas par million et par an, chez les adolescents de 15 à 19 ans. Bien que ces cancers représentent la seconde cause de mortalité chez les moins de 15 ans, et la troisième cause de mortalité chez les 15-18 ans, le taux de survie globale à 5 ans de ces cancers est supérieurs à 80 % (38).

Le cancer et ses traitements sont responsables, chez l'adulte comme chez l'enfant, d'une altération significative de la qualité de vie des patients (39). Le pronostic relativement bon des cancers pédiatriques ainsi que les temps de traitement parfois très longs (jusqu'à trois ans de prise en charge pour certaines hémopathies malignes), montrent l'enjeu et l'importance de garantir la meilleure qualité de vie possible aux enfants atteints de cancer. Les NVCI font partie des symptômes fréquemment retrouvés en Cancérologie pédiatrique, qui altèrent significativement leur qualité de vie (40-42). Malgré la volonté actuelle de la communauté médicale et des institutions sanitaires de garantir la meilleure qualité de vie possible aux patients, la gestion des NVCI reste compliquée par de nombreux facteurs. L'absence de consensus sur les recommandations de prise en charge ainsi que le nombre limité de molécules antiémétiques utilisables chez l'enfant en sont des exemples.

Dans ce contexte, nous avons souhaité évaluer la prise en charge des NVCI en Oncohématologie pédiatrique. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'efficacité de la prise en charge des NVCI chez l'enfant. Parallèlement, nous avons cherché à mettre en lumière les difficultés inhérentes à cette prise en charge et à identifier des leviers d'optimisation potentiels, selon deux axes de recherche : la perception des NVCI par les soignants et la conformité des prescriptions antiémétiques aux recommandations. La position de la communauté médicale vis-à-vis des recommandations et des pratiques locales de prises en charge a également été recueillie afin de compléter notre analyse.

Du fait de l'absence de recommandation de prise en charge des NVCI retardés en pédiatrie, ce travail ne porte que sur les NVCI aigus de l'enfant.

## 2. Matériel et méthodes de l'étude :

### a. Évaluation de l'efficacité de la prise en charge des NVCI

Afin d'évaluer l'efficacité de la prise en charge des NVCI chez l'enfant, une enquête prospective monocentrique observationnelle a été conduite entre juillet et octobre 2016, auprès d'enfants et adolescents recevant des chimiothérapies injectables au sein du service d'Onco-hématologie pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) pédiatrique A. Trousseau. L'enquête prenait la forme d'un questionnaire à choix multiples composé de 3 questions portant sur l'expérience de NVCI de l'enfant en termes de fréquence, de sévérité et de type de NVCI rencontrés (annexe 1). Ce questionnaire était administré sous la forme d'entretiens directifs guidés par une interne en pharmacie. Les patients étaient vus durant une hospitalisation complète dans le service d'Onco-hématologie ou lors d'une convocation en hôpital de jour (HDJ). Les réponses étaient apportées par les enfants ou par leurs parents si l'enfant ne pouvait pas répondre. Ont été exclus de l'étude les enfants hospitalisés en secteur protégé, les enfants dont la découverte de la maladie ou de la rechute était jugée trop précoce par le médecin ou le pharmacien et les enfants en phase de soins palliatifs terminaux. Avant chaque entretien, le consentement de l'enfant et d'un parent à participer à l'étude était recueilli. La corrélation entre le pouvoir émétant le plus fort reçu par l'enfant et l'expérience de NVCI a été objectivée à l'aide d'un test d'indépendance du  $\chi^2$ .

### b. Identification des difficultés et leviers d'optimisation

#### **Évaluation de la perception des NVCI du patient par les soignants**

Afin d'objectiver les écarts entre le ressenti des patients et la perception des soignants en termes de NVCI, une évaluation prospective monocentrique observationnelle a été menée entre septembre et décembre 2016 auprès d'enfants et adolescents recevant des chimiothérapies injectables au sein du service d'Onco-hématologie pédiatrique du CHU A. Trousseau. Le ressenti des patients était relevé quotidiennement, pendant l'administration de chimiothérapies injectables et dans un délai de 24 heures après l'administration. Au même moment, il était demandé individuellement au médecin (sénior ou interne), à l'infirmier et à l'aide-soignant référents d'évaluer le ressenti du

patient en termes de nausées et vomissements. Le recueil du ressenti des patients et de la perception des soignants était effectué à l'aide de l'échelle BARF<sup>14</sup> (figure 4), développée et validée en 2011 par une équipe médicale américaine (43). L'échelle BARF est une échelle visuelle analogique picturale adaptée à l'enfant. Cette échelle spécifique des nausées et vomissements permet une auto-évaluation de l'intensité des symptômes par l'enfant. Le recueil de données auprès des patients et des soignants était effectué par une interne en pharmacie, ou ponctuellement par un médecin.

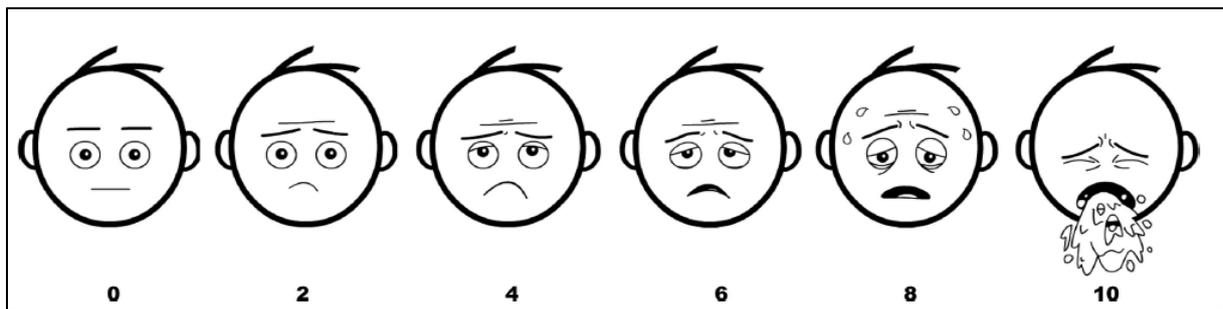


Figure 5 : L'échelle de nausées et vomissements BARF (43)

### **Evaluation de la conformité des prescriptions antiémétiques au référentiel local**

Une analyse rétrospective monocentrique des prescriptions informatisées de chimiothérapies injectables du service d'Onco-hématologie pédiatrique du CHU A. Trousseau a été conduite. 60 dossiers de patients ont été sélectionnés de façon aléatoire. Au sein de ces dossiers, n'ont été retenues que les prescriptions réalisées entre septembre 2015 et octobre 2016. Sur chaque prescription était relevé le protocole antiémétique prescrit au regard du pouvoir émétisant du protocole de chimiothérapie administré, selon la classification du risque émétisant des chimiothérapies chez l'enfant (23). Les antiémétiques prescrits dès le début de la cure pour une administration systématique étaient considérés comme « prophylaxie primaire ». Les prescriptions conditionnelles d'antiémétiques ainsi que les antiémétiques prescrits en cours de cure de chimiothérapie étaient considérés comme « prophylaxie secondaire ». La conformité de ces prescriptions antiémétiques était évaluée au regard des recommandations locales. Chaque prescription était caractérisée comme étant conforme, ou non conforme aux recommandations locales. Les non-conformités étaient classées en deux catégories : prophylaxie insuffisante et prophylaxie excessive.

<sup>14</sup> Baxter Retching Faces scale

## **Position de la communauté médicale : recommandations et pratiques locales**

Afin d'objectiver l'avis, les pratiques et les difficultés rencontrées par les médecins dans la prise en charge des NVCI chez l'enfant, une enquête prospective multicentrique a été soumise aux praticiens séniors et internes des services d'Onco-hématologie pédiatrique des quatre centres de référence en Onco-hématologie pédiatrique d'Ile de France, soit les CHU pédiatriques A. Trousseau et R. Debré, et les Instituts de Cancérologie Gustave Roussy (IGR) et Curie. L'enquête était structurée en 5 sections distinctes (l'intégralité du questionnaire se trouve en annexe 2) :

- Situation professionnelle du médecin (lieu d'exercice, statut et ancienneté)
- Connaissances et recommandations utilisées
- Stratégies antiémétiques mises en place selon le risque émétisant des chimiothérapies administrées
- Focus sur l'utilisation de l'aprépitant (Emend®) et des corticoïdes
- Priorité et qualité de prise en charge

Les médecins étaient invités à répondre à l'enquête par messagerie électronique entre septembre et décembre 2016. L'enquête était accessible sur internet et le recueil des réponses s'est fait directement en ligne. L'enquête était un questionnaire construit avec l'outil « google form » et était composé de 20 items. Chaque item prenait la forme d'une question à choix simple, à choix multiples et d'une échelle linéaire graduée. Les résultats ont été analysés de manière multicentrique afin de recueillir l'avis global de la communauté médicale d'Ile-de-France et de manière monocentrique, afin d'évaluer l'homogénéité des pratiques inter-centres et intra-centres de référence.

### 3. Résultats de l'étude

#### a. Évaluation de l'efficacité de la prise en charge des NVCI

*Caractéristiques de la population (Tableau 10) :*

Au total, 48 enfants ont répondu à l'enquête. La moyenne d'âge des patients était de 8 ans [1-17 ans]. 31 enfants étaient pris en charge pour une leucémie lymphoblastique, cinq pour une leucémie aigue myéloblastique et quatre pour d'autres hémopathies malignes. Sept enfants étaient pris en charge pour une tumeur solide (neuroblastome, néphroblastome ou sarcome). 18 enfants ont indiqué avoir le mal des transports, 15 enfants se disaient anxieux vis-à-vis des cures de chimiothérapie injectable.

24 enfants ont reçu des chimiothérapies fortement émétisantes, 21 ont reçu des chimiothérapies modérément émétisantes et trois enfants ont reçu des chimiothérapies faiblement ou très faiblement émétisantes.

Tableau 10 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques de la population		Effectifs (nombre de patients)
Sexe	Féminin	27
	Masculin	24
Age	1-5 ans	20
	6-11 ans	16
	12-17 ans	15
Facteurs de risques de NVCI	Mal des transports	18
	Anxiété	15
	NVCI lors de la première chimiothérapie	21
Types de cancers rencontrés	Leucémie lymphoblastique B ou T	31
	Leucémie myéloblastique	5
	Lymphomes et autres hémopathies malignes	4
	Neuroblastome	3
	Néphroblastome	3
	Sarcome	2
Risque émétisant maximal des chimiothérapies reçues	Fort	24
	Modéré	21
	Faible	1
	Très faible	2

*Expérience globale de NVCI au sein de la population analysée :*

Sur l'ensemble des enfants interrogés, 83 % (40/48) disaient avoir déjà ressenti des nausées et/ou des vomissements au cours de leur prise en charge. 40 % (21/48) des enfants avaient fait l'expérience de nausées et/ou vomissements lors de la première cure de chimiothérapie. 8 % (4/48) des enfants décrivaient des NVCI anticipés, 65 % faisaient état de NVCI aigus, et 54 % (26/48) de NVCI retardés. L'expérience recueillie des enfants selon la sévérité et la récurrence des symptômes est synthétisée dans le tableau 11.

**Tableau 11 : Fréquence et sévérité des NVCI dans la population globale analysée**

<b>Expérience</b> <b>Fréquence</b>	<b>Perte d'appétit</b>	<b>Nausées</b>	<b>Vomissements</b>
<b>systematique</b>	46 % (22/48)	15 % (7/48)	15 % (7/48)
<b>fréquent</b>	27 % (13/48)	25 % (12/48)	19 % (9/48)
<b>ponctuellement</b>	12 % (6/48)	21 % (10/48)	42 % (20/48)
<b>jamais</b>	15 % (7/48)	40 % (19/48)	25 % (12/48)

*Expérience de NVCI chez les enfants ayant reçu des chimiothérapies fortement émétisantes :*

Sur les 24 enfants ayant reçu des chimiothérapies fortement émétisantes, 100 % disaient avoir déjà ressenti des nausées et/ou des vomissements au cours de leur prise en charge. L'expérience recueillie des enfants selon la sévérité et la récurrence des symptômes est synthétisée dans le tableau 12.

**Tableau 12 : Fréquence et sévérité des NVCI chez les enfants ayant reçu des chimiothérapies fortement émétisantes**

<b>Expérience</b> <b>Fréquence</b>	<b>Perte d'appétit</b>	<b>Nausées</b>	<b>Vomissements</b>
<b>systematique</b>	54 % (13/24)	25 % (6/24)	25 % (6/24)
<b>fréquent</b>	37 % (9/24)	29 % (7/24)	21 % (5/24)
<b>ponctuellement</b>	8 % (2/24)	21 % (5/24)	50 % (12/24)
<b>jamais</b>	0 % (0/24)	25 % (19/24)	4 % (1/24)

*Expérience de NVCI chez les enfants ayant reçu des chimiothérapies très faiblement à modérément émétisantes :*

Sur les 24 enfants ayant reçu des chimiothérapies très faiblement à modérément émétisantes, 67 % disaient avoir déjà ressenti des nausées et/ou des vomissements au cours de leur prise en charge. L'expérience recueillie des enfants selon la sévérité et la récurrence des symptômes est synthétisée dans le tableau 13.

