

ANNÉE 2019

N° 51

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Matthieu Pasco

Présentée et soutenue publiquement le 08 Novembre 2019

*Interêt du Rolapitant dans la prise en charge des nausées / vomissements
chimio-induits en hématologie.*

Président : Mme Christine Bobin-Dubigeon MCU Université de Nantes, PH ICO

**Membres du jury : Mme Marie-Christine Béné PU-PH Service d'Hématologie
biologique, CHRU de Nantes, Mr Patrick Thomaré Pharmacien PH MAST, CHRU de
Nantes, Mr Thomas Gastinne Médecin PH Service d'Hématologie clinique, CHRU de
Nantes**

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements à mon directeur de thèse le Docteur Patrick Thomaré pour son aide et suivi dans la préparation de ce manuscrit, ainsi qu'aux membres du jury présents pour leur disponibilité et l'évaluation de ce travail.

Table des matières

Introduction.....	4
Survenue des nausées / vomissements au cours d'une chimiothérapie.....	7
Les voies de signalisation de la phase aiguë et de la phase retardée.....	7
Les nausées / vomissements de « découverte », d'anticipation et de la classe réfractaire.....	9
Les facteurs de risque individuels.....	11
Les chimiothérapies hautement et modérément émétisantes.....	11
Intérêt pharmacologique et clinique du rolapitant, un antagoniste au récepteur NK1.....	16
La classe des antagonistes au récepteur NK1.....	16
<i>Les propriétés pharmacodynamiques du rolapitant.....</i>	<i>16</i>
<i>Les propriétés pharmacocinétiques du rolapitant.....</i>	<i>18</i>
<i>Les interactions médicamenteuses.....</i>	<i>20</i>
Efficacité clinique des molécules antagonistes au récepteur NK1.....	21
<i>Un intérêt remarqué pour la phase retardée des NVIC.....</i>	<i>22</i>
<i>Une utilisation réduite pour les autres classes de NVIC.....</i>	<i>24</i>
<i>Les recommandations actuelles pour la prise en charge des nausées / vomissements retardés.....</i>	<i>25</i>
Sécurité et tolérance, perspectives d'utilisation en hématologie.....	30
La cardiotoxicité chimio-induite.....	30
Les effets indésirables rapportés dans les essais Rolapitant.....	31
Les protocoles envisagés en hématologie.....	32
Discussion.....	36
Conclusion.....	40
Références.....	41
Annexes.....	46
Annexe 1 : Classification des NVIC d'après le CTCEA v5.0.....	46
Annexe 2 : Métabolite actif majeur du rolapitant, le M19 ou rolapitant C4-pyrrolidine-hydroxylé.....	47
Annexe 3 : LNH : principaux protocoles de chimiothérapie utilisés en 1ère ligne.....	48
Annexe 4 : LNH : protocole de consolidation (intensification).....	49
Annexe 5 : LNH : principaux protocoles de chimiothérapie utilisés en 2ème ligne.....	50
Liste des abréviations.....	51

Introduction

Les nausées / vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC) sont des effets secondaires fréquents et banaux mais potentiellement graves (EIG grades III et IV CTCEA (1)) car ils peuvent d'une part :

- altérer très significativement la qualité de vie des patients et sont souvent redoutés à ce titre et d'autre part :

- conduire à une perte d'adhérence des patients aux traitements notamment dans un contexte ambulatoire de traitements *per os*. En conséquence les NVIC constituent une véritable perte de chances des patients en situation adjuvante en cancérologie solide ou dans le traitement de certaines hémopathies malignes souvent très chimio-sensibles et donc curables telles que les lymphomes (2).

Le développement de nouveaux agents antiémétiques pour diminuer spécifiquement l'incidence de ces effets indésirables, a radicalement changé le mode de prise en charge des patients par chimiothérapie ainsi que leur perception des traitements (3). En effet, la prolongation des séjours à l'hôpital après une chimiothérapie était une pratique courante pendant les années 1970-80 avec une incidence globale des NVIC de 83% conduisant à maintenir l'hospitalisation des patients (4). Deux décennies plus tard, l'introduction de nouveaux agents antiémétiques sur le marché a vu réduire cette incidence jusqu'à 35% suivant la classe de chimiothérapie étudiée, favorisant le retour à domicile après la cure, et surtout la prolongation du traitement et donc son efficacité thérapeutique (5).

Toutefois, les NVIC continuent d'avoir un impact négatif significatif sur le bon déroulement de la prise en charge thérapeutique de certains patients sous chimiothérapie, et de meilleures connaissances pharmacologiques des mécanismes en jeu est nécessaire afin d'en optimiser la prise en charge thérapeutique, de minorer l'iatrogénie liée ces traitements lourds, et de garantir un meilleur contrôle clinique de la maladie. Il convient de rappeler ici qu'il existe d'autres facteurs à prendre en considération comme les facteurs de risques propres à chaque patient et ce dès le début du traitement.

Les aspects physiopathologiques des NVIC constituent un aspect déterminant pour une prise en charge pharmacologique adaptée à chaque patient sous chimiothérapie. Les mécanismes sous-jacents sont encore imparfaitement connus, mais ils font intervenir de façon certaine des

neurotransmetteurs comme la sérotonine (5-HT) qui se comporte comme un agent autacoïde, et la substance P (6). Les informations validées à ce jour permettent d'attribuer à chacun de ces neurotransmetteurs un rôle prépondérant à différents niveaux de la transmission du signal émétogène (7), activant plusieurs voies de signalisation au niveau central et périphérique (6,7). Ainsi, les schémas thérapeutiques antiémétiques à visée prophylactique classiquement prescrits en onco-hématologie en cas de chimiothérapies moyennement à hautement émétisantes, comprennent *a minima* l'association d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ et un antagoniste des récepteurs à la substance P (ou NK1) (8). Le recours à des associations comportant des corticoïdes qui est la règle en oncologie solide est difficilement extrapolable en hématologie du fait d'une très large utilisation de ces médicaments faisant partie intégrante des protocoles de chimiothérapies.

Le rolapitant (VarubiTM; Varuby®) est un nouveau représentant de la famille des antagonistes aux récepteurs NK₁. Son effet pharmacologique repose sur une action fonctionnelle antagoniste qui permet de bloquer la transmission du signal d'émésis au niveau des récepteurs NK₁, et en particulier au niveau du système nerveux central. C'est un médicament qui se distingue au sein de sa famille d'une part, du fait d'une sélectivité élevée pour le récepteur NK₁ lorsqu'il est administré par voie orale, et d'autre part, par une demi-vie augmentée et un profil de sécurité d'utilisation très favorable (9,10). Plusieurs études ont déjà rapporté l'intérêt du rolapitant dans la prise en charge de NVIC, et en particulier pour les effets qui surviennent au cours de la phase retardée après la cure (8). L'administration du rolapitant se fait en dose unique avant le début de la chimiothérapie et les effets bénéfiques observés seraient en partie dus à sa longue demi-vie d'élimination.

Les études cliniques rapportées sur l'efficacité du rolapitant ont été conduites en oncologie solide chez des patients qui présentaient le plus souvent un cancer du poumon (11) ou un cancer du sein (11). A notre connaissance, très peu d'informations permettent d'évaluer le rapport bénéfice / risque du rolapitant en hématologie. Ces hémopathies regroupent principalement le lymphome de Hodgkin, le lymphome malin non-hodgkinien, les leucémies, essentiellement les leucémies aiguës myéloblastique ou lymphoblastique, les leucémies lymphoïde ou myéloïde chronique, les syndromes myélodysplasiques et enfin le myélome multiple. Ce sont des maladies rares représentant 8% de tous les cancers adultes (12). Ces cancers peuvent toucher les enfants, les jeunes adultes et les personnes âgées, et leur incidence augmente avec l'âge. Le taux de survie à 5 ans varie de 47% à 95% selon la pathologie, son stade d'évolution et les critères cytogénétiques, ce qui en fait globalement des cancers de bon pronostic.

L'impact sur la qualité de vie et l'adhérence au traitement sont des sujets importants abordés au décours de la présentation du parcours de soin personnalisé au patient en onco-hématologie. Une étude récente s'est intéressée d'une manière multidimensionnelle aux aspects fonctionnels, physiques et psychosociaux, et a permis de mettre en évidence une diminution significative de la qualité de vie chez ces patients, avec une proportion importante par exemple de troubles digestifs de type nausées / vomissements chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique les jours qui vont suivre le traitement (13). Par ailleurs, les études princeps conduites en oncologie solide qui ont mis en évidence un intérêt majeur du rolapitant dans la prise en charge des NVIC, constituent une base de travail encourageante dans le domaine de l'hématologie.

Survenue des nausées / vomissements au cours d'une chimiothérapie

Les voies de signalisation de la phase aigüe et de la phase retardée

Plusieurs avancées durant les trois dernières décennies ont contribué à élucider les mécanismes par lesquels les cures de chimiothérapie peuvent induire des nausées et des vomissements. La dopamine, la sérotonine et la substance P sont les principaux neuromédiateurs identifiés dans l'induction de ces mécanismes (Figure 1) (6). Les médicaments cytotoxiques utilisés en cancérologie vont venir activer les récepteurs de ces neurotransmetteurs et *in fine* stimuler au niveau central l'effecteur terminal qui est le centre du vomissement. Ce dernier coordonne les différentes actions liées au réflexe du vomissement au niveau du centre salivaire, des muscles abdominaux, du centre de la respiration et des nerfs crâniens (Figure 1) (7). En effet, les connaissances actuelles suggèrent que le signal d'émésie induit par la chimiothérapie peut avoir une origine centrale mais aussi périphérique (Figure 1).

La voie périphérique est initiée au niveau du petit intestin par stimulation par les agents anti-néoplasiques des cellules entérochromaffines qui libèrent de la sérotonine ce qui permet l'activation des afférences vagales du système nerveux central (Figure 1). Ces afférences possèdent des projections au niveau de la partie dorsale du tronc cérébral et principalement au niveau du noyau du tractus solitaire, mais aussi au niveau de l'*area postrema* (6), les deux éléments qui composent le complexe vagal dorsal (Figure 1). Les récepteurs à la sérotonine (5-HT₃-R) à la substance P (NK₁-R) et à la dopamine (D₂-R) sont présents au niveau de ce complexe (6). Au niveau des afférences vagales, des récepteurs aux prostaglandines et à la cholecystokinine sont également retrouvés avec un rôle encore mal défini dans la transmission de ce signal d'émésie (Figure 1). Des fibres efférentes vont ensuite se projeter dans la partie ventrale du tronc cérébral vers le centre du vomissement qui traite le réflexe émétique et envoie des signaux efférents aux organes et tissus pour provoquer le vomissement (6).

La voie centrale (Figure 1) implique directement l'*area postrema*, une structure circumventriculaire située sur la partie caudale du plancher du 4^{ème} ventricule, et accessible aux stimulations humorales circulant par le sang et le liquide cérébro-spinal (14,15). Il s'agit d'une zone de forte perméabilité via la Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ), non protégée par la barrière hémato-encéphalique, qui permet aux peptides et/ou métabolites dérivant des agents anti-

néoplasiques de venir y activer directement cette voie centrale (Figure 1) (14,15). Le signal suit ensuite les fibres efférentes vers le centre du vomissement, par la substance P, le principal neuromédiateur de cette voie de stimulation. D'autres récepteurs sont également présents et permettent de moduler le signal : les récepteurs aux cannabinoïdes (CB₁-R), à l'histamine (H₁-R), à l'acétylcholine (Ach_M) et à la sérotonine (5-HT₂) (Figure 1).

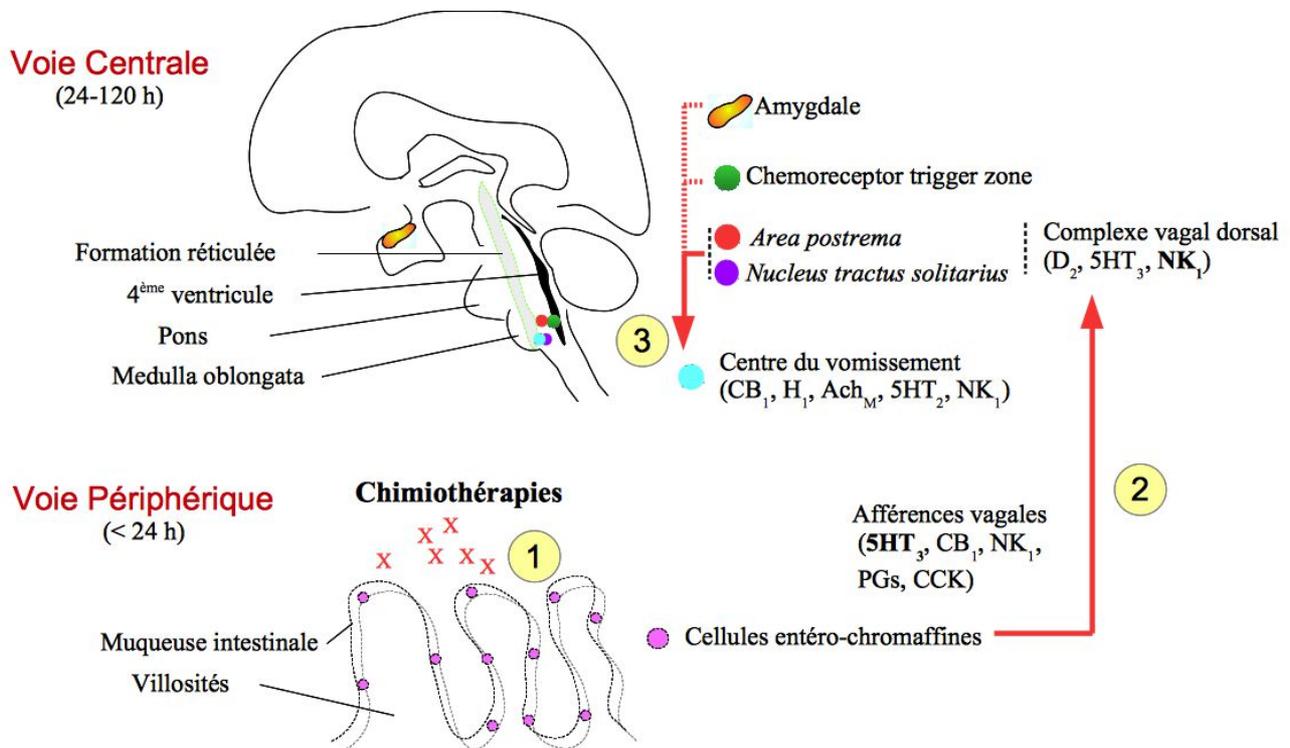


Figure 1 : Aspects physiopathologiques des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie.

L'activation de la voie périphérique passe par la production de radicaux libres au niveau de la partie supérieure du petit intestin pour libérer de la sérotonine (5-HT) par les cellules entérochromaffines, et stimuler les récepteurs 5-HT₃ (1). Les afférences vagales ont des projections vers la partie dorsale du tronc cérébral (2), principalement au niveau du *nucleus tractus solitarius* mais aussi au niveau de l'*area postrema* (6). La fonction d'autres neurorécepteurs dans la genèse du signal d'émésis a été identifiée au niveau de ce complexe vagal dorsal avec la présence de leurs récepteurs respectifs (NK₁-R, 5HT₃-R, D₂-R). Des fibres efférentes vont ensuite se projeter à partir de ce complexe dorsal vers l'effecteur terminal au niveau de la formation réticulée, le centre du vomissement (3). La voie centrale fait intervenir directement et principalement l'*area postrema* (3), localisée au niveau de la partie caudale du 4^{ème} ventricule (14,15). Les afférences en provenance de l'amygdale sont une autre source de stimulation du centre du vomissement (références dans (6)).

L'induction des NVIC se fait en deux phases. Une phase aiguë qui est activée dans les 24 heures après le début de la chimiothérapie (Figure 2) (16), et qui présente un pic de survenue majeur des NVIC en particulier dans les 5-6 heures après le début de la cure (Figure 2). Cette phase repose

sur l'activation de la voie périphérique, et essentiellement sur la neurotransmission dépendant de la sérotonine et du récepteur 5-HT₃ (Figure 1). Il y a ensuite une phase retardée, activée après les 24 premières heures de la chimiothérapie, et qui peut s'étendre jusqu'à 120 heures (Figure 2) (17). La substance P, bien qu'elle puisse également participer à la phase aiguë des vomissements, est le principal neurotransmetteur de cette phase retardée en activant les récepteurs à la neurokinine-1 (NK₁), présents au niveau du complexe vagal dorsal et du centre de vomissement (Figure 1). Il convient de noter que des récepteurs NK₁ sont retrouvés également en périphérie et notamment au niveau du système digestif (18). Ces sites d'action périphériques accessibles aux agents pharmacologiques antagonistes des récepteurs NK₁, n'ont pas été identifiés. A noter également que, contrairement au rolapitant dont les propriétés intrinsèques permettent de passer la barrière hémato-encéphalique (19), l'absence de cette capacité à pénétrer le système nerveux central pour un agent antagoniste des récepteurs NK₁, est rédhibitoire sur son potentiel pharmacologique anti-émétisant (20).

Les nausées / vomissements de « découverte », d'anticipation et de la classe réfractaire

En plus des nausées / vomissements décrits précédemment qui surviennent au décours des phases aiguë et retardée de la chimiothérapie, il existe d'autres types de NVIC associés aux cycles de chimiothérapie qui sont plus ou moins bien caractérisés (7). Ce sont par exemple des manifestations de type « découverte », qui ont des répercussions cliniques majeures bien que très peu de cas aient été observés (21). Il s'agit de nausées / vomissements qui surviennent dans les 5 jours qui suivent la chimiothérapie chez le patient bien qu'une stratégie prophylactique à visée antiémétique adaptée soit utilisée. Cette classe de NVIC fait intervenir d'autres mécanismes et voies de signalisation encore mal décrits, et nécessite un traitement immédiat et de sauvetage avec par exemple le recours à une benzodiazépine telle que le lorazépam, ou un antagoniste de la voie dopaminergique tel que l'alizapride (50 mg IV), le métoclopramide 30 mg IV, ou l'olanzapine (hors AMM).