**Tableau 13 : Fréquence et sévérité des NVCI chez les enfants ayant reçu des chimiothérapies très faiblement à modérément émétisantes**

<b>Expérience Fréquence</b>	<b>Perte d'appétit</b>	<b>Nausées</b>	<b>Vomissements</b>
<b>systematique</b>	37 % (9/24)	4 % (1/24)	4 % (1/24)
<b>fréquent</b>	17 % (4/24)	21 % (5/24)	17 % (4/24)
<b>punctuellement</b>	17 % (4/24)	21 % (5/24)	33 % (8/24)
<b>jamais</b>	29 % (7/24)	54 % (13/24)	46 % (11/24)

#### b. Difficultés et leviers d'optimisation de la prise en charge des NVCI

##### **Évaluation de la perception des NVCI du patient par les soignants**

Au total, 18 enfants ont participé à l'étude, et 40 observations ont été réalisées à l'aide de l'échelle BARF. Les enfants interrogés avaient entre 1 et 17 ans. Dans six cas, le ressenti de l'enfant a été mesuré par son parent. Dans trois cas, la perception de l'infirmier et/ou de l'aide-soignant n'a pas pu être recueillie. Le nombre d'évaluations par les soignants s'élève donc à 114.

Sur les 40 mesures réalisées auprès des enfants, 25 indiquent un score de 0/10 (pas de nausées ou vomissements). Huit enfants se sont octroyés un score égal à 2/10 sur l'échelle de BARF, et six enfants ont indiqué un score de 4/10 ou 6/10 et un enfant s'est attribué un score de 10/10 (vomissements).

Sur les 25 évaluations où les patients indiquaient ne pas avoir de symptômes, les scores de perceptions des soignants, toutes professions confondues, étaient identiques à ceux des patients, à l'exception de deux médecins et un aide-soignant qui ont légèrement surévalué le ressenti du patient en lui attribuant un score égale à 2/10.

Dans le cas des 15 patients ayant indiqué ressentir des nausées ou des vomissements (score >0/10), 9% (4/43) des scores attribués par les soignants se sont révélés identiques à ceux indiqués par les patients, toutes professions soignantes confondues. 72 % (31/43) des évaluations soignantes sous-évaluaient les nausées ressenties, et 19 % (8/43) surévaluaient ces symptômes. Les réponses selon les statuts professionnels des soignants sont résumées dans le tableau 14.

Tableau 14 : Ecarts de perception patients/soignants chez les enfants ayant indiqué un score > 0/10 sur l'échelle BARF

<b>Professions</b> \ <b>Ecarts de perception</b>	<b>Perception identique</b>	<b>Sous-évaluation du ressenti patient</b>	<b>Sur-évaluation du ressenti patient</b>
<b>Médical</b>	2/15	11/15	2/15
<b>Infirmier</b>	1/14	9/14	4/14
<b>Aide-soignant</b>	1/14	11/14	2/14

### **Conformité des prescriptions antiémétiques au référentiel local**

Au total, 154 prescriptions de chimiothérapies ont été analysées, provenant de 60 dossiers de patients différents. 51 % (78/154) des prescriptions présentaient un risque émétique fort, 34 % (53/154) un risque émétique modéré, 8 % (12/154) un risque émétique faible et 6 % (9/154) un risque émétique très faible. Sur l'ensemble des 154 prescriptions analysées, 41 ont fait l'objet d'une augmentation de la prophylaxie antiémétique en cours de traitement.

22 % (34/154) des prescriptions d'antiémétiques étaient non conformes au référentiel local. 13 non-conformités correspondaient à une sous-prophylaxie primaire, et 19 à une sur-prophylaxie antiémétique. Les sous-prophylaxies antiémétiques concernaient deux prescriptions de chimiothérapies fortement émétisantes, et 11 prescriptions de chimiothérapies modérément émétisantes pour lesquelles aucune prophylaxie primaire systématique n'avait été prescrite. 8 des 11 ordonnances ont fait l'objet d'une modification de la prophylaxie antiémétique en cours de traitement.

Concernant les prescriptions présentant une sur-prophylaxie antiémétique, deux justifiaient une prophylaxie antiémétique de risque modéré, 12 justifiaient une prophylaxie de faible risque et six étant de très faible risque émétique, ne justifiaient pas de prophylaxie primaire systématique. Six de ces prescriptions ont malgré tout nécessité une augmentation de la prophylaxie antiémétique en cours de traitement. Les non-conformités par sur-prophylaxie restent cependant difficile à interpréter, pouvant se justifier par une mauvaise tolérance du patient malgré un protocole de chimiothérapie de faible risque émétisant.

Les recommandations locales ne proposent pas de prescrire de l'aprépitant (Emend®) systématiquement chez les enfants de plus de 12 ans recevant des chimiothérapies modérément à fortement émétisantes, mais le proposent comme une alternative en cas de mauvaise tolérance du traitement. Sur les 154 prescriptions analysées, 29 prescriptions de chimiothérapies fortement émétisantes ont été identifiées chez des enfants de plus de 12 ans. 7/29 prescriptions contenaient de l'aprépitant (Emend®). Parmi les 22 prescriptions restantes, 12 ont fait l'objet d'une modification de la prophylaxie antiémétique en cours de traitement, dont une seule correspondait à une introduction d'aprépitant (Emend®) après neuf cures de chimiothérapies fortement émétisantes.

## **Position de la communauté médicale : recommandations et pratiques locales**

### *Caractéristiques de la population de médecins sondés*

Entre septembre et décembre 2016, 35 médecins ont répondu à l'enquête. La majorité des prescripteurs (17/35 médecins dont sept internes) exerçaient dans le service d'Onco-hématologie pédiatrique du CHU A. Trousseau, site principal de l'étude. Les autres médecins ayant répondu à l'enquête exerçaient dans les services d'Oncologie pédiatrique de l'Institut Gustave Roussy (7/35), de l'Institut Curie (6/35) et du CHU R. Debré (4/35). Sur 27 médecins séniors (praticiens hospitaliers, attachés ou chefs de clinique assistants(CCA)) 18 exerçaient en oncologie pédiatrique depuis plus de 5 ans, et neuf exerçaient en Oncologie pédiatrique depuis moins de 5 ans. Huit médecins ayant répondu à l'enquête étaient internes de pédiatrie et exerçaient en Oncologie pédiatrique depuis moins d'un an (7/8). Les profils des répondants selon leur centre de rattachement sont synthétisés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Caractéristiques de la population de médecins sondés

Site d'exercice		A. Trousseau	IGR	Institut Curie	R. Debré	Autre	Total
Statut	Interne	5	0	1	1	1	8
	CCA / Praticien attaché	5	1	1	1	0	8
	Praticien Hospitalier	6	5	3	1	0	15
	Autre statut	1	1	1	1	0	4
Expérience (Oncologie pédiatrique)	Moins d'un an	5	0	1	1	1	8
	Entre 1 et 5 ans	3	5	1	0	0	9
	Entre 5 et 10 ans	2	0	1	1	0	4
	Plus de 10 ans	7	2	3	2	0	14
Effectifs globaux		17	7	6	4	1	35

### Ressources et recommandations utilisées

A la question « Comment évalueriez-vous votre connaissance concernant le pouvoir émétisant des chimiothérapies ? », 37 % (13/37) des médecins, s'attribuent un score  $\leq 3$  sur une échelle d'auto-évaluation des connaissances, graduée de 0 (faible connaissance) à 5 (forte connaissance). Les réponses à cette question étaient homogènes entre les centres. Parmi ces médecins, on retrouve les huit internes ayant répondu à l'enquête ainsi que cinq chefs de clinique - assistants ou praticiens attachés ayant une expérience en Onco-hématologie pédiatrique variable (moins de 5 ans à plus de 10 ans).

Concernant les référentiels utilisés pour construire leur stratégie antiémétique, 91 % (32/35) des médecins indiquent utiliser le référentiel interne de leur service. Les autres référentiels proposés par l'enquête sont cités de façon moins systématique par les médecins, avec une forte hétérogénéité inter-centre et intra-centre. L'utilisation des référentiels selon les centres de référence est synthétisée dans le tableau 16. 40 % (14/35) des médecins indiquent également se baser sur leur expérience personnelle pour prescrire une prophylaxie antiémétique.

Tableau 16 : Référentiels antiémétiques utilisés selon les centres de référence

Référentiels utilisés	A. Trousseau	IGR	Institut Curie	R. Debré	Autre	Total
Service (local)	15/17	7/7	5/6	4/4	1/1	32/35
RiFHop (régional)	6/17	1/7	2/6	1/7	0/1	10/35
MASCC/ESMO (international)	0/17	2/7	0/6	0/4	0/1	2/35
ASCO (international)	0/17	2/7	0/6	0/4	0/1	2/35
Expérience personnelle	6/17	1/7	4/6	3/4	0/1	14/35

## Stratégies antiémétiques : quelles molécules utiliser selon le pouvoir émétisant des chimiothérapies ?

### Cas des chimiothérapies fortement émétisantes (figures 6 et 7) :

En prévention primaire<sup>15</sup> des NNCI lors de l'administration de chimiothérapies fortement émétisantes, l'utilisation des sétrons et de l'alizapride font consensus. En effet, 100 % des médecins disent prescrire des sétrons et 70 % de l'alizapride. L'utilisation de corticoïdes et d'aprépitant semble moins systématique. Ils sont respectivement prescrits par 30 % et 35 % des médecins, et ce de façon hétérogène entre les centres.

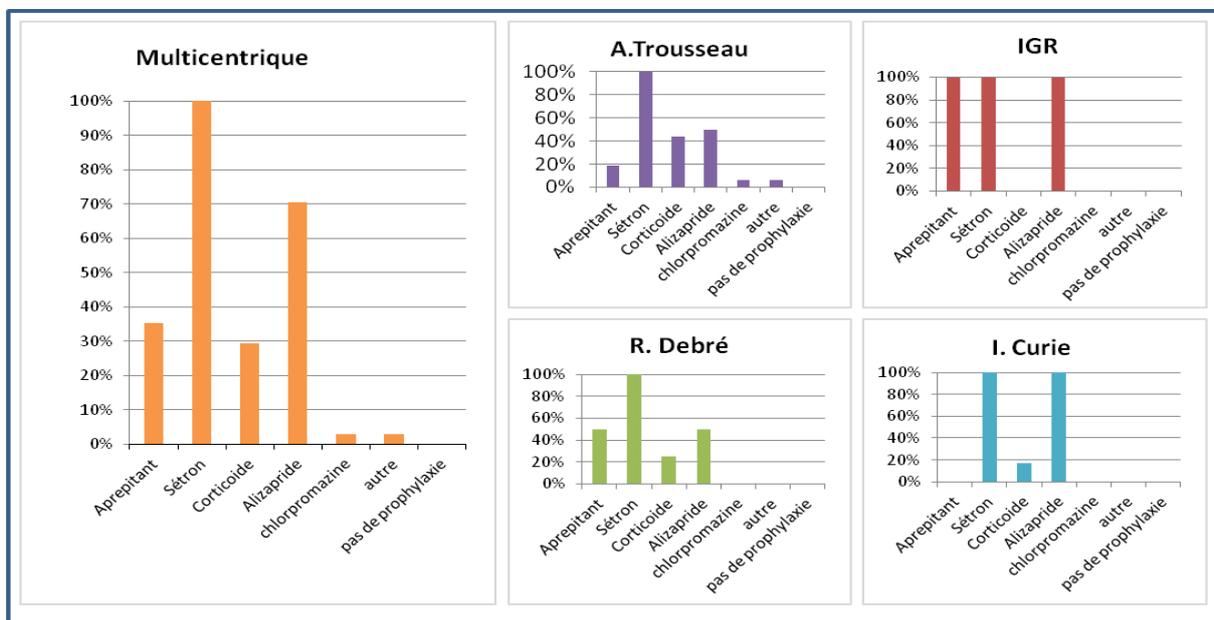


Figure 6 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie fortement émétisante

En prévention secondaire<sup>16</sup> de NNCI lors de l'administration de chimiothérapies fortement émétisantes, la chlorpromazine (Largactil®) est utilisée par 70 % des médecins. On constate également une augmentation l'utilisation de l'aprépitant (45 % des médecins), notamment dans les centres qui l'utilise peu en prophylaxie primaire. L'utilisation des corticoïdes est également majorée par rapport à la prophylaxie primaire (60 % des médecins).

<sup>15</sup> Prescription systématique dès la première cure

<sup>16</sup> Prescription conditionnelle ou faisant suite à un épisode de nausées et/ou vomissements

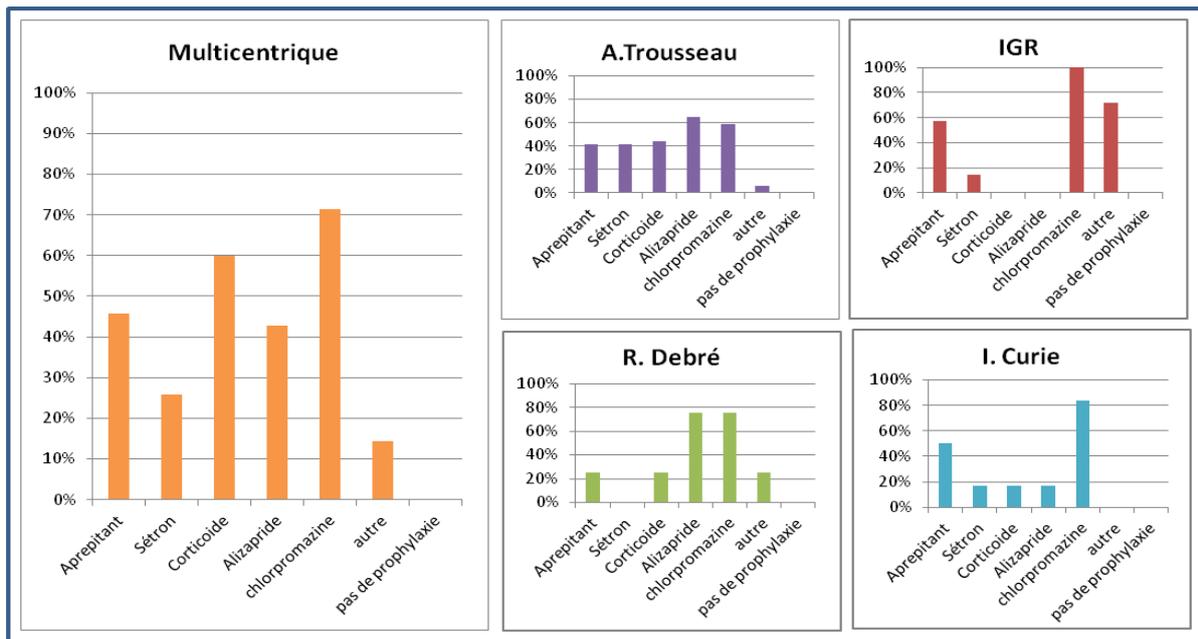


Figure 7 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie secondaire d'une chimiothérapie fortement émétisante

### Cas des chimiothérapies modérément émétisantes (figures 8 et 9) :

Les antiémétiques principalement utilisés en prévention primaire des NVCI lors d'une chimiothérapie modérément émétisante sont les mêmes que pour une chimiothérapie fortement émétisante : 93 % des médecins disent prescrire un sétron et 40 % de l'alizapride. En revanche, moins de 10 % des prescripteurs indiquent utiliser de l'aprepitant ou des corticoïdes dans ce cadre-là.

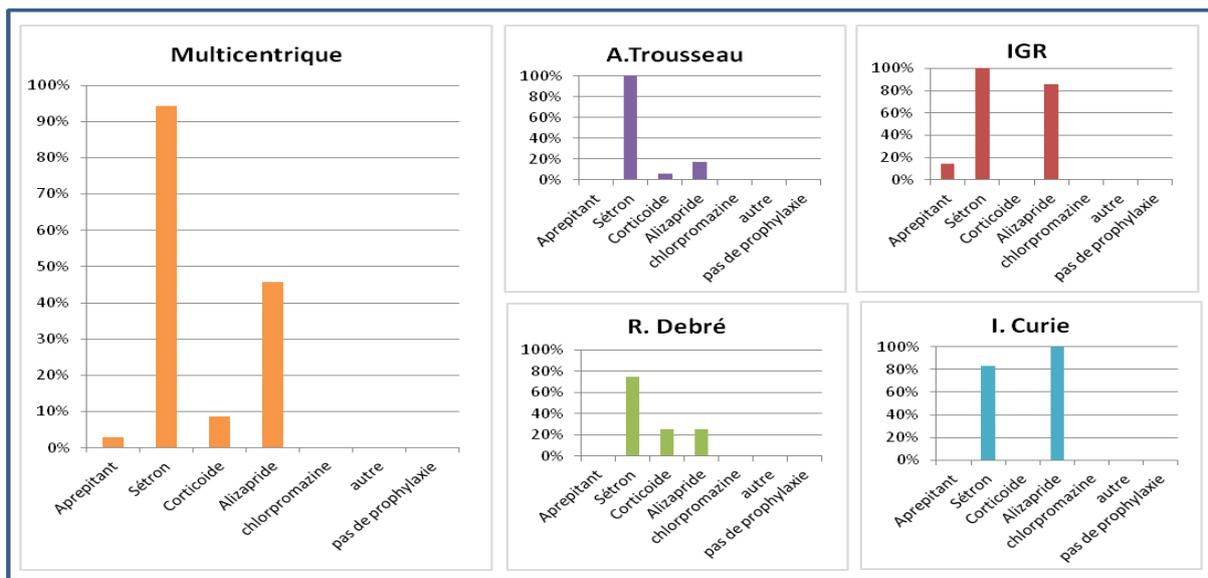


Figure 8 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie modérément émétisante

En prévention secondaire de chimiothérapies modérément émétisantes, aucun médicament ne semble faire consensus. Les cinq molécules proposées par l'enquête sont chacune citées par 30 % à 60 % des médecins. Cette hétérogénéité des avis est également retrouvée en observant les réponses des médecins de façon monocentrique.

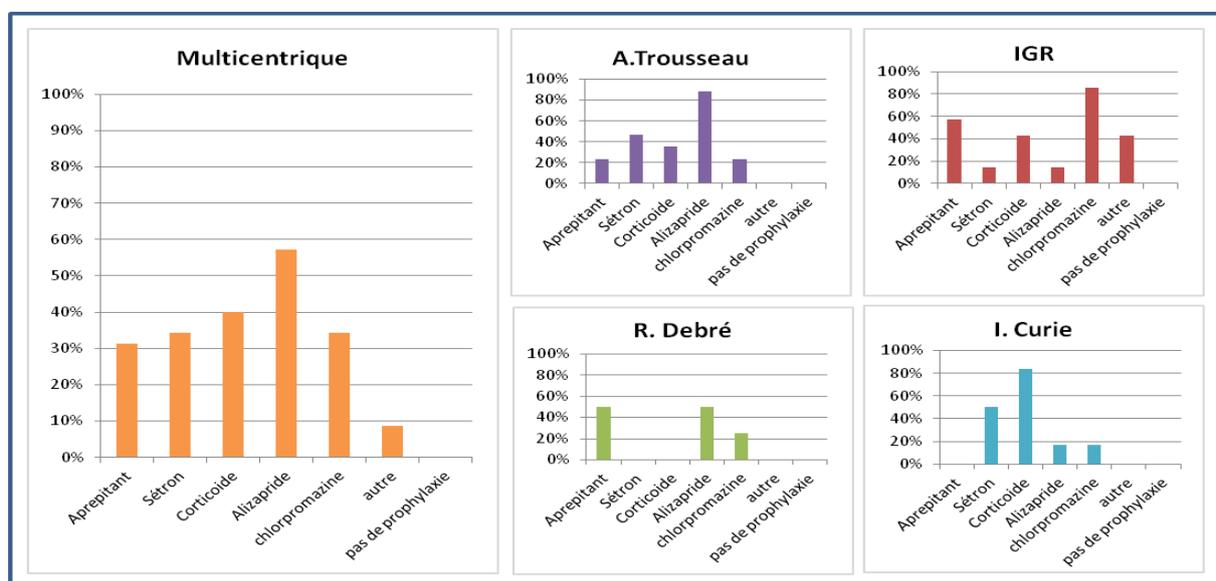


Figure 9 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie secondaire d'une chimiothérapie modérément émétisante

### Cas des chimiothérapies faiblement émétisantes (figures 10 et 11) :

Dans le cadre d'une chimiothérapie faiblement émétisante, 85 % des prescripteurs s'accordent sur l'utilisation d'un sétron en prévention primaire de NVCI. 13 % des médecins disent ne pas prescrire de prophylaxie antiémétique systématique dans cette situation.

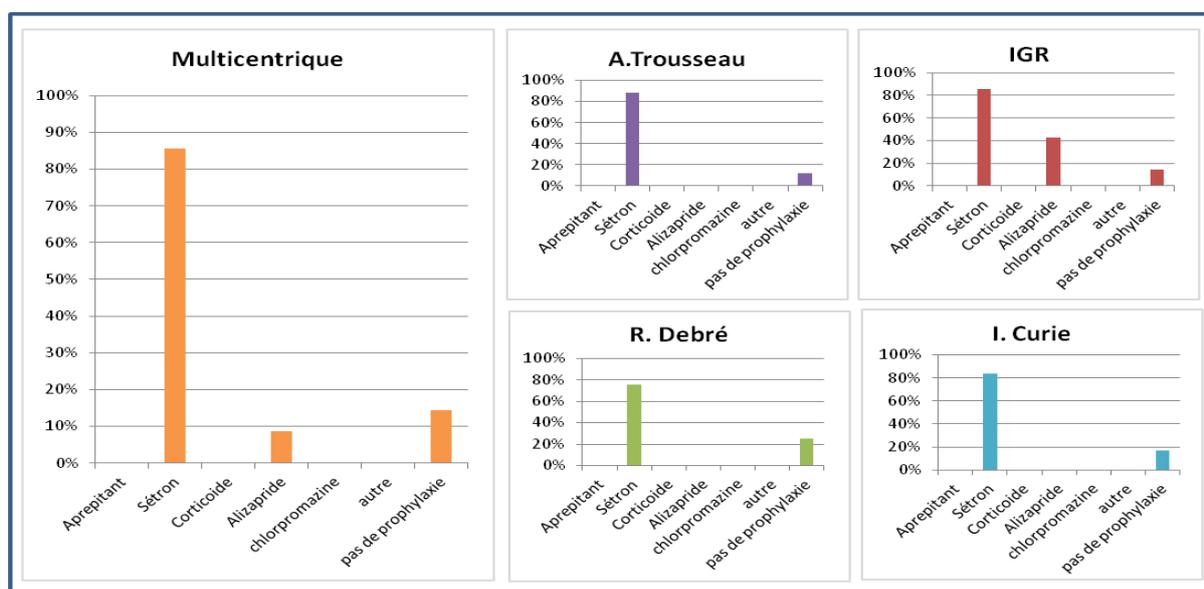


Figure 10 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie faiblement émétisante

En prophylaxie secondaire de chimiothérapies faiblement émétisantes, 82 % des médecins utilisent de l'alizapride. 45 % des médecins indiquent prescrire des sétrons, et 11 % des corticoïdes.

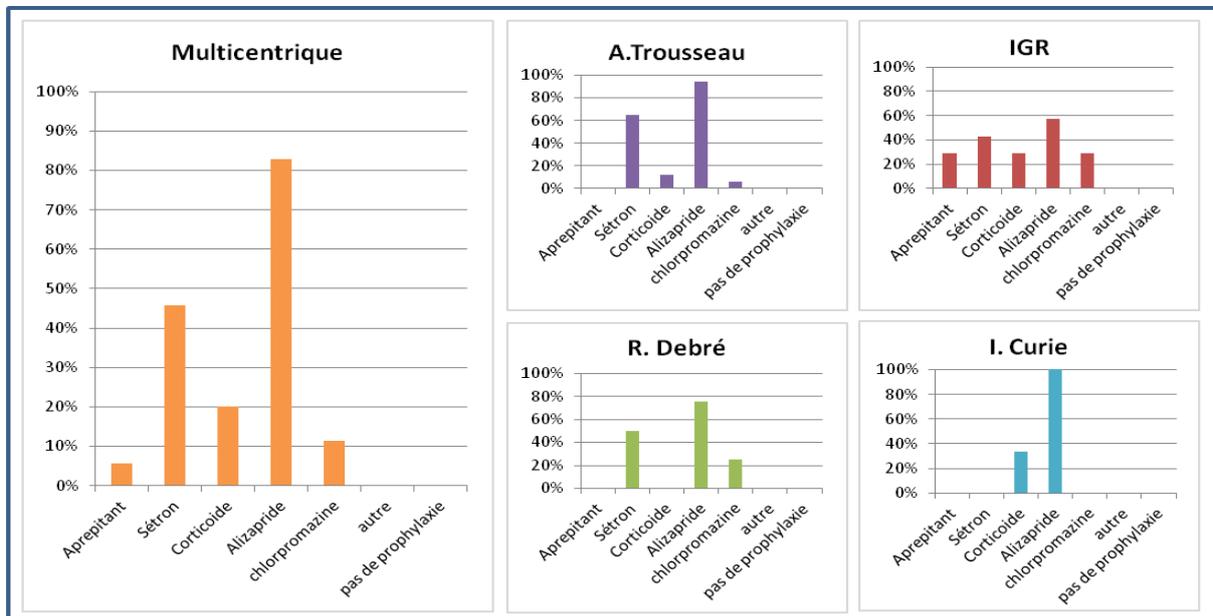


Figure 11 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie secondaire d'une chimiothérapie faiblement émétisante

Cas des chimiothérapies très faiblement émétisantes (figures 12 et 13) :

Chez les patients recevant une chimiothérapie très faiblement émétisante, près de 70 % des médecins s'accordent à ne pas prescrire de prophylaxie antiémétique systématique. 32 % des prescripteurs disent malgré tout être amenés à prescrire des sétrons dans ce cadre-là.