Il existe aussi des nausées / vomissements par anticipation (Figure 2). Ces manifestations vont survenir avant le début d'un cycle de traitement et peuvent s'expliquer par un conditionnement mis en place au cours des cures de chimiothérapie précédentes (Figure 2). Les nausées / vomissements par anticipation vont se rencontrer jusqu'à 30% des patients au cours de la quatrième

cure et ceci quelque soit le type de chimiothérapie. Les antiémétiques classiques n'ont pas d'efficacité sur cette classe d'effets secondaires induits par le traitement (17). L'origine de ces nausées et vomissements serait psychologique et résulterait d'un conditionnement de type pavlovien, mettant en jeu des structures nerveuses cortico-limbiques, en particulier les afférences corticales sensorielles et associatives de l'amygdale (Figure 1) (22).

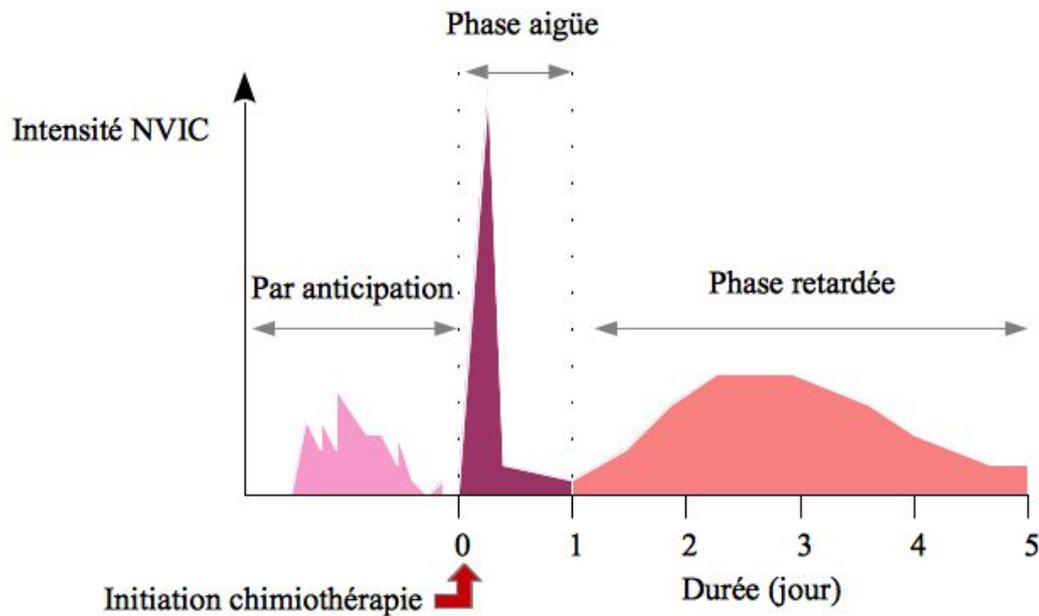


Figure 2 : Schéma chronologique et d'intensité des NVIC au cours d'une cure de chimiothérapie.

Les NVIC suivent une courbe bi-phasique (adapté de (23)). Le cisplatine induit des NVIC qui vont suivre cette courbe bi-phasique, provoquant un premier pic émétique dans les 24 heures et une période émétique retardée qui culmine de 48 à 72 heures (Jour 2 à Jour 3) après l'administration de la chimiothérapie (24), et ceci comme pour beaucoup de chimiothérapies comme la doxorubicine ou le cyclophosphamide.

Le patient va expérimenter une situation de NVIC (événement non-conditionné) au sein d'un environnement hospitalier neutre, mais qui correspond à la situation de conditionnement. Dès le deuxième cycle de chimiothérapie, l'environnement de conditionnement entraîne une réponse associée à la chimiothérapie, bien que le *stimulus* de la chimiothérapie ne soit pas encore introduit (Figure 2) (22). Compte tenu de ces composantes psychologiques et comportementales, ces manifestations ne répondent pas aux traitements habituels cités ci-dessus. Le suivi d'une thérapie comportementale systématique de désensibilisation complémentaire chez ces patients (22) ou l'utilisation d'agents psychotropes comme les benzodiazépines apparaissent comme bénéfiques (17,25).

Enfin, il existe des NVIC de type réfractaire. Ce sont des manifestations de nausées / vomissements qui vont se reproduire d'une manière systématique au cours des cycles de traitements successifs. L'adhésion du patient aux recommandations de prise en charge doit être dans ce cas ré-évaluée. Des changements peuvent être proposés comme l'addition d'un agent d'une classe pharmacologique différente, ou bien un ajustement de la dose d'antagoniste 5-HT₃ utilisé, ou encore un changement vers un autre membre d'une même famille pharmacologique (26).

Les facteurs de risque individuels

Les nausées / vomissements induits par une chimiothérapie ont un impact négatif sur la qualité de vie des patients et peuvent avoir une influence sur le choix du patient quant à la poursuite ou non du traitement. Le pouvoir émétogène d'une chimiothérapie dépend, en plus des propriétés intrinsèques décrites précédemment, de facteurs de risque caractéristiques propres à chaque patient qui favorisent ou non la survenue de ces effets indésirables (21).

Ces facteurs de risque peuvent être majeurs tels que :

- le sexe du patient, les femmes ayant une sensibilité accrue,
- son âge avec une susceptibilité accrue pour un âge inférieur à 50 ans,
- des antécédents d'épisodes de NVIC pour des chimiothérapies précédents d'où l'importance d'une approche prophylactique optimale dès le 1^{er} cycle de traitement,
- la consommation régulière et importante d'alcool constituant *a contrario* un facteur protecteur (21).

D'autres facteurs de risque mineurs peuvent avoir une influence plus faible dans la survenue de NVIC. Ce sont par exemple des antécédents de mal de transport, des épisodes de vomissements pendant la grossesse ou bien encore des états d'anxiété. En ce qui concerne les NVIC par anticipation, d'autres facteurs peuvent être identifiés comme un affaiblissement de l'état général, des vertiges ou des étourdissements (22).

Les chimiothérapies hautement et modérément émétisantes

Le facteur prédictif et dominant des NVIC au cours d'une chimiothérapie est la propriété

émétogène intrinsèque du médicament. Depuis plusieurs années, une classification de ces agents anti-néoplasiques est établie, avec plusieurs niveaux de risque (Tableau 1a et 1b) (25,27). Cette classification a permis de structurer les bases de recommandations de prescription des agents anti-émétiques afin de répondre d'une manière optimale au défi représenté par la survenue de ces NVIC et leur prise en charge (28).

La définition du pouvoir émétogène d'une chimiothérapie fait référence à sa capacité à induire des vomissements, et ceci en l'absence d'une administration prophylactique et adéquate d'agents antiémétiques. Cette classification des chimiothérapies est établie en 4 catégories :

- une classe avec un risque élevé,
- une classe avec un risque modéré,
- et deux classes non rapportées ici avec un risque faible et un risque minimal.

Agents anti-néoplasiques chez l'adulte (ASCO et NCCN et MASCC/ESMO)		
Niveau de risque	Voie intraveineuse IV	Voie orale PO
Élevé (> 90%)	Combinaison Anthracycline / Cyclophosphamide Carboplatine AUC ≥ 4 # Carmustine > 250 mg/m ² Cisplatine Cyclophosphamide (≥ 1,500 mg/m ²) 1,500 mg/m ² Dacarbazine Doxorubicine ≥ 60 mg/m ² # Epirubicine > 90 mg/m ² # Ifosfamide ≥ 2g/m ² par dose # Méchloréthamine Streptozocine	Hexaméthylmelamine Procarbazine (>)

Tableau 1a : Classification des agents anti-néoplasique avec un niveau de risque émétique élevé, suivant la voie d'administration (IV ou Per Os).

Tableau récapitulatif établi par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO, en noir) (25) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN, ajout en bleu) (mise à jour en 2017) (27) et par le Multinational Association of Medical Oncology (MASCC) / European Society of Medical Oncology (MASCC/ESMO, ajout en rouge) (mise à jour en 2016) (28).

agent absent de la classification MASCC/ESMO par rapport à ASCO pour le niveau de risque mentionné.

Cette classification est établie à partir du nombre de personnes ayant expérimenté des vomissements au cours de la phase aiguë d'une chimiothérapie (16) (Tableau 1a et 1b). Il convient de noter que seule l'incidence au cours de la phase aiguë est prise en compte, et que cette classification est encore un facteur prédictif peu informatif quant à la survenue d'événements délétères au cours de la phase retardée (8).

Pour les agents anti-néoplasiques administrés par une voie intra-veineuse, la classification du pouvoir émétogène donne un risque :

- élevé défini par une fréquence de plus de 90 % de NVIC chez les patients exposés,
- un risque modéré avec 30 à 90 % de NVIC,
- un risque faible avec 10 à 30%,
- et un risque minimal avec moins de 10 % de NVIC (Tableau 1a et 1b) (25,27,28).

Les chimiothérapies hautement émétisantes (CHE) et modérément émétisantes (CME) font référence à des protocoles pour lesquels la prise en charge par une stratégie antiémétique a le plus d'intérêt en termes d'impact sur la qualité de vie et d'efficacité thérapeutique.

Parmi les CHE on peut citer le cisplatine à hautes doses, le carboplatine ou les combinaisons anthracycline(s) / cyclophosphamide (Tableau 1a). Le nombre d'agents anti-néoplasiques est plus grand au sein des CME avec par exemple la cytarabine, toutes les anthracyclines dont la doxorubicine ou l'idarubicine, l'ifosfamide ou l'irinotécan (Tableau 1b). D'une manière intéressante, le NCCN classe la doxorubicine en CHE quand elle est administrée à plus de 60 mg/m² et en CME quand elle est administrée à moins de 60 mg/m² (Tableau 1a et 1b). Il en va de même pour l'ifosfamide avec un classement en CHE ou non selon que la dose excède 2g/m² par injection (Tableau 1a).