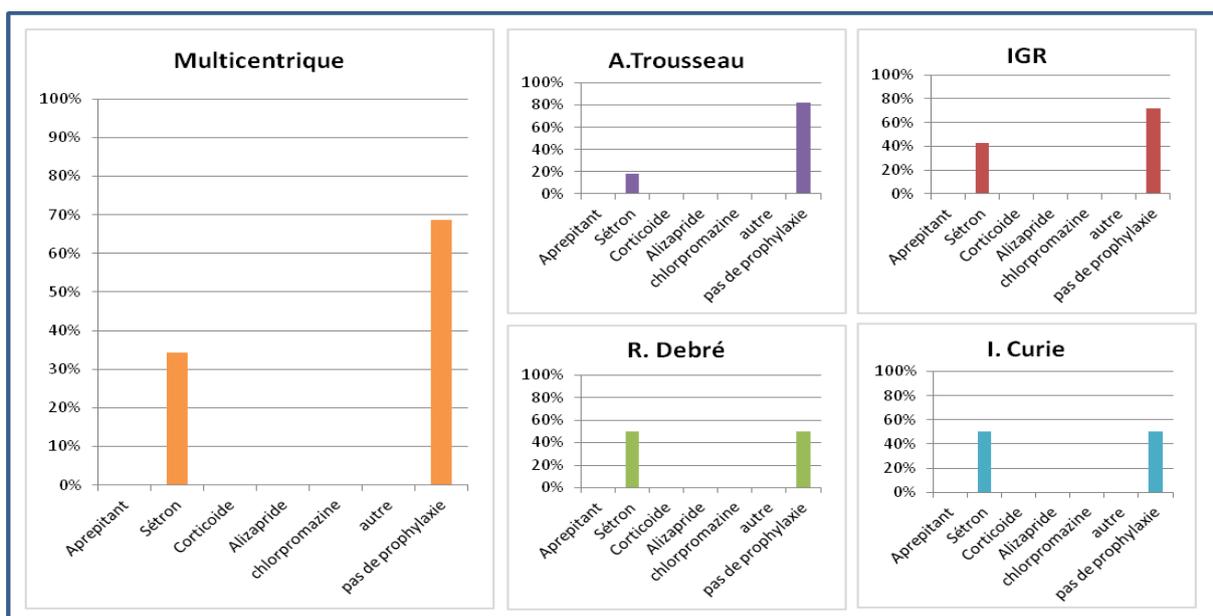


Figure 12 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie très faiblement émétisante

En prophylaxie secondaire, 75 % des médecins disent utiliser prioritairement des sétrons et 35 % de l'alizapride.

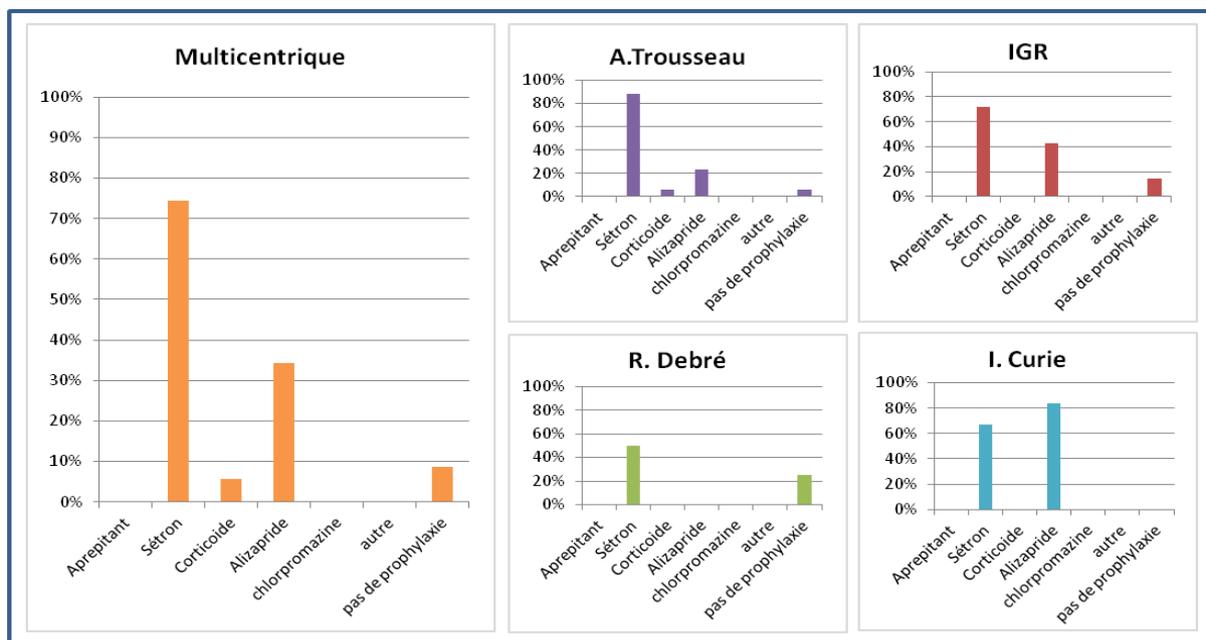


Figure 13 : Molécules antiémétiques prescrites en prophylaxie secondaire d'une chimiothérapie très faiblement émétisante

#### Cadre d'utilisation de l'aprépitant (figure 14)

70 % des médecins indiquent utiliser l'aprépitant uniquement dans le cadre de son AMM, soit chez les enfants de plus de 12 ans uniquement. Près de 50 % des prescripteurs disent l'utiliser en prévention primaire, avec une importante hétérogénéité de réponse entre les sites : ces 50 % intègrent tous les médecins provenant de l'IGR et 75 % de ceux provenant du CHU R. Debré mais seulement 35 % des médecins issus du CHU A. Trousseau et 18 % de ceux issus de l'Institut Curie. 75 % des médecins utilisent ce médicament en prophylaxie secondaire de NVCI, avec une répartition plus homogène des réponses entre les sites.

Enfin, trois médecins ont indiqué ne pas prescrire d'aprépitant pour les raisons suivantes :

- « Médicament non intégré dans les schémas antiémétiques informatisés »
- « Je ne connais pas bien ce médicament »
- « Patients trop jeunes (hors AMM) »
- « Risque d'interactions médicamenteuses »

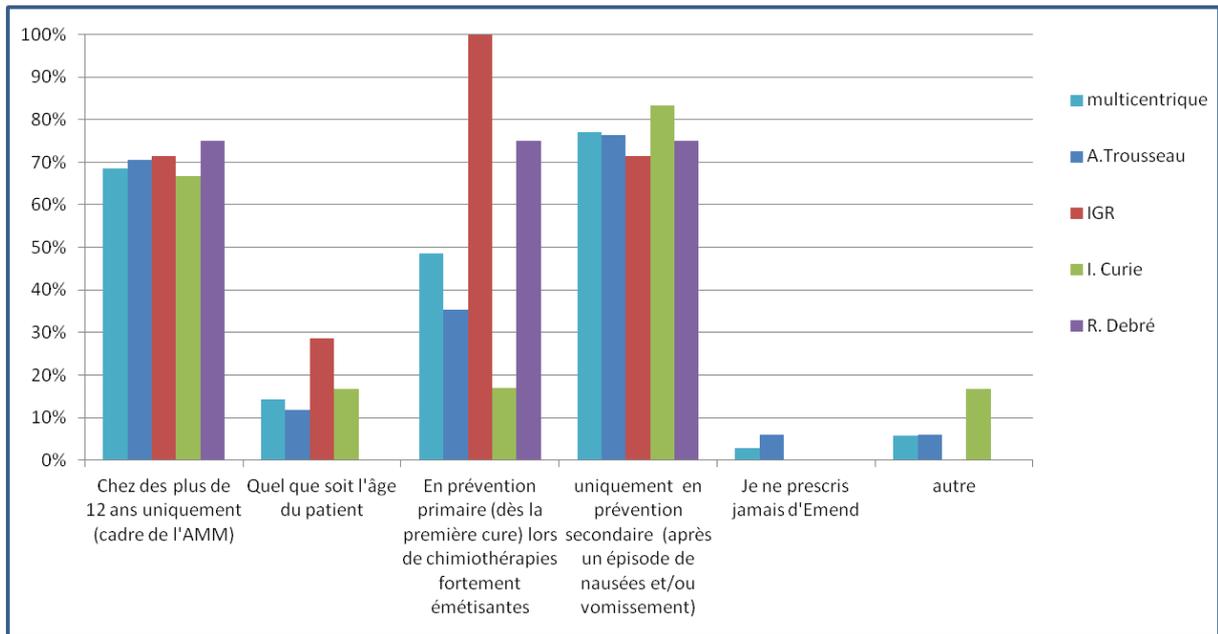


Figure 14 : Utilisation de l'aprépitant (Emend®) en Oncologie pédiatrie

### Cadre d'utilisation des corticoïdes (figure 15)

Concernant l'usage des corticoïdes à visée antiémétique, 32 % des prescripteurs indiquent être amenés à les utiliser en prophylaxie primaire des NVCI et 60 % en prophylaxie secondaire.

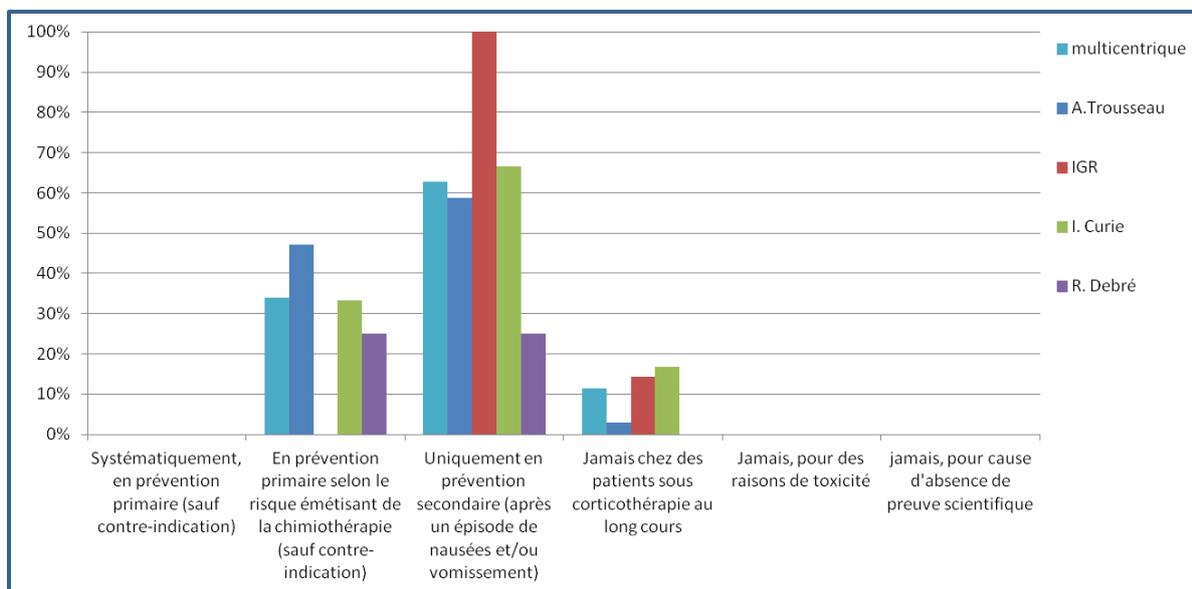


Figure 15 : Utilisation des corticoïdes à visée antiémétique en Oncologie pédiatrie

*Priorité de la prise en charge des NVCI (figure 16)*

Sur une échelle de priorité graduée de 1 (faible priorité) à 5 (forte priorité), 34/35 médecins attribuent un score supérieur ou égal à 4 à la gestion des NVCI, au sein de la prise en charge globale des patients en oncologie pédiatrique.

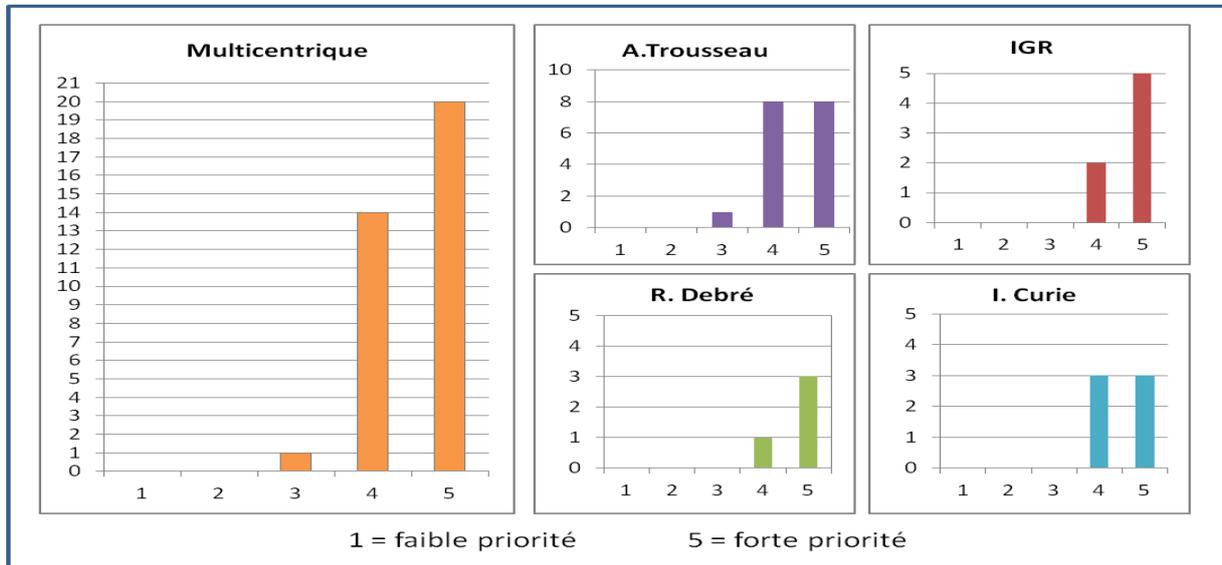


Figure 16 : Degré de priorité de la gestion des NVCI en Oncologie pédiatrie

*Qualité de la prise en charge des NVCI (figure 17)*

Concernant la qualité de la prise en charge des NVCI chez l'enfant dans leur service, 33/35 médecins lui attribuent un score compris entre 6/10 et 8/10 sur une échelle de qualité graduée de 1 (qualité insuffisante) à 10 (qualité optimale).