Quant aux thérapies ciblées / immunothérapies, elles sont généralement retrouvées dans les catégories à risque faible ou minimal de NVIC (27).

L'intérêt de cette classification peut-être aussi illustrée par le carboplatine pour lequel des données cliniques suggèrent une meilleure prise en charge lorsqu'il est considéré comme une CHE et non une CME (8,25,29,30).

Agents anti-néoplasiques chez l'adulte (ASCO et NCCN et MASCC/ESMO)

Niveau de risque	Voie intraveineuse IV	Voir orale PO
Modéré (30-90%)	<p>Aldesleukin > 12-15 millions UI/m² #</p> <p>Alemtuzumab *</p> <p>Amifostine > 300 mg/m² #</p> <p>Arsenic (trioxyde) #</p> <p>Azacitidine</p> <p>Bendamustine</p> <p>Busulfan #</p> <p>Carboplatin AUC < 4</p> <p>Carmustine ≤ 250 mg/m² #</p> <p>Clorafabine</p> <p>Cyclophosphamide (< 1500 mg/m²) (≤ 1500 mg/m²)</p> <p>Cytarabine (> 1000 mg/m²) (> 200 mg/m²)</p> <p>Dactinomycine #</p> <p>Daunorubicine</p> <p>Dinutuximab #</p> <p>Doxorubicine < 60 mg/m²</p> <p>Epirubicine ≤ 90 mg/m²</p> <p>Idarubicine</p> <p>Ifosfamide < 2 g/m² par dose</p> <p>Interféron alpha ≥ 10 millions UI/m² #</p> <p>Irinotécan</p> <p>Irinotécan injection liposomale *</p> <p>Melphalan #</p> <p>Methotrexate ≥ 250I B/I ² #</p> <p>Oxaliplatine</p> <p>Romidepsine *</p> <p>Temozolomide ¹</p> <p>Thiotepa ² *</p> <p>Trabectedine</p>	<p>Bosutinib</p> <p>Cabozantinib #</p> <p>Ceritinib</p> <p>Crizotinib</p> <p>Cyclophosphamide</p> <p>Imatinib</p> <p>Lenvatinib #</p> <p>TAS-102 (trifluridine-tipiracil) #</p> <p>Temozolomide</p> <p>Vinorelbine</p>

Tableau 1b : Classification des agents anti-néoplasique avec un niveau de risque émétique modéré, suivant la voie d'administration (IV ou *Per Os*).

Tableau récapitulatif établi par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO, en noir) (mise à jour en 2017) (25) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN, ajout en bleu) (27) et par le Multinational Association of Medical Oncology (MASCC) / European Society of Medical Oncology (MASCC/ESMO, ajout en rouge) (mise à jour en 2016) (28).

¹ Pour le temozolomide, le risque est évalué à partir de la forme orale.

² Pour le thiotepa, les données sont issues des essais cliniques menés en pédiatrie.

* agent absent de la classification NCCN par rapport à ASCO pour le niveau de risque mentionné.

agent absent de la classification MASCC/ESMO par rapport à ASCO pour le niveau de risque mentionné.

Pour les agents anti-néoplasiques administrés par voie orale, il y a seulement deux niveaux de risque. Le risque élevé à modéré rassemble les patients avec une fréquence de NVIC supérieure à 30 %, et le risque faible à minimal qui rassemble les patients avec moins de 30 % de NVIC (27). Pour cette dernière classe, se retrouvent principalement les agents anti-néoplasiques de type inhibiteur de tyrosine kinase ou les anticorps monoclonaux pour une prise en charge par immunothérapie (Tableau 1b).

Le NCCN regroupe le plus d'agents anti-néoplasiques utilisés et certains comme l'aldesleukine, le trioxyde d'arsenic, la dactinomycine, le dinutuximab et l'interféron alpha ne sont pas classés dans l'ASCO et le MASCC/ ESMO. D'autres ont des risques émétiques plus faible comme le melphalan, qui est classé en risque minimal dans la classification ASCO et MASCC/ESMO par voie orale ou le méthotrexate, qui est classe en risque faible par voie intraveineuse dans la classification ASCO et MASCC/ESMO, et en risque minimal par voie orale dans la classification ASCO et MASCC/ESMO.

Interêt pharmacologique et clinique du rolapitant, un antagoniste au récepteur NK₁

La classe des antagonistes au récepteur NK₁

Cette classe pharmacologique représentée par l'aprépitant, le rolapitant, le fosaprépitant, le casopitant et le nétupitant présente des structures chimiques diverses, et *a priori* sans noyau commun, excepté un cycle benzène substitué par deux groupes trifluorométhyle (Figure 3). Les groupements qui sont liés au noyau azoté sont propres à chaque membre ce qui leur confère des valeurs de logP différentes, et donc des variations au niveau de l'absorption intestinale et de la pénétration dans le cerveau. Par ailleurs, les affinités de liaison des différents représentants sont variables, de même que leur voie d'inactivation biologique (Tableau 2) (31).

Les propriétés pharmacodynamiques du rolapitant

Les différents antagonistes au récepteur NK₁ précédemment cités possèdent des profils pharmacologiques similaires d'un point de vue pharmacodynamique. Au cours des tests *in vitro* et *in vivo* réalisés à des doses cliniquement pertinentes, ces médicaments présentent un comportement compétitif de haute affinité vis à vis des récepteurs humains NK₁, avec une faible affinité pour les autres récepteurs à la neurokinine (NK₂, NK₃), les récepteurs à la sérotonine 5-HT₃, ainsi que ceux à la dopamine et aux corticostéroïdes (31).

La capacité à déplacer 50% la substance P du récepteur NK₁ se situe pour chacun des membres étudiés dans une gamme intéressante sub-nanomolaire avec 0,12 nmol/L pour l'aprépitant, 1,0 nmol/ pour le nétupitant, 0,66 nmol/L pour le rolapitant, et 0,16 nmol/L pour le casopitant (31). La fonction antagoniste de ces molécules sur le récepteur NK₁, a été mis en évidence pour l'aprépitant, le nétupitant et le rolapitant au niveau des récepteurs NK₁ humains, par la mesure d'une inhibition compétitive et concentration-dépendant de l'efflux de calcium induite lors de l'activation du récepteur (31). Les résultats *in vivo* concordent avec ces données, avec l'aprépitant et le nétupitant qui ont montré un effet antiémétisant chez la musaraigne au cours des phases aigüe et retardée des nausées /vomissements après une chimiothérapie par le cisplatine, tout en stimulant les effets à l'aide d'un corticostéroïde et d'un antagoniste au récepteur 5-HT₃ (32).

Au niveau moléculaire, et d'une manière intéressante, la combinaison de ces traitements n'a

pas d'effets sur les niveaux de phosphorylation de la kinase ERK_{1/2} au cours de la phase aiguë, mais a une action significative en diminuant ce niveau de phosphorylation pendant la phase retardée (32). Le rolapitant exerce aussi des effets similaires qui ont été mis en évidence chez le furet avec une action antiémétisante obtenue après une exposition au cisplatine ou à l'apomorphine (33).

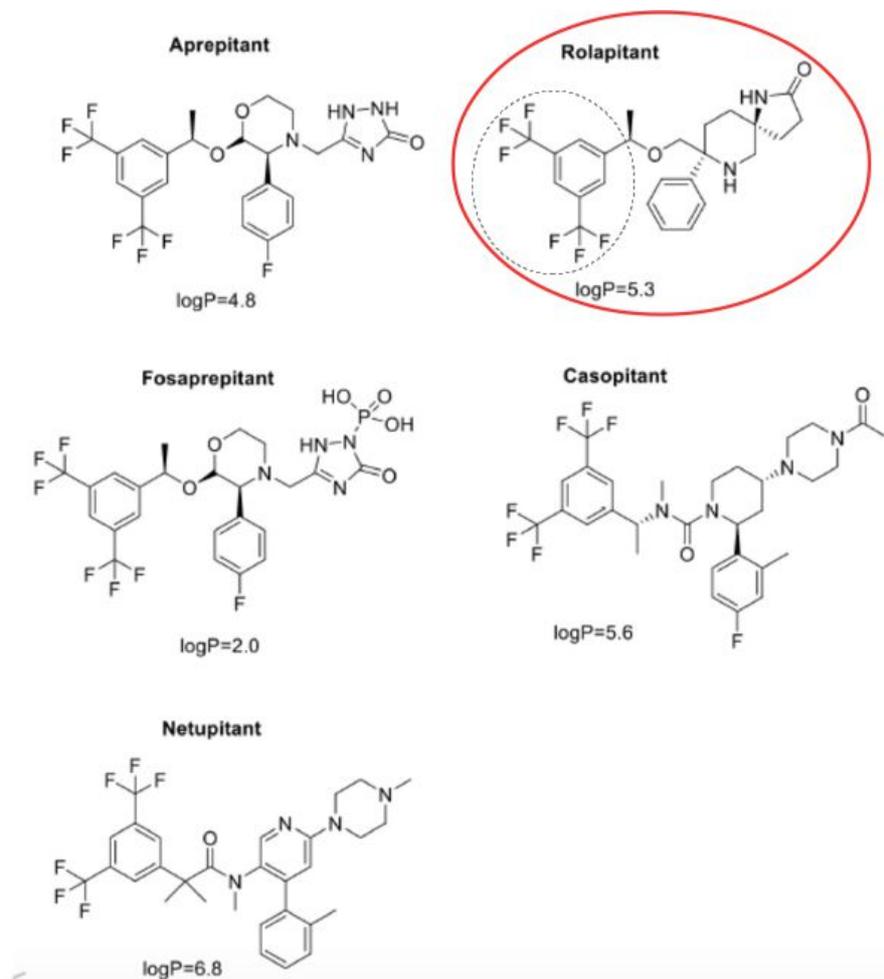


Figure 3 : Formule linéaire des agents pharmacologiques antagonistes au récepteur NK₁.

Présentation des structures chimiques diverses des antagonistes au récepteur NK₁, avec la présence d'un cycle benzène substitué par deux groupes trifluorométhyle (cercle pointillé). Le rolapitant se distingue par des propriétés pharmacodynamiques de longue durée, illustrées par une occupation du récepteur NK₁ plus longue en particulier à 5 jours (cercle rouge).

Des études d'occupation du récepteur menées chez des volontaires sains ont suggéré que l'aprépitant peut atteindre son maximum d'occupation en moins de 24 heures (34). Pour le nétupitant, ce maximum a été rapporté entre 24 et 96 heures après administration et peut varier selon les régions du cerveau (35). A 120 heures, des études similaires pour la pro-drogue

fosaprépitant et le rolapitant ont permis d'observer respectivement de 40 à 75% et jusqu'à 94% d'occupation de ces récepteurs (35,36). Cette valeur élevée obtenue avec le rolapitant est en accord avec les données connues sur son temps de demi-vie, plus élevé que celui des autres membres de la famille (Tableau 2).

Les propriétés pharmacocinétiques du rolapitant

Il existe des similarités et des différences clés au sein de la famille des antagonistes au récepteur NK₁ en ce qui concerne les propriétés pharmacocinétiques (Tableau 2). D'une manière générale les antagonistes au récepteur NK₁ ont tous une biodisponibilité d'au moins 57 %, avec une haute affinité aux protéines sériques (> 95%) et un volume de distribution important au moins supérieure à 70 L (Tableau 2).

Par contre ces agents présentent des différences notables en termes de demi-vie d'élimination, et du mode d'excrétion primaire (Tableau 2). Le nétupitant (96 heures) et le rolapitant (169 -183 heures) ont des demi-vies extrêmement longues, *versus* l'aprépitant (11,1 heures) ou le casopitant (14-17 heures), qui ont des demi-vies beaucoup plus courtes. Pour ce qui concerne l'excrétion, la dose excrétée après métabolisation pour l'aprépitant (CYP 3A4 dépendant) se retrouve majoritairement dans les urines (57%), plutôt que dans les fèces (45%), tandis que la majorité du nétupitant (87%), du rolapitant (73%) ou du casopitant (71%) est excrété par la voie hépatobiliaire avec un rôle mineur de la voie rénale (Tableau 2) (31).

Pour le rolapitant, une exposition systémique par voie orale dans une gamme de concentration de 4,5 à 180 mg est linéaire et proportionnelle, contrairement à l'aprépitant et au nétupitant. Le rolapitant est aussi rapidement absorbé, atteignant une C_{max} moyenne de 968 ng/mL en 4h (T_{max}), contrairement au nétupitant avec de 5 à 6 heures (Tableau 2). Le rolapitant présente aussi la plus forte liaison avec les protéines plasmatiques avec 99,8%, et le volume de distribution apparent le plus important avec 460 L chez le sujet sain *versus* 387 L chez les sujets cancéreux, suggérant une très large distribution du médicament. Le rolapitant possède aussi les propriétés nécessaires au franchissement de la barrière hémato-encéphalique (Figure 1) (9,10). La biodisponibilité absolue du médicament est d'environ 100%. A noter qu'un régime riche en graisses ne semble pas affecter son exposition, en conséquence, le rolapitant peut être administré avec ou sans un apport alimentaire (9,10).

Propriétés pharmacocinétiques des antagonistes du récepteur NK-1									
Médicament	Paramètres								
	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	ASC (ng*h/mL)	Biodisponibilité (%)	Vd (L)	LPS (%)	T½ (h)	CL (mL/min)	Excrétion (%)
Aprépitant (capsules)									
125 mg	1003	4	21,633	59	70	> 95	11,1	62-90	57 urine ; 45 fèces
Emend 125 mg	1600	4	19,6				9-13		
Cinvanti 130 mg (IV)	6100	0,5	45,46				9-13		
80 mg	658	4	12,136	67			11,6		
Fosaprépitant (IV)									
150 mg	4200	< 0,5	37,400	NR	70-82	> 95	NR	NR	57 urine ; 45 fèces
Emend 150 mg	4200	< 0,5	37,400				9-13		
Nétupitant (capsule)									
300 mg	434	5-6	14,401	> 60	198	> 99,5	96	20	4,7 urine ; 87 fèces
Akynzeo 300 mg	434	5	14,402				96		
Akynzeo 235 mg (IV)	841	0,5	12,012				144		
Rolapitant (comprimé)									
180 mg	968	4	NR	NR	460	99,8	169-183	0,96	14 urine ; 73 fèces
Varubi 180 mg	968-992	3-4	118,252				169-183		
Varubi 166,5 mg (IV)	1986	0,5	124,016				169-183		
Casopitant	452	1	2520	57	NR	99	14-17	NR	< 8 urine ; 71 fèces

Tableau 2 : Principales propriétés pharmacocinétiques des molécules antagonistes au récepteur NK₁, à dose unique et chez des individus sains.

Les propriétés pharmacocinétiques des agents antagonistes du récepteur NK₁ ont été représentées dans un tableau, à partir des données issues de la littérature (Rapoport and Smit 2017 en noir, et Navari and Schwartzberg 2018 en vert). Pour l'aprépitant les résultats ont été obtenus pendant une période de jeûne. Pour le fosaprépitant, les données sur le Cmax, Tmax et l'ASC ont été obtenues à partir de l'aprépitant (fosaprépitant = prodrogue) et les données sur l'excrétion après une administration IV de 100 mg. Les résultats pour le nétupitant sont issus de la co-formulation avec le palonosétron 0,5 mg. ASC : aire sous la courbe concentration en fonction du temps, CL : clairance plasmatique, Cmax : concentration plasmatique maximale, h : heure, IV : intraveineuse, NR : non rapporté, T½ : temps de demi-vie, Tmax temps pour atteindre Cmax, Vd : volume de distribution, LPS : Liaison Protéines Sériques.

Au niveau de son métabolisme, le rolapitant va subir une biotransformation oxydative par le cytochrome CYP 3A4 pour donner son métabolite actif majeur circulant qui est le M19 (pyrrolidine hydroxylée en C4) (Annexe 1), avec a une exposition plasmatique équivalente à 50% de celle du rolapitant (9,10). Le Tmax de ce métabolite est de 120 heures, et sa demi-vie de 158 heures (t½). L'élimination d'une seule dose de 180 mg peut durer jusqu'à 6 semaines suivant l'administration avec une clairance totale apparente qui est, chez les patients atteints de cancer, de 0,96 L/h (Tableau 2) (9,10).

La pharmacocinétique du rolapitant n'est pas significativement affectée ni par l'âge, le sexe ou l'appartenance ethnique. Seul le poids du patient a révélé une association positive linéaire avec le volume de distribution central et périphérique, mais pas avec la clairance (37). Des études montrent que des ajustements posologiques ne sont pas nécessaires chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale légère ou modérée. Toutefois, le rolapitant est à éviter en cas d'insuffisance hépatique (à partir du stade Child-Pugh B), avec un Tmax pour le métabolite M19 qui peut être retardé à 204 heures (*versus* 168 heures chez un individu sain), et une surveillance qui est conseillée si une alternative thérapeutique n'est pas possible (9,10,38).

Les interactions médicamenteuses

Le rolapitant est un inhibiteur modéré du cytochrome CYP 2D6, et augmente les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de cet isoforme, comme le dextrométhorphan. Dans ce cas, une surveillance est conseillée lors d'une utilisation concomitante de ces médicaments substrats du CYP 2D6, en particulier ceux ayant un index thérapeutique étroit. A ce sujet, il existe une législation différente suivant les pays en ce qui concerne les recommandations d'utilisation. Au sein de l'union européenne, la prudence est conseillée en cas d'association avec le propafénone, le tamoxifène, le métoprolol (pour une insuffisance cardiaque), le pimozide et la thioridazine (arrêt de commercialisation depuis 2005 en France) (9,10). Aux États-Unis, le rolapitant était aussi contre-indiqué en association avec la thioridazine et son utilisation avec le pimozide doit être évitée en raison d'un allongement potentiel de l'intervalle QT et du risque de torsades de pointes (9,10).