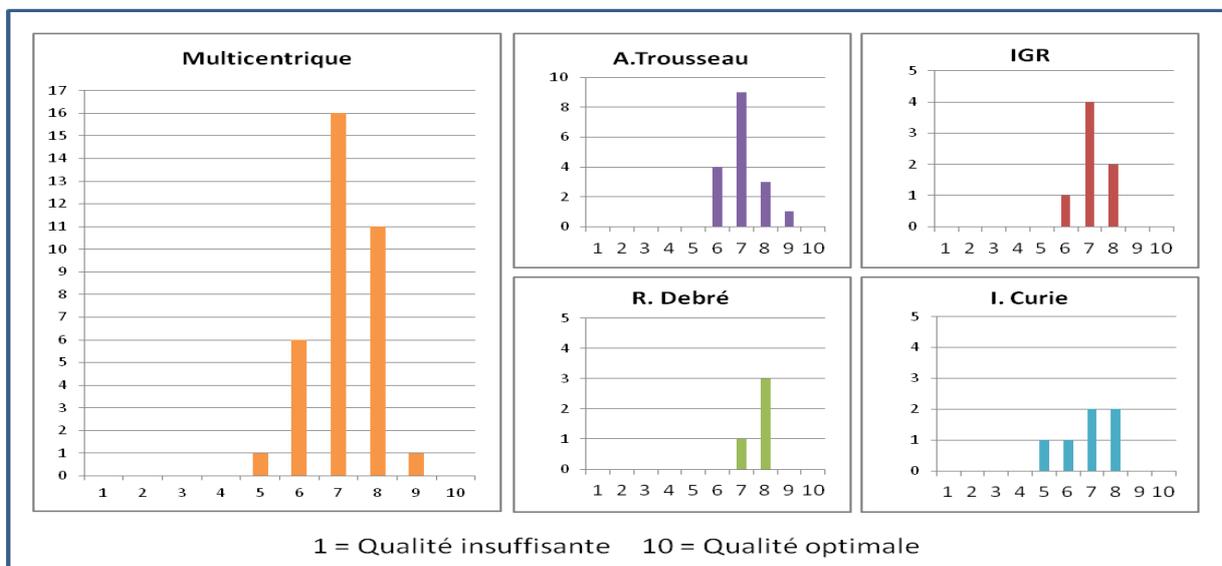


Figure 17 : Qualité de la prise en charge des NVCI en Oncologie pédiatrie

### Difficultés et leviers d'optimisation

Si l'on s'intéresse aux facteurs perçus par les médecins comme compliquant la prise en charge des NVCI, les principaux facteurs retenus sont la perception difficile de ce symptôme chez l'enfant (12/35) et le manque de visibilité (11/35) et de précision (9/35) des recommandations (figure 18).

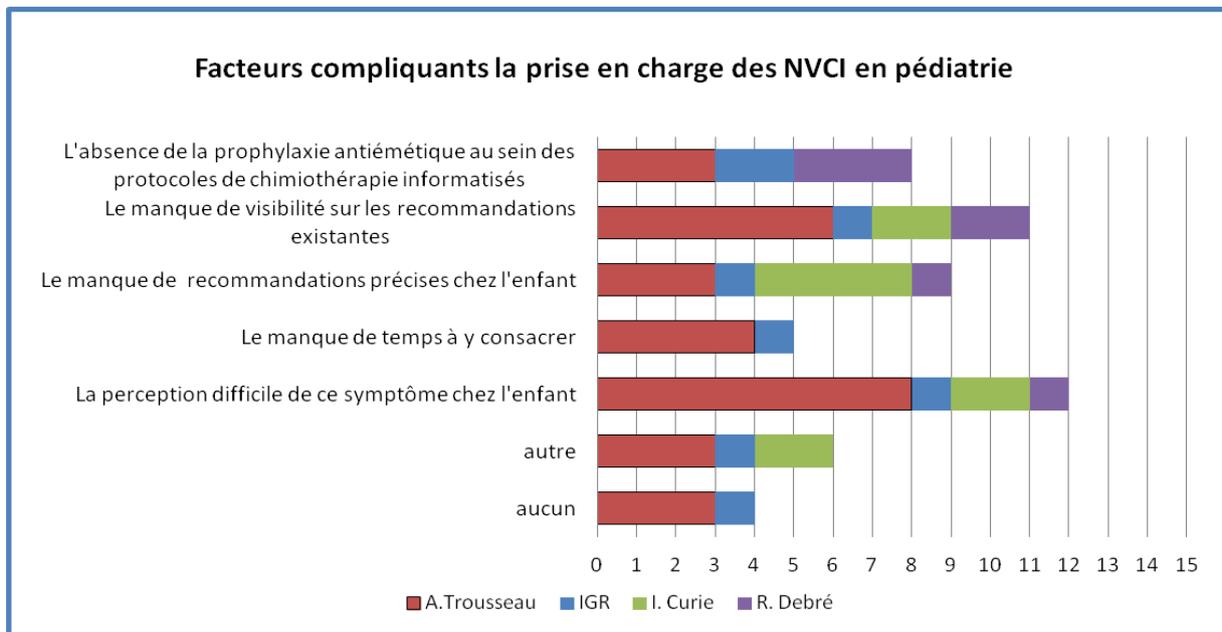


Figure 18 : Facteurs compliquant la prise en charge des NVCI en Oncologie pédiatrie

Enfin, 4 leviers potentiels d'optimisation de cette prise en charge ont été retenus par 20/35 médecins (figure 18) :

- L'amélioration de la visibilité des recommandations et de leurs évolutions
- L'amélioration de la perception des NVCI par l'utilisation d'une échelle visuelle analogique de mesure des NVCI, adaptée à l'enfant
- L'intégration des prophylaxie antiémétiques aux protocoles de chimiothérapies informatisés
- L'implication d'un pharmacien dans la prévention et la gestion des toxicités induites par les chimiothérapies

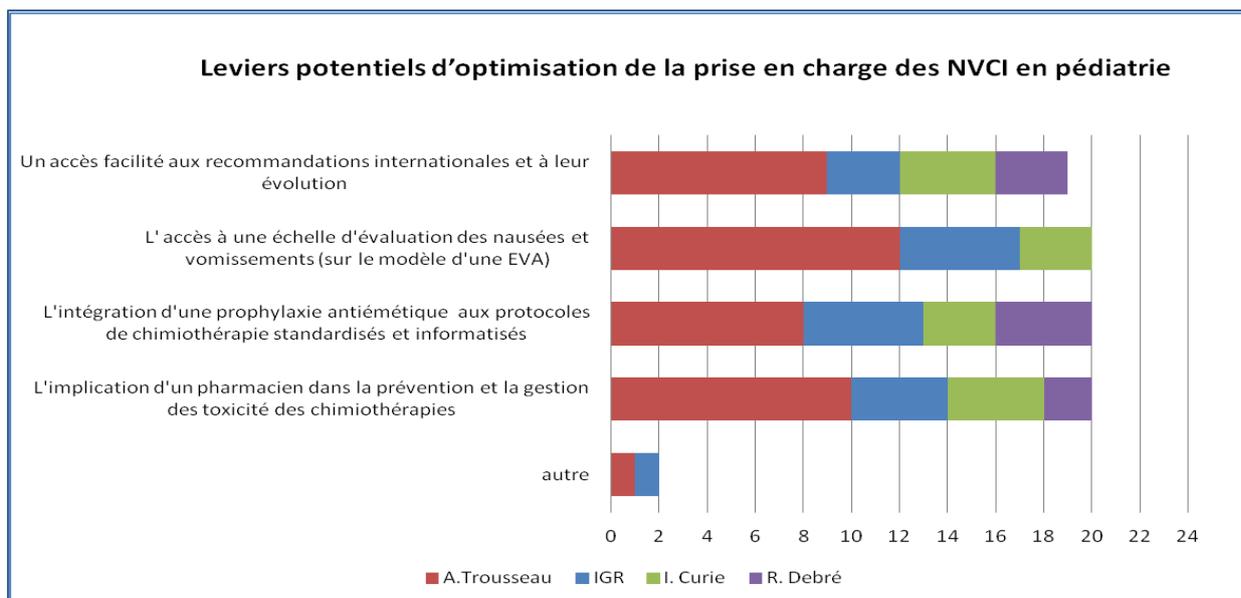


Figure 19 : Leviers potentiels d'optimisation de la prise en charge des NVCI en Oncologie pédiatrie

#### 4. Discussion de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité de la prise en charge des NVCI en oncologie pédiatrique.

Cette étude a montré que cette prise en charge n'était que partiellement efficace, notamment au sein du service d'Onco-hématologie pédiatrique de l'Hôpital A. Trousseau, où 83 % des 48 enfants interrogés avaient déjà fait l'expérience de nausées ou vomissements chimio-induits. Il est également apparu que les patients ayant reçu des chimiothérapies fortement émétisantes étaient plus exposés à ces symptômes ( $p = 0,02$ ) ; près de la moitié de ces enfants ayant fait l'expérience de vomissements de manière fréquente ou systématique. Enfin, bien que n'étant pas mentionnés dans l'enquête proposée aux patients, de nombreux parents décrivaient lors de l'interrogatoire des nausées et vomissements chez leur enfant après l'administration de chimiothérapies par voie intrathécale. Les recommandations locales ne mentionnent pas la chimiothérapie intrathécale comme étant une indication à une prophylaxie antiémétique, contrairement au Pediatric Oncology Group of Ontario qui considère la chimiothérapie intrathécale comme modérément émétisante et recommande en conséquence de lui associer une prophylaxie antiémétique primaire adaptée (23).

Ce travail présente malgré tout certaines limites. Bien que cette étude tende à montrer que la gestion des NVCI en pédiatrie n'est pas optimisée, les modalités d'interrogation

des patients ne permettent pas d'affirmer avec certitude que les nausées et vomissements décrits par les enfants étaient induits par la chimiothérapie. En effet, d'autres facteurs liés au cancer, à ses traitements ou à l'hospitalisation peuvent être source de nausées ou de vomissements. Toutefois, le caractère récurrent et la chronologie des symptômes décrits nous permettent d'en faire l'hypothèse.

Le caractère monocentrique de cette expérimentation est également une limite de ce travail qui ne permet pas de généraliser notre constat. Il serait ainsi intéressant de mener une enquête similaire au sein d'autres centres spécialisés en oncologie pédiatrique. Cependant, l'enquête multicentrique menée auprès des médecins exerçants dans les centres de référence en Oncologie pédiatrique d'Ile-de-France semble confirmer que les défauts et difficultés de prise en charge identifiés au sein de l'Hôpital A. Trousseau ne sont pas un cas isolé.

Afin de répondre au second objectif de cette étude qui était d'identifier les difficultés et leviers d'optimisation de la prise en charge des NVCi en Oncologie pédiatrie, une première hypothèse avait été formulée afin d'expliquer ce manque d'efficacité. Cette première hypothèse supposait un défaut de perception des nausées et vomissements de l'enfant par les soignants. L'utilisation de l'échelle BARF (43) chez 40 enfants recevant des chimiothérapies a mis en lumière des difficultés de perception des NVCi chez l'enfant. En effet, une sous-évaluation du ressenti des patients s'est révélée dans plus de 65 % des cas, quelle que soit la profession du soignant interrogé. Lors de l'enquête soumise aux médecins d'Ile de France exerçant en oncologie pédiatrique, 34 % des prescripteurs interrogés avaient d'ailleurs estimé que ces difficultés de perception des NVCi étaient un frein à l'optimisation de la prise en charge et 57 % des prescripteurs pensaient que l'introduction dans la pratique courante d'une échelle d'évaluation des NVCi telle que l'échelle BARF, au même titre qu'une échelle d'évaluation de la douleur, pourrait améliorer cette prise en charge.

Chez l'adulte, plusieurs études font état d'écarts entre le ressenti des patients et la perception des soignants (44–47). Le manque de signalement spontané des effets indésirables ressentis par les patients explique en partie ces écarts entre patients et soignants et complique la prise en charge de ces symptômes. Cette problématique est d'autant plus forte en pédiatrie et notamment chez les jeunes enfants n'étant en mesure de formuler explicitement une souffrance. Pour pallier à ces difficultés, une équipe

américaine a montré qu'il existait une corrélation entre le ressenti de l'enfant et la perception qu'en ont les parents (48). Cette étude concernait des patients âgés de 8 à 18 ans, et n'a par conséquent pas démontré cette corrélation chez les enfants de plus jeune âge, particulièrement concernés par ces difficultés de communication. Afin d'améliorer la perception des nausées et vomissements chez l'enfant, plusieurs études ont également été menées pour développer des échelles d'auto-évaluation de ces symptômes chez l'enfant (43,49,50). Ces échelles restent malgré tout rarement testées chez des enfants de moins de huit ans.

La seconde hypothèse formulée pour expliquer le manque d'efficacité de la prise en charge des NVCI chez l'enfant concernait la conformité des prescriptions d'antiémétiques aux recommandations du service. L'évaluation de cette conformité a montré que 22 % des prescriptions étaient non conformes aux référentiels du service, dont seulement 8 % montraient une sous-prophylaxie antiémétique. Ces 8 % relevaient de dysfonctionnements certains : ils concernent des prescriptions de chimiothérapies modérément ou fortement émétisantes n'ayant pas fait l'objet d'une prophylaxie antiémétique systématique. Ces dysfonctionnements ont également eu un retentissement clinique puisque 11 prescriptions sur les 13 concernées ont fait l'objet de l'introduction d'une prophylaxie antiémétique secondaire en cours de traitement.

Si l'on en reste à cette analyse de conformité des prescriptions vis-à-vis des recommandations locales, il apparaît que 89 % des prescriptions de chimiothérapies fortement ou modérément émétisantes sont conformes. Cependant nous avons pu constater que ces recommandations n'étaient plus à jour au regard des études et recommandations internationales publiées ces dernières années. Si l'on évalue la conformité des prescriptions antiémétiques au regard des recommandations internationales publiées par la MASCC et l'ESMO en 2009 et par l'ASCO en 2011, seulement 15 % (12/79) des prescriptions analysées sont alors conformes aux recommandations, qui préconisent une association d'ondansétron et de corticoïdes, en prophylaxie primaire d'une chimiothérapie fortement ou modérément émétisante (25,29).

Le manque de visibilité sur les recommandations antiémétiques existantes est l'un des principaux freins de prise en charge identifié par les médecins sondés lors de l'enquête menée au sein des quatre centres de référence en oncologie pédiatrique d'Ile de France. 54 % des médecins pensent également que faciliter leur accès aux recommandations internationales améliorerait la prise en charge des NVCI en Oncologie pédiatrie. Cette étude confirme donc que les prophylaxies antiémétiques prescrites ne sont pas toujours adaptées au pouvoir émétisant des chimiothérapies, mais que ces dysfonctionnements relèvent plus du caractère obsolète du référentiel local que du non respect de ce référentiel.

Afin de mesurer l'impact clinique de ces dysfonctionnements, il aurait été intéressant d'évaluer simultanément l'expérience de NVCI des enfants au regard de la prophylaxie antiémétique prescrite. Le caractère rétrospectif de notre étude n'a pas permis cette analyse. Une seconde limite de ce travail est qu'il ne permet pas d'objectiver si les modifications de la prophylaxie antiémétique appliquée en cours de cure de chimiothérapie, suite à une mauvaise tolérance digestive, était prise en compte lors de la prescription antiémétique de la cure suivante.

Enfin, cette étude a été complétée par une enquête multicentrique visant à recueillir l'avis et à objectiver les pratiques antiémétiques des médecins du service d'Onco-hématologie pédiatrique de l'hôpital A. Trousseau et plus largement de la communauté médicale exerçant dans les centres de référence en Oncologie pédiatrique d'Ile-de-France.

Concernant les pratiques antiémétiques, cette enquête fait état d'une importante hétérogénéité entre les centres de référence. Dans certaines situations, cette hétérogénéité est également retrouvée au sein d'un même centre. Ces différences interviennent dans un premier temps sur les référentiels antiémétiques utilisés par les médecins. Chaque centre possède ses propres recommandations qui constituent le principal référentiel auquel se réfèrent les médecins. Lorsque l'on s'intéresse aux molécules utilisées selon le pouvoir émétisant de la chimiothérapie, on retrouve d'importantes différences inter-centres et intra-centres. Ce manque d'homogénéité des pratiques est probablement une conséquence du manque de consensus sur la prise en charge des NVCI en pédiatrie, aussi bien sur le plan des recommandations nationales qu'internationales. Malgré tout, l'ensemble des médecins sondés s'accordent sur l'usage

des sétrons, qui restent les antiémétiques prioritairement utilisés, quel que soit le pouvoir émétisant de la chimiothérapie prescrite. Sur le plan de la littérature et des recommandations internationales, cette classe thérapeutique, et plus particulièrement l'ondansétron, est présenté comme le gold standard des antiémétiques accessibles en pédiatrie (22,23,25,26,29). En plus de son efficacité démontrée, l'ondansétron présentent l'avantage d'être indiqué chez l'enfant de plus de six mois et d'exister sous des formes galéniques adaptées à la population pédiatrique (51).

Concernant les connaissances des médecins sur la gestion des NVCI, cette enquête montre que plus d'un tiers des médecins font état de lacunes sur le sujet. Ces lacunes sont essentiellement exprimées par des internes de pédiatrie générale. La majorité de ces internes n'effectuant qu'un seul stage en service d'Onco-hématologie pédiatrique dans le cadre de leur internat, ce résultat pourrait être révélateur d'un manque de formation de ces internes concernant la gestion des toxicités digestives des chimiothérapies.

Enfin, cette enquête montre que les médecins accordent une forte priorité à la gestion des NVCI, au sein de la prise en charge globale du patient. Ils considèrent par ailleurs que la qualité de cette prise en charge au sein de leurs services est globalement modérée et perfectible. Ils identifient d'ailleurs plusieurs leviers potentiels d'optimisation de cette prise en charge, qui permettraient notamment d'améliorer la perception des symptômes chez l'enfant, d'homogénéiser et de standardiser les pratiques.

## 5. Conclusion de l'étude

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la prise en charge des NVCI en Oncologie pédiatrique et secondairement d'identifier les difficultés inhérentes à cette prise en charge. L'analyse des résultats tend à montrer que l'efficacité de cette prise en charge est modérée, et que les difficultés qui en émanent sont multifactorielles : symptômes difficiles à percevoir, recommandations peu précises, référentiels obsolètes et manque de formation sont autant de causes qui semblent complexifier ou désorganiser la gestion des NVCI chez l'enfant. Ce travail a également permis d'identifier différentes perspectives d'optimisation de la prise en charge.

## V. Discussion générale et perspectives

---

L'objectif principal de ce projet était de mettre en lumière un manque d'efficacité de la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits en Onco-hématologie pédiatrique. Secondairement, nous avons tenté d'en comprendre les causes, afin de proposer des solutions d'optimisation et ainsi améliorer l'efficacité de cette prise en charge.

Dans un premier temps, ce travail a en effet montré que la prise en charge de NVCI en pédiatrie n'était pas optimale. Si plus de 80 % des enfants ont déjà fait l'expérience de nausées ou de vomissements au décours de leur traitement par chimiothérapies injectables, la totalité des enfants ayant reçu des chimiothérapies fortement émétisantes ont souffert de ces symptômes, et pour plus de la moitié de façon systématique. Bien que ces chiffres ne reposent que sur le témoignage d'enfants interrogés dans le cadre d'une étude monocentrique, le sondage de la communauté médicale exerçant dans les centres de référence d'Ile-de-France a confirmé que l'efficacité modérée de cette prise en charge n'était pas un cas isolé. Il serait d'ailleurs intéressant d'interroger les enfants pris en charge dans les autres centres d'Oncologie pédiatrique afin d'objectiver leur expérience en termes de NVCI et de confirmer cette hypothèse.

Dans un second temps, ce projet a montré que l'origine de cette efficacité limitée était multifactorielle. Tout d'abord, il est apparu qu'il n'existait pas de recommandations précises et robustes pour la gestion des NVCI en Oncologie pédiatrie, faisant consensus au sein de la communauté médicale. Cette absence de consensus a pour conséquences un retard de mise à jour des référentiels régionaux et locaux, ainsi qu'une importante hétérogénéité des pratiques d'un centre d'oncologie pédiatrique à un autre, voire au sein d'un même service.

L'aprépitant, antagoniste des récepteurs de la substance P de type NK1, ainsi que les corticoïdes ont révolutionné la prise en charge des NVCI chez l'adulte. Bien que leur efficacité soit démontrée chez l'enfant, leur utilisation irrégulière en pédiatrie illustre le manque de visibilité des soignants sur les stratégies antiémétiques à mettre en œuvre en pédiatrie. En effet, alors qu'il est indiqué en prophylaxie primaire de NVCI chez l'enfant de plus de 12 ans recevant des chimiothérapies fortement et modérément émétisantes, l'aprépitant n'est que rarement identifié dans les référentiels pédiatriques comme un

antiémétique de premier choix. Il est par conséquent encore peu utilisé dans cette population. Suite à la publication en 2015 d'une étude robuste sur l'usage de l'aprépitant chez les enfants de 6 mois à 17 ans (52), ce médicament a d'ailleurs obtenu une extension de son AMM européenne, aux enfants de plus de 6 mois. Une suspension buvable a également été développée afin de répondre aux exigences galéniques de la population pédiatrique. Cette solution buvable n'étant à ce jour pas commercialisée en France, la seule disponibilité de ce médicament sous forme de comprimés non sécables et non écrasables est une seconde barrière à la généralisation de son utilisation en pédiatrie. Concernant l'usage des corticoïdes à visée antiémétique, leur efficacité a également été démontrée sur les symptômes digestifs rencontrés par les patients lors de traitements anticancéreux. En effet, médecins, patients et parents témoignent tous d'un regain d'appétit et de l'absence de nausées ou vomissements lors des temps de soin où les stratégies anticancéreuses intègrent des corticoïdes au long cours, par exemple dans les phases d'induction des protocoles de prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques. Les corticoïdes sont d'ailleurs conseillés en prophylaxie antiémétique primaire de NVCI dans les recommandations internationales (22,23,25,26,29) et régionales (32), lorsque le potentiel émétisant des chimiothérapies le justifie. Cette classe thérapeutique est en revanche très peu retrouvée dans les référentiels locaux des services d'Oncologie pédiatrique et donc très peu utilisée pour ses propriétés antiémétiques en pédiatrie. Les effets secondaires multiples des corticoïdes expliquent pour partie leur faible utilisation ; diabète cortico-induit, ostéonécrose, hypertension sont autant de symptômes rencontrés dans les services d'Oncologie pédiatrique et imputés aux corticoïdes. La dernière méta-analyse Cochrane sur la gestion des NVCI chez l'enfant ne se prononce d'ailleurs pas sur l'usage des corticoïdes, en raison d'une balance bénéfice-risque non établie (28). Enfin, l'apparition récente de thérapies anticancéreuses par immunothérapies a montré que la stimulation de l'immunité des patients pouvait jouer un rôle majeur dans la lutte contre certains cancers. Compte tenu des propriétés immunosuppressives des corticoïdes, cette hypothèse est un nouvel argument de prudence quant à leur utilisation comme antiémétique dans le cadre de la prise en charge de certains cancers.

Ce premier constat sur l'hétérogénéité des pratiques et le manque de consensus sur les recommandations intervient de façon concomitante avec la publication de nouveaux référentiels plus précis et robustes par la MASCC et l'ESMO (22). Ces nouvelles

recommandations vont probablement permettre de standardiser et d'améliorer la prise en charge des NVCI chez l'enfant. Néanmoins, de nombreux médecins font état d'un manque de visibilité sur les recommandations disponibles, notamment sur le plan international. En effet, lors de notre enquête, seulement deux médecins citaient les référentiels de la MASCC et de l'ASCO comme ressources pour la gestion des NVCI de l'enfant. Informer et sensibiliser les soignants à ces nouvelles stratégies antiémétiques paraît être le premier levier d'optimisation à mettre en œuvre, afin d'améliorer la gestion des NVCI chez l'enfant. Proposer une mise à jour des recommandations locales et régionales, notamment dans le service d'Onco-hématologie du CHU A. Trousseau et au sein du réseau régional RIFHOP améliorerait également la visibilité de la communauté médicale sur ces nouvelles recommandations.

Ce travail a également mis en lumière un manque de connaissances sur la gestion des NVCI au sein de la communauté médicale, et plus précisément dans la population d'internes de pédiatrie effectuant un stage en Oncologie pédiatrique. En effet, lors de leur prise de poste, ces internes n'ont généralement aucune expérience en Oncologie pédiatrique. La prise en charge d'un enfant en cancérologie est complexe et présente de nombreuses spécificités. La gestion des toxicités induites par les traitements du cancer fait partie de ces spécificités auxquelles sont confrontés ces médecins en formation. Détecter ces toxicités, connaître leur degré d'urgence ainsi que leurs modalités de prise en charge doit faire l'objet d'un apprentissage. Pour répondre à cette exigence, un parcours de formation est souvent proposé aux internes en début de stage. Intégrer ou renforcer les formations portant sur la prévention et la gestion des NVCI au sein de ces parcours pédagogiques existant fait partie des perspectives d'optimisation que nous avons identifiées.

Un troisième frein à la prise en charge efficace des NVCI concerne les difficultés de perception des nausées et vomissements de l'enfant. En effet, l'étude menée dans le cadre de ce projet a montré que chez les patients souffrant de nausées ou de vomissements, ces symptômes étaient sous-évalués par les soignants dans plus de 70 % des cas. Ces difficultés de perception sont également identifiées par la majorité des médecins comme compliquant la gestion des NVCI chez l'enfant. Des difficultés similaires interviennent dans la gestion et la prévention de la douleur chez l'enfant. En France, soulager la douleur est une obligation médicale. À ce titre, ce paramètre doit

faire l'objet d'une surveillance systématique, de la même façon que d'autres constantes cliniques telles que la tension ou la température. Pour pallier aux difficultés d'évaluation de la douleur chez l'enfant, de nombreux outils d'auto-évaluation et d'hétéro-évaluation de la douleur ont été développés et validés (53,54). Systématiser l'évaluation des nausées et vomissements chez l'enfant recevant des chimiothérapies, sur le modèle de la gestion de la douleur, permettrait d'améliorer la détection de ces symptômes et donc d'améliorer leur prise en charge. Plusieurs outils ont d'ailleurs déjà été développés pour évaluer les nausées et vomissement de l'enfant. L'échelle BARF, utilisée dans notre étude, est l'un de ces outils. L'une des perspectives d'amélioration de la prise en charge des NVCI de l'enfant serait d'introduire cet outil en pratique courante afin de faciliter la détection de ces symptômes et de systématiser leur évaluation par les soignants.