Le rolapitant est un inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). Ainsi, l'exposition systémique de leurs substrats respectifs va augmenter avec par exemple, une Cmax augmentée de 70% et une ASC de 30% pour la digoxine (= substrat P-gp), lors d'une co-administration de rolapitant. Par ailleurs, l'administration de la rosuvastatine (un substrat de BCRP), doit être effectuée à une dose minimale mais efficace en présence de rolapitant (9,10). De la même manière, une surveillance clinique et biologique doit être effectuée afin de prévenir la survenue d'effets indésirables avec d'autres substrats de la P-gp comme le dabigatran ou la colchicine, ou encore des substrats de la BCRP comme la bendamustine ou le methotrexate, en particulier chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Bien que le rolapitant soit un substrat du CYP 3A4, ce n'est ni un inhibiteur ni un inducteur de ce cytochrome. Aucun effet cliniquement significatif n'a été rapporté en présence de rolapitant sur des substrats du CYP 3A4 comme la dexaméthasone ou le midazolam (39). Inversement, la pharmacocinétique du rolapitant n'est pas affectée en présence de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP 3A4.

Cependant, l'exposition du rolapitant peut être significativement réduite lorsqu'il est utilisé concomitamment avec des inducteurs enzymatiques puissants comme la rifampicine ou la carbamazépine (40). Dans l'union européenne, le rolapitant est contre-indiqué en association avec le millepertuis avec un risque de diminution de son activité, et son utilisation en combinaison avec des inducteurs modérés comme l'efavirenz n'est pas recommandée (9,10).

Pour ce qui est des transporteurs, les concentrations cliniquement pertinentes de rolapitant sont peu probable d'inhiber le transporteur des anions organiques (OATP) 1B1, selon des données *in vitro*. De plus, la capacité du rolapitant à inhiber l'OATP 1B3 n'a pas été démontrée pour des concentrations testées de 20 µM et de la même manière pour le transporteur des cations organiques OCT1. Toutefois, une certaine prudence est conseillée au sein de l'union européenne si le rolapitant est utilisé simultanément avec un substrat du transporteur OATP 1B3 comme par exemple le bosentan (9,10).

Efficacité clinique des molécules antagonistes au récepteur NK₁

Jusque dans les années 1970, les agents pharmacologiques ayant une action antagoniste sur le récepteur à la dopamine comme le métoclopramide ou l'haloperidol formaient la base du traitement pour les NVIC. La mise sur le marché vers la fin des années 1970 des CHE comme le cisplatine a dramatiquement augmenté la survenue de ces événements de type NVIC, en particulier durant la phase aigüe. Ceci a conduit à une augmentation de la dose de ces agents et à l'introduction de glucocorticoïdes comme la dexaméthasone, qui ont été ensuite le standard de la prise en charge antiémétique de ces chimiothérapies. La prise en charge a été améliorée par la suite avec l'introduction d'agents antagonistes au récepteur à la sérotonine (5-HT₃) de première génération (i.e. ondansétron), puis de deuxième génération (i.e. palonosétron).

Un intérêt remarqué pour la phase retardée des NVIC

Comme présenté précédemment, les NVIC se décomposent schématiquement en deux phases (Figure 2), avec une phase aigüe (correspondant à l'activation de la voie périphérique) et une phase retardée (= voie centrale). Deux stratégies pharmacologiques leur sont attribuées avec pour une l'inhibition de la voie périphérique, une action antagoniste ciblée sur la voie de signalisation à la sérotonine, et pour une inhibition de la voie centrale une action antagoniste ciblée au niveau de la voie de signalisation à la substance P (Figure 1 et 2). Ainsi, l'utilisation de molécules comme celles de la famille des « sétrons » (ondansétron, palonosétron) permet de cibler les NVIC qui vont survenir dans les premières heures après l'introduction du traitement, c'est-à-dire pendant la phase aigüe de la chimiothérapie. L'utilisation du rolapitant permet quant à elle de cibler une action pharmacologique antagoniste au niveau des récepteurs NK₁ et donc les bénéfices sont attendus au moment de la phase retardée, en inhibant la voie d'activation centrale, avec une diminution de la survenue des NVIC.

La famille des « pitants » (Figure 3) a initialement montré un intérêt pour la prise en charge globale de ces NVIC et ce dès les années 1990, mais l'autorisation de mise sur le marché de son 1^{er} représentant ne date que de 2003 avec la publication d'une étude de Hesketh et ses coll. (41). Dans cette étude clinique de phase III, les auteurs ont inclus des patients recevant leur premier cycle de chimiothérapie comprenant du cisplatine à une dose ≥ 70 mg/m² (Figure 4). L'aprépitant (EMEND®) a été introduit dans un bras de l'étude en complément d'une stratégie antiémétique de référence comprenant un antagoniste du récepteur 5-HT₃, l'ondansétron (32 mg IV au jour 1), et de la dexaméthasone (12 mg PO au jour 1 et 8 mg PO aux jours 2 à 4). Les résultats obtenus au cours de cet essai suggèrent que l'introduction de l'aprépitant (120 mg PO au jour 1 et 80 mg PO aux jours 2 et 3) permet une amélioration significative de la protection du patient contre ces NVIC (72,7% (n = 260) *versus* 52,3% (n = 260)), en comparaison avec la prise en charge de référence du bras contrôle de l'étude (Tableau 3) (41). D'une manière intéressante, les auteurs ont remarqué dans cette étude qu'il existait une amélioration significative dans le bras de l'étude contenant l'aprépitant, en particulier au cours de la phase retardée (75,4% *versus* 55,8% avec une P-value < 0,001) (Tableau 3) (41). Une deuxième étude publiée la même année présente des résultats similaires avec une protection supérieure contre les NVIC suite à l'introduction de l'antagoniste au récepteur NK₁ (42). Les valeurs de réponse clinique sont du même ordre de grandeur avec par exemple pour la phase retardée 67,7 % de réponse clinique favorable *versus* 46,8 % (P-value < 0,001) (42). Ainsi, l'introduction d'un antagoniste au récepteur NK₁, dans la stratégie anti-émétisante d'une CHE

améliore significativement la protection du patient contre la survenue de NVIC.

Le fosapitant est une pro-drogue de l'aprépitant. C'est une forme intraveineuse pour laquelle une étude clinique de phase III et de non-infériorité a été conduite quelques années plus tard (43). Cette étude a comparé les recommandations pour la prise de 125 mg PO d'aprépitant au jour 1, suivi de 80 mg aux jours 2 et 3, avec une prise unique de 150 mg IV de fosaprépitant au jour 1 (43). Les résultats obtenus sont, pour les mêmes critères d'inclusion que précédemment, une protection similaire au niveau global contre les NVIC, avec pour la phase retardée une réponse clinique de 75,6 % pour le bras de l'étude contenant l'aprépitant contre 76,4 % pour le fosaprépitant (43).

Une dizaine d'années plus tard, des essais de phase II et III concernant l'utilisation de nouveaux membres de la famille des « pitants » ont été publiés (8). Pour le nétupitant, un « me-too » de l'aprépitant (Figure 3), la prise en charge repose sur une association fixe avec un inhibiteur du récepteur 5-HT₃, le palonosétron (Nétupitant-Palonosétron = NEPA), et de la dexaméthasone (44–46). Les études cliniques citées ont inclus des patients naïfs de traitement pour (1), des CME à base de cisplatine (44), pour (2) des CME à base de la combinaison anthracycline-cyclophosphamide (45) (maintenant classée en CHE), et pour (3) des CHE majoritairement à base de cisplatine et des CME majoritairement à base de carboplatine (46). Il s'agit à chaque fois d'études en double aveugle qui ont permis de mettre en évidence systématiquement une supériorité clinique du NEPA en comparaison avec le palonosétron plus la dexaméthasone (8). Les résultats pour la phase retardée donnent pour (1), 90,4% *versus* 80,1% (P-value = 0,018) pour (2), 76,9 % *versus* 69,5 % (P-value = 0,001) et pour (3), 83,2 % *versus* 77,7 %, confortant ainsi le rôle prépondérant de l'inhibition de la voie de signalisation dépendant de la substance P dans la prise en charge des NVIC des CHE et aussi des CME.

Pour le rolapitant, deux études cliniques de phase III de référence ont été publiées en 2015 (Tableau 3). La comparaison a été effectuée par rapport à une stratégie de référence à base d'un antagoniste 5-HT₃ (le granisetron à 2 mg *per os* ou 10 µg/kg IV suivant les études), et toujours en association avec la dexaméthasone (20 mg PO au jour 1 et 8 mg PO x2 aux jours 2 à 4) (11,29). Les patients ont reçu dans une première étude majoritairement des CME avec pour 52 ou 54 % des patients suivant les bras de l'étude une association anthracycline + cyclophosphamide (maintenant des CHE), et 47 ou 45% des patients suivant les bras de l'étude recevant du carboplatine (29). Cette étude en intention de traiter a permis de mettre en évidence une amélioration significative de la réponse clinique aux NVIC, au cours de la phase retardée avec 180 mg par voie orale de rolapitant

avec 71 % *versus* 62 % dans le bras contrôle de l'étude (odd ratio 1,6 et P-value = 0,002) (Tableau 3) (29). Dans la deuxième étude avec une CHE et des doses de cisplatine de 75 mg/m², les résultats sont similaires avec 71 % d'amélioration avec le rolapitant *versus* 60 % dans le bras contrôle (odd ratio 1,6 et P-value = 0,0001) (11).