Enfin, la majorité des médecins sont convaincus que l'implication d'un pharmacien dans la gestion des toxicités des chimiothérapies, pourrait améliorer la prise en charge de ces toxicités. Ce constat ouvre la réflexion sur l'intégration de pharmaciens aux équipes de soins de support en oncologie.

## **VI. Conclusion**

---

Aujourd'hui, préserver la qualité de vie des patients est un enjeu majeur des prises en charge médicales, notamment en Cancérologie. La réorganisation des soins centrés sur le patient, ainsi que le développement des soins de support, tendent efficacement à garantir cette qualité de vie. Les toxicités des traitements du cancer sont une des principales causes d'altération de la qualité de vie des patients. Les nausées et vomissements induits par les traitements de chimiothérapie restent un des effets indésirables fréquents les plus redoutés des patients et doivent à ce titre faire l'objet d'une prise en charge de qualité. Chez l'enfant, la gestion de ces toxicités est compliquée par de multiples facteurs, qui compromettent son efficacité.

Ce mémoire a permis de mettre en évidence la qualité modérée de cette prise en charge en pédiatrie ainsi que les difficultés inhérentes à la gestion de ces symptômes qui altèrent l'efficacité de cette prise en charge. Afin de répondre à ces difficultés, plusieurs leviers d'optimisation ont été identifiés et vont pouvoir être mis en œuvre afin d'améliorer la prise en charge des NVCI chez l'enfant.

## VII. Bibliographie

---

1. Plan Cancer 2014 - 2019 - Enjeux. 2014 févr p. 8.
2. Durand J-P, Madelaine I, Scotté F. Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Bull Cancer (Paris). 1 oct 2009;96(10):951- 60.
3. Lévy-Soussan M. Traitements étiologiques/soins de support/soins palliatifs : quelle continuité ? Rev Prat. 2009;59(6):776- 7.
4. Les traitements - Professionnels de santé | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 20 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements>
5. Mieux comprendre - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 20 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.afsos.org/les-soins-de-support/mieux-vivre-cancer/>
6. Plan cancer 2014-2019 Objectif 7 section 3. 2014 févr p. 62.
7. Parcours de soins d'une personne ayant une maladie chronique en phase palliative. HAS; 2013.
8. Krakowski I, Boureau F, Bugat R, Chassignol L, Colombat P, Copel L, et al. [For a coordination of the supportive care for people affected by severe illnesses: proposition of organization in the public and private health care centres]. Bull Cancer (Paris). mai 2004;91(5):449- 56.
9. Plan cancer 2003-2007 - mesure 42. 2003 mars p. 29.
10. Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie [Internet]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>
11. Lindley CM, Hirsch JD, O'Neill CV, Transau MC, Gilbert CS, Osterhaus JT. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. oct 1992;1(5):331- 40.
12. Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community. Cancer. 1 juin 2003;97(11):2880- 6.
13. Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin M-D. The Prevalence and Prognostic Value of Low Muscle Mass in Cancer Patients: A Review of the Literature. The Oncologist. 13 juill 2016;21(11):1396- 409.
14. Roscoe JA, Morrow GR, Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory Nausea and Vomiting. Support Care Cancer. oct 2011;19(10):1533- 8.
15. Molassiotis A, Aapro M, Dicato M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N, et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. J Pain Symptom Manage. mai 2014;47(5):839- 848.e4.

16. Osoba D, Zee B, Pater J, Warr D, Latreille J, Kaizer L. Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer. Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1997;15(1):116- 23.
17. Martin M, Diaz-Rubio E. Emesis during past pregnancy: a new prognostic factor in chemotherapy-induced emesis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1990;1(2):152- 3.
18. Roscoe JA, Bushunow P, Morrow GR, Hickok JT, Kuebler PJ, Jacobs A, et al. 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*. 1 déc 2004;101(11):2701- 8.
19. Molassiotis A, Stamataki Z, Kontopantelis E. Development and preliminary validation of a risk prediction model for chemotherapy-related nausea and vomiting. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. oct 2013;21(10):2759- 67.
20. Gentet J-C. Nausées et vomissements chimio-induits chez l'enfant - DIU Oncologie pédiatrique. 2014.
21. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. févr 2005;13(2):80- 4.
22. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 1 sept 2016;27(suppl 5):v119- 33.
23. Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 1 juill 2013;60(7):1073- 82.
24. Dupuis LL, Sung L, Molassiotis A, Orsey AD, Tissing W, van de Wetering M. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. janv 2017;25(1):323- 31.
25. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2011;29(31):4189- 98.
26. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2016;34(4):381- 6.
27. Prise en charge des Nausées-Vomissements Chimio-Induits - AFSOS [Internet]. 2013 [cité 6 déc 2016]. Disponible sur: [http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Nausees\\_VCI\\_MAJ\\_2013\\_2\\_.pdf](http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf)
28. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD007786.

29. Jordan K, Roila F, Molassiotis A, Maranzano E, Clark-Snow RA, Feyer P, et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. mars 2011;19 Suppl 1:S37-42.
30. COG Guideline for the Prevention of Nausea and Vomiting due to Antineoplastic Medication in Pediatric Cancer Patients [Internet]. [cité 12 sept 2016]. Disponible sur: [https://www.childrensoncologygroup.org/downloads/COG\\_SC\\_CINV\\_Guideline\\_Document.pdf](https://www.childrensoncologygroup.org/downloads/COG_SC_CINV_Guideline_Document.pdf)
31. MASCC Antiemetic Guidelines [Internet]. [cité 9 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>
32. Anti-émétiques en Hôpital de jour et au domicile - Recommandations RIFHOP [Internet]. Disponible sur: [http://www.rifhop.net/images/stories/docs\\_pdf/fiches\\_rifhop/PHAR/PHAR3\\_antiemetiques.pdf](http://www.rifhop.net/images/stories/docs_pdf/fiches_rifhop/PHAR/PHAR3_antiemetiques.pdf)
33. Monographie de l'Emend 125 mg/ 80 mg [Internet]. Thériaque.org. [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=17205&info=INDIC>
34. Emend : EPAR - Summary for the public EMA/860471/2015 [Internet]. European Medical Agency (EMA); 2016 [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000527/WC500026532.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000527/WC500026532.pdf)
35. FDA. AMM américaine (NDA) de l'Emend suspension buvable [Internet]. 26 /03/2015 déc 26, 2015. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM483892.pdf>
36. Prescribing information for Emend [Internet]. Disponible sur: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/e/emend/emend\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend/emend_pi.pdf)
37. Kang HJ, Loftus S, Taylor A, DiCristina C, Green S, Zwaan CM. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. avr 2015;16(4):385- 94.
38. Les cancers en france en 2015 l'essentiel des faits et chiffres [Internet]. Institut National du Cancer (InCa); 2016 [cité 18 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2015-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>
39. Furlong W, Rae C, Feeny D, Gelber RD, Laverdiere C, Michon B, et al. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. oct 2012;59(4):717- 24.
40. Stam H, Grootenhuis MA, Brons PPT, Caron HN, Last BF. Health-related quality of life in children and emotional reactions of parents following completion of cancer treatment. Pediatr Blood Cancer. sept 2006;47(3):312- 9.
41. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, et al. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. mai 2014;23(4):1059- 68.

42. Momani TG, Mandrell BN, Gattuso JS, West NK, Taylor SL, Hinds PS. Children's perspective on health-related quality of life during active treatment for acute lymphoblastic leukemia: an advanced content analysis approach. *Cancer Nurs.* févr 2015;38(1):49- 58.
43. Baxter AL, Watcha MF, Baxter WV, Leong T, Wyatt MM. Development and Validation of a Pictorial Nausea Rating Scale for Children. *Pediatrics.* 1 juin 2011;127(6):e1542- 9.
44. Basch E. The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting. *N Engl J Med.* 11 mars 2010;362(10):865- 9.
45. Maio MD, Gallo C, Leighl NB, Piccirillo MC, Daniele G, Nuzzo F, et al. Symptomatic Toxicities Experienced During Anticancer Treatment: Agreement Between Patient and Physician Reporting in Three Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 10 mars 2015;33(8):910- 5.
46. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer.* 15 mai 2004;100(10):2261- 668.
47. Basch E, Bennett A, Pietanza MC. Use of patient-reported outcomes to improve the predictive accuracy of clinician-reported adverse events. *J Natl Cancer Inst.* 21 déc 2011;103(24):1808- 10.
48. Lo L-H, Hayman LL. Parents associated with children in measuring acute and delayed nausea and vomiting\*. *Nurs Health Sci.* 1 sept 1999;1(3):155- 61.
49. Dupuis LL, Taddio A, Kerr EN, Kelly A, MacKeigan L. Development and Validation of the Pediatric Nausea Assessment Tool for Use in Children Receiving Antineoplastic Agents. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 sept 2006;26(9):1221- 31.
50. Collins JJ, Devine TD, Dick GS, Johnson EA, Kilham HA, Pinkerton CR, et al. The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the Memorial Symptom Assessment Scale in children aged 7-12. *J Pain Symptom Manage.* janv 2002;23(1):10- 6.
51. Avis de la Commission de Transparence - Zophren [Internet]. HAS; 2013 mars. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12090\\_ZOPHREN\\_RI\\_Avis1\\_CT12090.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12090_ZOPHREN_RI_Avis1_CT12090.pdf)
52. Batra A, Bakhshi S. Aprepitant for paediatric chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Lancet Oncol.* juin 2015;16(6):e259- 60.
53. Delorme T, Wood C, Bataillard A, Pichard E, Dauchy S, Orbach D, et al. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour) -- Rapport abrégé. *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2004;91(5):419- 30.
54. Association pour le traitement de la douleur de l'enfant – ATDE Pédiadol. La douleur de l'enfant : stratégies soignantes de prévention et de prise en charge [Internet]. Centre National de Ressources de lutte contre la Douleur (CNRD); 2006 [cité 18 janv 2017]. Disponible sur: [https://www.pediadol.org/IMG/pdf/LIVRET\\_INF.pdf](https://www.pediadol.org/IMG/pdf/LIVRET_INF.pdf)

## VIII. Annexes

### Annexe 1 : Enquête sur l'expérience des NCVI en Onco-hématologie pédiatrique

#### **Enquête sur la fréquence des nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) chez les enfants suivis en Oncohématologie pédiatrique**

##### Construction de l'enquête :

**Objectif :** Evaluer l'exposition aux NVCI des enfants : fréquence, sévérité, type de NVCI

**Population cible :** Patients suivis en Oncohématologie pédiatrique à Trousseau et recevant ou ayant reçu des chimiothérapies injectables dans le cadre de sa prise en charge.

**Echantillon audité :** Enfant faisant l'objet d'une hospitalisation (complète ou HDJ)

**Mode de recueil :** questions à choix multiples posées par l'interne en pharmacie dans le cadre d'un entretien directif proposé aux parents ou directement au patient

##### Informations signalétiques :

Sexe :  ♀  ♂

Âge :

Protocole de chimiothérapie reçu : \_\_\_\_\_

ATCD mal des transports :  Oui  Non  Ne sait pas

Anxiété :  Oui  Non  Ne sait pas

ATCD NVCI lors de la première chimiothérapie :  Oui  Non  Ne sait pas

**Question 1 :** Durant ses cures de chimiothérapie, l'enfant a-t-il été sujet à des nausées et ou des vomissements ?

Oui  Non  Ne sait pas

**Question 2 :** Comment décrieriez-vous ces sensations?

- Perte d'appétit :  Jamais  Ponctuellement  Fréquemment  Systématiquement
- Nausées :  Jamais  Ponctuellement  Fréquemment  Systématiquement
- Haut le cœur (sensation de vomissement imminent)  Jamais  Ponctuellement  Fréquemment  Systématiquement
- Vomissements :  Jamais  Ponctuellement  Fréquemment  Systématiquement

**Question 3 :** A quels moments surviennent ces évènements ?

- La veille de la chimiothérapie
- Pendant la chimiothérapie
- Le jour de la chimiothérapie
- Les jours suivants la chimiothérapie

Annexe 2 : Enquête « google form » soumise aux médecins des quatre centres de référence en Oncologie pédiatrique d’Ile-de-France

## Enquête sur les pratiques médicales de prise en charge médicamenteuse des nausées et vomissements chimio induits (NVCI) en pédiatrie

Contrairement à l'oncologie adulte, la littérature scientifique concernant la gestion des NVCI chez les enfants est peu fournie. En conséquence, les recommandations des différentes sociétés savantes sur le sujet restent imprécises. L'objectif de cette enquête est de comparer les pratiques médicales des différents centres de références en Oncologie pédiatrique d'Ile de France, en terme de gestion des NVCI. Elle s'inscrit dans le cadre d'une thèse d'exercice de pharmacie hospitalière faisant l'état des lieux des pratiques de prévention et de gestion des NVCI en pédiatrie.