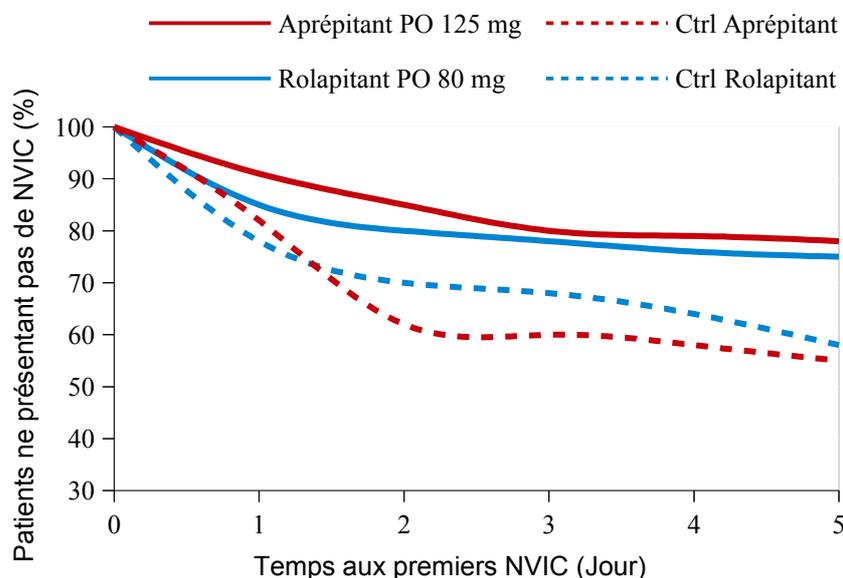


Figure 4 : Suivi de la réponse complète des patients traités par une chimiothérapie hautement émétisante (Cisplatine), sur une période de 120 heures.

Comparaison des courbes de Kaplan-Meier représentative de deux études publiées en 2003 pour l'aprépitant (41) et en 2015 pour le rolapitant (11). Une différence significative apparaît à partir du premier jour de traitement avec une diminution de la survenue des NVIC en faveur de l'aprépitant et du rolapitant.

Une utilisation réduite pour les autres classes de NVIC

Pour les NVIC de la classe « découverte », c'est à dire les NVIC qui surviennent d'une manière impromptue au cours des cycles de chimiothérapie, et dont la prévention passe par l'utilisation de traitement de sauvetage à base de benzodiazépines ou d'antagonistes dopaminergiques, la prise en charge de ces NVIC évolue progressivement vers l'introduction de la triade : un antagoniste au récepteur 5-HT₃, le dexaméthasone et un antagoniste au récepteur NK₁ (revue (21)).

Pour les NVIC par anticipation, il n'y a pas à ce jour de recommandations particulières concernant l'utilisation d'antagonistes au récepteur NK₁. Une option à considérer lors de la survenue

de ces effets est l'utilisation d'olanzapine en remplacement de l'agent antagoniste au récepteur NK₁, toujours en combinaison avec un antagoniste au récepteur 5HT₃ et la dexaméthasone. Une étude randomisée de phase III a étudié l'utilisation de l'olanzapine chez des patients chez qui la stratégie pharmacologique à base d'aprépitant par voie orale avait échoué (47). Les résultats obtenus suggèrent une nette amélioration du contrôle des vomissements suite à ce changement de stratégie thérapeutique (47).

Pour la classe réfractaire, le clinicien peut également changer de molécules parmi la classe d'antagoniste au NK₁-R.

Réponse complète (%) suite à une administration PO				
	CHE		P-value	
	Aprépitant (n=264) vs. Contrôle (n=266)			
Phase aiguë (0-24 h)	89,2	vs. 78,1	< 0,001	
Phase retardée (24-120 h)	75,4	vs. 55,8	< 0,001	
Phase globale (0-120 h)	72,7	vs. 52,3	< 0,001	
	CME		P-value	
	Rolapitant (n=666) vs. Contrôle (n=666)		CHE	
			Rolapitant (n=535) vs. Contrôle (n=535)	
Phase aiguë (0-24 h)	83,5	vs. 80,3	0,1425	83,6 vs. 76,6
Phase retardée (24-120 h)	71,3	vs. 61,6	0,0002	71,4 vs. 60,2
Phase globale (0-120 h)	68,6	vs. 57,8	< 0,0001	68,8 vs. 58,5

Tableau 3 : Etudes rapportant la réponse clinique des patients en cours d'une chimiothérapie avec administration du rolapitant.

Tableau représentant les taux de réponse complète pour les phases aiguës, différées et globales, au cours d'un premier cycle de chimiothérapie hautement ou moyennement émétisante (CHE ou CME). Les résultats proviennent de trois études cliniques, une première étude concerne des patients suivant une CME ou une administration d'anthracycline et cyclophosphamide (29), les deux autres études concernent des patients suivants une CHE à base de cisplatine (11).

Les recommandations actuelles pour la prise en charge des nausées / vomissements retardés

Les recommandations pour une prise en charge des NVIC en oncologie sont actualisées périodiquement et comprennent dans un premier temps une actualisation du potentiel émétisant des

agents anti-néoplasiques utilisés (Tableau 1). Ces recommandations sont présentées pour les chimiothérapies à risque élevé et modéré, et regroupées dans une revue récente de 2019 (Tableau 4a et Tableau 4b) (48). Pour l'utilisation des antagonistes au récepteur NK₁, elles concernent essentiellement les CHE avec à la fois une prévention des NVIC au cours de la phase aigüe et pendant la phase retardée. Les recommandations actuelles reposent sur l'association d'un antagoniste au récepteur NK₁ (aprèpitant, fosaprépitant (IVEMEND® arrêt commercialisation depuis le 31.12.2010), ou rolapitant), avec un antagoniste au récepteur 5-HT₃ (palonosétron, granisétron, ondansétron ou dolasétron (ANZEMET® arrêt commercialisation 30.11.2009 en France) ainsi qu'un corticostéroïde comme la dexaméthasone. Il peut s'agir également d'une association Nétupitant-Palonosétron (ou NEPA) avec de la dexaméthasone (Tableau 4a). Les dernières recommandations pour les CME voient disparaître l'utilisation d'un antagoniste au récepteur NK₁ avec une association d'un antagoniste 5-HT₃-R et de la dexaméthasone (Tableau 4b) (25). Au sein du choix proposé parmi les agents antagonistes NK₁-R pour les CHE, seul l'aprèpitant doit être prescrit quotidiennement (80 mg) et jusqu' à 3 jours après le début du traitement (Tableau 4a).

Il convient de remarquer qu'il existe des ajustements de posologie à effectuer pour l'aprèpitant si on l'introduit dans la stratégie antiémétisante, comparativement aux autres membres de la famille des « pitants » notamment le rolapitant. En effet, celui-ci ne présente pas d'activité d'inhibition du cytochrome CYP 3A4, impliqué dans la dégradation d'agents pharmacologiques comme la dexaméthasone. Ainsi, la dose de dexaméthasone qui est administrée au cours de la phase aigüe est de 12 mg en présence d'aprèpitant, de fosaprépitant, ou de l'association nétupitant-palonosétron, et elle peut être augmentée à 20 mg en présence de rolapitant, sans risque de surdosage induit par une éventuelle inhibition de la voie de dégradation (25,28). De la même manière au cours de la phase retardée, les recommandations sont de 8 mg de dexaméthasone à une posologie deux fois par jour avec le rolapitant, contre une fois par jour seulement en présence des autres antagonistes NK₁-R (25,28).

L'olanzapine est un anti-psychotique atypique indiqué pour le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires. Elle peut, à faible dose (10 mg voire 5 mg), se substituer à l'utilisation d'un antagoniste au récepteur NK₁ pour des CHE (Tableau 4a). Des études de phase III ont ainsi mis en évidence que la combinaison de l'olanzapine avec un antagoniste 5-HT₃ (le palonosétron) et la dexaméthasone permet de prévenir efficacement la survenue des NVIC chez des patients soumis à une chimiothérapie à base de cisplatine ou d'une association cyclophosphamide-doxorubicine, à la

fois au niveau de la phase aigüe mais aussi de la phase retardée (49). Cette efficacité, qui prenait en compte les nausées essentiellement, était aussi importante que celle de l'aprépitant dans le bras contrôle de l'étude, voire présentait une efficacité supérieure au niveau de la phase retardée du traitement (49).

Stratégie antiémétique – ASCO, NCCN, MASCC/ESMO		
Catégorie du risque émétique	Posologie jour 1	Posologie jours suivants
Elevé : Cisplatine et autres agents		
- Antagoniste récepteur NK1 (un au choix)		
Aprépitant	125 mg PO	80 mg PO, jours 2 et 3 [?]
Fosaprépitant	150 mg IV	
Nétupitant-palonosétron	300 mg nétupitant/0,5 mg palonosétron PO en capsule unique (NEPA)	
Rolapitant	180 mg PO	
- Antagoniste récepteur 5-HT3 (un au choix)		
Granisétron	2 mg PO ou 1 mg ou 0,01 mg/kg IV ou patch transdermique (3,1 mg/24h) ou 10 mg SC	
Ondansétron	8 mg PO 2x/jour (comprimé ou lyoc) ou 3x/jour (film soluble) ou 0,15 mg/kg IV	
Palonosétron	0,50 mg PO * ou 0,25 mg IV	
Dolasétron	100 mg PO	
Tropisétron	5 mg PO ou 5 mg IV *	
Ramosétron	0,3 mg IV *	
- Dexaméthasone (= tri-thérapie) ^{2 3}		
Si utilisation de l'aprépitant	12 mg PO ou IV	8 mg PO ou IV 1x/jour, jours 2 à 4 ¹
Si utilisation du fosaprépitant	12 mg PO ou IV	8 mg PO ou IV jour 2, 8 mg PO ou IV 2x/jour, jours 3 et 4 ¹
Si utilisation nétupitant-palonosétron	12 mg PO ou IV	8 mg PO ou IV 1x/jour, jours 2 à 4 ¹
Si utilisation rolapitant	20 mg PO ou IV (12 mg PO ou IV)	8 mg PO ou IV 2x/jour, jours 2 à 4 ¹
- Olanzapine (= tétra-thérapie) #		
(= tri ou tétra-thérapie) ^{2 #}	10 mg PO	10 mg PO, jours 2 à 4 ^{4 #}

Tableau 4a : Recommandations ASCO, NCCN, MASCC/ESMO de la stratégie antiémétisante chez l'adulte, pour une chimiothérapie à risque élevé.