\*Obligatoire

**1. Où exercez-vous ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Hôpital Armand Trousseau
- Hôpital Robert Debré
- Institut Gustave Roussy
- Institut Curie
- Autre :

**2. Quel est votre statut actuel ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Interne en médecine
- Chef de clinique / Praticien attaché
- Praticien hospitalier
- Autre : \_\_\_\_\_

**3. Depuis combien de temps exercez-vous en oncologie pédiatrique ? \***

*Une seule réponse possible.*

- Moins d'un an
- Entre 1 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- plus de 10 ans

**4. Comment évalueriez-vous votre connaissance concernant le pouvoir émétisant des chimiothérapies ? \***

*Une seule réponse possible.*

	0	1	2	3	4	5	
faible connaissance	<input type="radio"/>	Excellente connaissance					

**5. Quelle priorité accordez-vous à la prévention et la gestion des nausées et vomissements chimio-induits au sein de la prise en charge globale du cancer de l'enfant ? \***

*Une seule réponse possible.*

1	2	3	4	5		
faible priorité	<input type="radio"/>	Forte priorité				

## A propos des antiémétiques

**6. Vous arrive-t'il de prescrire de l'Emend (Aprépitant) ? \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- Chez des plus de 12 ans uniquement (cadre de l'AMM)
- Quel que soit l'âge du patient
- En prévention primaire (dès la première cure) lors de chimiothérapies fortement émetisantes
- Uniquement en prévention secondaire (après un épisode de nausées et/ou vomissement)
- Je ne prescris jamais d'Emend
- Autre : \_\_\_\_\_

**7. Si vous ne prescrivez jamais d'Emend, pourquoi ?**

*Plusieurs réponses possibles.*

- Je ne connais pas bien ce médicament
- Patient trop jeunes (hors AMM)
- Chimiothérapies peu émetisantes ne justifiant pas son utilisation
- Expériences de toxicité / effets indésirables
- Risque d'interactions médicamenteuses
- Médicament non intégré dans les schémas antiémétiques informatisés
- Médicament non disponible au sein de l'établissement
- Autre : \_\_\_\_\_

**8. Vous arrive t'il de prescrire une corticothérapie antiémétique ? \***

*Plusieurs réponses possibles.*

- Systématiquement, en prévention primaire (sauf contre-indication)
- En prévention primaire selon le risque émetisant de la chimiothérapie (sauf contre-indication)
- Uniquement en prévention secondaire (après un épisode de nausées et/ou vomissement)
- Jamais chez des patients sous corticothérapie au long cours
- Jamais, pour cause d'absence de preuve scientifique
- Jamais, pour des raisons de toxicité
- Autre : \_\_\_\_\_

## Recommandations antiémétiques

9. Sur quels recommandations basez-vous les stratégies antiémétiques associées à la chimiothérapie que vous prescrivez ? \*

Plusieurs réponses possibles.

- Référentiel du service
- Référentiel Rihop
- Recommandations POGO (Pediatric Oncology Group of Ontario)
- Recommandations MASCC/ESMO
- Recommandations ASCO
- Recommandations NCCN
- Sur votre expérience personnelle
- Autre : \_\_\_\_\_

### Risque émétique et prophylaxie médicamenteuse

La MASCC et l'ESMO définissent 4 niveaux de risque émétique des chimiothérapies, en fonction de la fréquence de vomissements en cas d'administration sans prophylaxie anti-émétique :

Niveau de risque :	Hautement émétique	Modérément émétique	Faiblement émétique	Très faiblement émétique
Fréquence de vomissements sans prophylaxie :	90 %	30-90%	10-30%	< 10%

### Cas d'une chimiothérapie hautement émétisante :

10. Quelles molécules prescrivez-vous généralement en prévention primaire ? (Prescription systématique dès la première cure) \*

Plusieurs réponses possibles.

- Aprepitant (Emend®)
- Ondansetron (Zophren®) ou autre setron
- Corticoïde
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Alizapride (PLitican®)
- Je ne prescris pas d'antiémétiques en prévention primaire dans ce cadre là
- Autre :

**11. Quelles molécules prescrivez-vous généralement en prévention secondaire ? (Prescription conditionnelle ou faisant suite à un épisode de nausées et/ou vomissement) \****Plusieurs réponses possibles.*

- Aprepitant (Emend®)
- Ondansetron (Zophren®) ou autre setron
- Corticoïde
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Alizapride (PLitican®)
- autres molécules
- Je ne prescris pas d'antiémétiques en prévention secondaire dans ce cadre là
- Autre : \_\_\_\_\_

**Cas d'une chimiothérapie modérément émétisante :****12. Quelles molécules prescrivez-vous généralement en prévention primaire ? (Prescription systématique dès la première cure) \****Plusieurs réponses possibles.*

- Aprepitant (Emend®)
- Ondansetron (Zophren®) ou autre setron
- Corticoïde
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Alizapride (PLitican®)
- autres molécules
- Je ne prescris pas d'antiémétiques en prévention primaire dans ce cadre là
- Autre : \_\_\_\_\_

**13. Quelles molécules prescrivez-vous généralement en prévention secondaire ? (Prescription conditionnelle ou faisant suite à un épisode de nausées et/ou vomissement) \****Plusieurs réponses possibles.*

- Aprepitant (Emend®)
- Ondansetron (Zophren®) ou autre setron
- Corticoïde
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Alizapride (PLitican®)
- autres molécules
- Je ne prescris pas d'antiémétiques en prévention secondaire dans ce cadre là
- Autre : \_\_\_\_\_

**Cas d'une chimiothérapie faiblement émétisante :**

14. Quelles molécules prescrivez-vous généralement en prévention primaire ? (Prescription systématique dès la première cure) \*

Plusieurs réponses possibles.

- Aprepitant (Emend®)
- Ondansetron (Zophren®) ou autre setron
- Corticoïde
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Alizapride (PLitican®)
- autres molécules
- Je ne prescris pas d'antiémétiques en prévention primaire dans ce cadre là
- Autre : \_\_\_\_\_

15. Quelles molécules prescrivez-vous généralement en prévention secondaire ? (Prescription conditionnelle ou faisant suite à un épisode de nausées et/ou vomissement) \*

Plusieurs réponses possibles.

- Aprepitant (Emend®)
- Ondansetron (Zophren®) ou autre setron
- Corticoïde
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Alizapride (PLitican®)
- autres molécules
- Je ne prescris pas d'antiémétiques en prévention secondaire dans ce cadre là
- Autre : \_\_\_\_\_

**Dans le cadre d'une chimiothérapie très faiblement émétisante**

:

---

16. Quelles molécules prescrivez-vous généralement en prévention primaire ? (Prescription systématique dès la première cure) \*

Plusieurs réponses possibles.

- Aprepitant (Emend®)
- Ondansetron (Zophren®) ou autre setron
- Corticoïde
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Alizapride (PLitican®)
- autres molécules
- Je ne prescris pas d'antiémétiques en prévention primaire dans ce cadre là
- Autre :

**17. Quelles molécules prescrivez-vous généralement en prévention secondaire ? (Prescription conditionnelle ou faisant suite à un épisode de nausées et/ou vomissement) \***

Plusieurs réponses possibles.

- Aprepitant (Emend®)
- Ondansetron (Zophren®) ou autre setron
- Corticoïde
- Chlorpromazine (Largactil®)
- Alizapride (PLitican®)
- autres molécules
- Je ne prescris pas d'antiémétiques en prévention secondaire dans ce cadre là
- Autre : \_\_\_\_\_

## Qualité de prise en charge des NVCI

**18. Comment évalueriez-vous la prévention et gestion des NVCI chez vos patients ? \***

Une seule réponse possible.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Insuffisante	<input type="radio"/>	Optimale									

**19. Quels facteurs compliquent selon vous l'optimisation de cette stratégie antiémétique ? \***

Plusieurs réponses possibles.

- La perception difficile de ce symptôme chez l'enfant
- Le manque de temps à y consacrer
- Le manque de recommandations précises chez l'enfant
- Le manque de visibilité sur les recommandations existantes
- L'absence de la prophylaxie antiémétique au sein des protocoles de chimiothérapie informatisés
- Aucun
- Autre : \_\_\_\_\_

**20. A l'inverse, quels facteurs permettraient d'optimiser cette stratégie \***

Plusieurs réponses possibles.

- L'intégration d'une prophylaxie antiémétique aux protocoles de chimiothérapie standardisés et informatisés
- L'accès à une échelle d'évaluation des nausées et vomissements (sur le modèle d'une EVA)
- Un accès facilité aux recommandations internationales et à leur évolution
- L'implication d'un pharmacien dans la prévention et la gestion des toxicité des chimiothérapies
- aucun
- Autre : \_\_\_\_\_

Annexe 3 : Fiche de recueil pour l'évaluation des écarts de perceptions patients/  
soignants

## Evaluation de la perception des NVCi Patient – soignant

Nom :

Prénom :

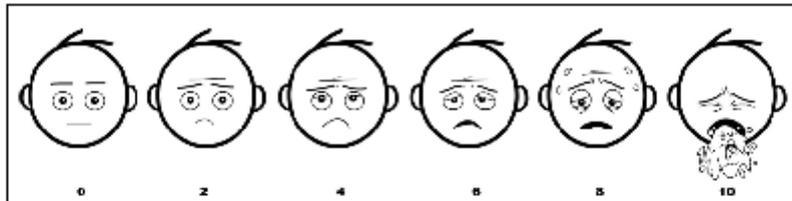
âge :

Protocole en cours :

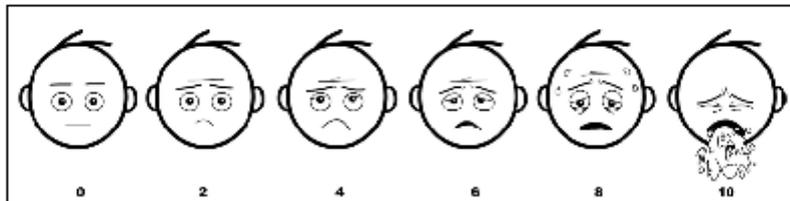
Jour de cure :

- Evaluation soumise tous les jours de chimiothérapie et jusqu'à 48h après la dernière administration
- Evaluation vers 17 h
- Evaluation proposée aux enfants hospitalisés dans le service d'oncohématologie sauf secteur protégé

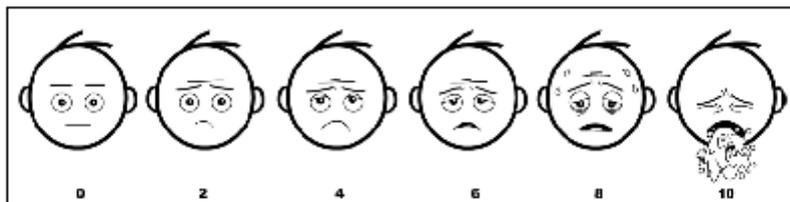
Perception Patient / Parent :



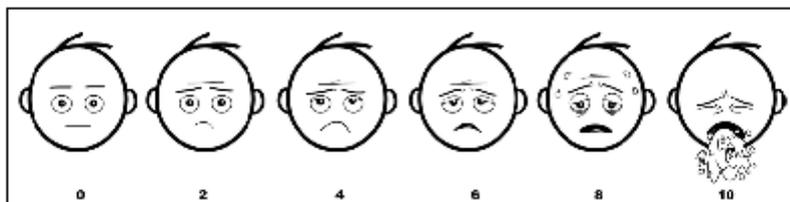
Perception médecin :



Perception infirmière :



Perception aide-soignante :







# **ÉTAT DES LIEUX SUR LA PRÉVENTION ET LA GESTION DES NAUSÉES ET VOMISSEMENTS CHIMIO-INDUITS EN ONCO-HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE : POUR UNE OPTIMISATION DES PRISES EN CHARGE**

## **RÉSUMÉ :**

Préserver la qualité de vie des patients atteints de cancer est aujourd'hui un enjeu majeur de la prise en charge. Depuis une dizaine d'années, les soins de support s'organisent autour des patients afin de prévenir et de gérer les souffrances induites par le cancer et ses traitements. Au même titre que la douleur et la fatigue, les nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) sont une toxicité fréquente et redoutée des patients. En pédiatrie leur prise en charge est compliquée par de nombreux facteurs et semble parfois considérée comme moins prioritaire que chez l'adulte.

L'objectif de ce mémoire était de faire un état des lieux de l'efficacité de la prise en charge de cette toxicité en pédiatrie, d'en comprendre les difficultés et d'identifier des leviers potentiels d'optimisation.

Ce travail a confirmé que l'efficacité de la prise en charge de ce symptôme chez l'enfant était modérée. Plusieurs difficultés ont été identifiées concernant les recommandations de prise en charge, la formation des soignants et la perception des NVCI chez l'enfant. Afin de contourner ces difficultés et d'améliorer la gestion des NVCI chez l'enfant, des solutions d'optimisation vont être proposées.

**MOTS CLES : Onco-hématologie – Pédiatrie – Soins de Support – Nausées et vomissement chimio-induits**

**LABORATOIRE DE RATTACHEMENT :**

**DATE : 23 février 2017**

Département de Pharmacie Clinique  
Faculté de Pharmacie  
5, rue Jean-Baptiste Clément  
92296 CHATENAY-MALABRY CEDEX