Tableau récapitulatif des recommandations pour la prise en charge des patients en chimiothérapie, établi par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO, en noir) (25), le National Comprehensive Cancer Network (NCCN, ajout en bleu) (mise à jour en 2017) (27) et le Multinational Association of Medical Oncology (MASCC) / European Society of Medical Oncology (MASCC/ESMO, ajout en rouge) (mise à jour en 2016) (28).

¹ Pour une prise en charge avec combinaison anthracycline et cyclophosphamide et pendant la phase retardée, dans l'ASCO il n'y a pas de dexaméthasone (25) et dans le MASCC/ESMO il y a le choix entre la poursuite de l'aprépitant, ou la dexaméthasone ou une absence de prophylaxie médicamenteuse (48).

² Dans les recommandations du NCCN, il y a 3 schémas possibles pour une CHE, en tri-thérapie sans olanzapine (= NEPA + dexaméthasone), en tri-thérapie avec olanzapine (= palonosétron + dexaméthasone + olanzapine), et une tétra-

thérapie avec olanzapine (= aprépitant ou fosaprépitant + inhibiteur récepteur 5-HT₃ + dexaméthasone + olanzapine).

Pour une chimiothérapie à risque modéré, il s'agit d'une tri-thérapie NEPA + dexaméthasone.

³ Dans les recommandations MASCC/ESMO, c'est une tri-thérapie sans olanzapine, c'est-à-dire un antagoniste NK₁-R au choix, un antagoniste 5HT₃-R au choix et de la dexaméthasone.

⁴ Pour la phase retardée, le NCCN propose de continuer l'olanzapine en mono-thérapie, si choix de tri-thérapie aprépitant + dexaméthasone + olanzapine en phase aiguë, ou de continuer la tri-thérapie (revue (48)).

* absent des recommandations NCCN.

absent des recommandations MASCC/ESMO.

? absent des recommandations ASCO pendant la phase retardée dans la revue de Razvi et al. 2019.

L'olanzapine est un agent pharmacologique ciblant plusieurs types de récepteurs comme les récepteurs à l'acétylcholine muscarinique, les récepteurs à la dopamine, à l'histamine ou à la sérotonine. Il peut être indiqué également dans les classes de NVIC dites de « découverte » ou réfractaire et pour lesquelles la survenue des NVIC fait intervenir des mécanismes neuronaux plus complexes. De la même manière, il est possible d'introduire dans ces classes de NVIC le lorazepam ou l'alprazolam pour la prise en charge d'un état anxieux facilitateur et cibler la voie de signalisation inhibitrice gabaergique, ou encore utilisé le dronabinol ou la nabilone (25).

Stratégie antiémétique – ASCO, NCCN, MASCC/ESMO		
Catégorie du risque émétique	Posologie jour 1	Posologie jours suivants
Modéré		
- Antagoniste récepteur 5-HT ₃		
Granisétron	2 mg PO ou 1 mg ou 0,01 mg/kg IV ou patch transdermique (3,1 mg/24h) ou 10 mg SC	à continuer si pas de dexaméthasone, jours 2 à 3
Ondansétron	8 mg PO 2x/jour (comprimé ou lyoc) ou 3x/jour (film soluble) ou 0,15 mg/kg IV	à continuer si pas de dexaméthasone, jours 2 à 3
Palonosétron	0,50 mg PO * ou 0,25 mg IV	
Dolasétron	100 mg PO	à continuer si pas de dexaméthasone, jours 2 à 3
Tropisétron	5 mg PO ou 5 mg IV *	
Ramosétron	0,3 mg IV *	
- Dexaméthasone (= bi-thérapie)	8 mg PO ou IV (12 mg)	8 mg PO ou IV 1x/jour, jours 2 à 3 (ou pas de prophylaxie médicamenteuse)
- Antagoniste récepteur NK ₁	introduction possible avec schéma identique à chimiothérapie risque élevé (= tri-thérapie)	à continuer en bi-thérapie avec dexaméthasone si aprépitant
- Olanzapine (= tri-thérapie) ²	10 mg PO (+ palonosétron 0,25 mg + dexaméthasone 20 mg IV)	10 mg PO, jours 2 à 3 (= mono-thérapie)

Tableau 4b : Recommandations ASCO, NCCN, MASCC/ESMO de la stratégie antiémétisante chez l'adulte, pour une chimiothérapie à risque modéré.

Tableau récapitulatif des recommandations pour la prise en charge des patients en chimiothérapie, établi par

l'American Society of Clinical Oncology (ASCO, en noir) (25), et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN, ajout en bleu) (mise à jour en 2017) (27) et le Multinational Association of Medical Oncology (MASCC) / European Society of Medical Oncology (MASCC/ESMO, ajout en rouge) (mise à jour en 2016) (28).

* absent des recommandations NCCN.

absent des recommandations MASCC/ESMO.

Sécurité et tolérance, perspectives d'utilisation en hématologie

La cardiotoxicité chimio-induite

L'utilisation d'agents antinéoplasiques dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie anticancéreuse peut revêtir d'autres inconvénients au-delà des seuls NVIC. Une cardiotoxicité peut se matérialiser souvent chez ces patients et comprend des effets aigus tels que les arythmies, le syndrome coronarien aigu, les syndromes de péricardite et/ou myocardite, mais aussi des affections chroniques avec des dysfonctions ventriculaire gauche systolique et diastolique (50). Certains agents antinéoplasiques peuvent aussi affecter le système cardiovasculaire par des effets directs sur les myocytes cardiaques résultant de cardiomyopathie, ou des effets indirects, tels que l'hypertension artérielle, qui augmente ensuite le risque de maladie cardiaque (50).

Les anthracyclines, sont indiquées dans de nombreux types de cancers ainsi qu'en hématologie. Elles sont connues pour induire une cardiotoxicité aiguë avec des changements sur l'électrocardiogramme (ECG) comme des arythmies, ou de rares syndromes de péricardite ou de myocardite (51). Les toxicités aiguës induites par les anthracyclines sont généralement réversibles et ne prédisposent pas les patients à un traitement ultérieur. Le mécanisme de toxicité suggéré inclut la formation de radicaux libres, une induction de l'apoptose et une diminution de la contractilité cardiaque via des modifications de la production intracellulaire d'adénosine triphosphate, une diminution de l'activité glutathion peroxydase et des dommages au niveau de l'ADN mitochondrial entraînant des défauts respiratoires, ainsi que des interférences avec la topoisomérase (51). *A contrario*, elles sont surtout redoutées pour leur cardiotoxicité cumulative chronique (maladies congestives comme l'insuffisance cardiaque gauche) retardée et irréversible.

De la même manière, le fluorouracile (FU) (classe des fluoropyrimidines), notamment indiqué dans les cancers colo-rectaux, du sein et ORL a déjà été associé à des cas d'ischémie myocardique aiguë. Le symptôme le plus commun est une douleur à la poitrine de type d'angine de poitrine, mais des cas d'infarctus du myocarde avec arythmie, d'insuffisance cardiaque, ou encore un choc cardiogénique et une mort soudaine ont été décrits. Bien que la pathogenèse de la cardiotoxicité soit inconnue, les mécanismes proposés incluent des effets sur le système vasculaire, avec coronaropathie, thrombose artérielle, artérite, ou vasospasme coronarien (52).

Le risque d'arythmies cardiaques observées chez les patients au cours d'une chimiothérapie ne semble pas augmenter par une utilisation concomitante d'antagonistes au récepteur NK₁ (50,53). En effet, au cours d'une étude randomisée en double aveugle, il n'a pas été observé d'effet sur l'ECG de 34 sujets jeunes et en bonne santé après une administration unique de fosaprépitant à 200 mg. Une étude similaire menée chez 197 sujets sains a constaté que ces traitements antiémétiques n'étaient associés à aucun effet significatif sur l'intervalle QTc, ou la fréquence cardiaque, les intervalles PR ou QRS, la morphologie de l'ECG, *versus* placebo et à des doses supra thérapeutiques (34,54). Dans une autre étude focalisée sur l'intervalle QT, le rolapitant à des doses jusqu'à quatre fois supérieures à la dose recommandée n'a eu aucun effet significatif sur les intervalles QT (9). Par ailleurs, la co-administration de kétoconazole augmente de manière significative l'exposition systémique au casopitant, sans qu'aucune modification de l'intervalle QTc n'ai pu être observée (55). Ainsi, l'utilisation de la classe des « pitants » présente un profil de sécurité et une tolérance intéressante dans le cadre d'une co-administration de support pour une chimiothérapie à base d'agents induisant une cardiotoxicité. Seuls quelques rares cas d'augmentation du rythme cardiaque ont pu être observés en monothérapie (10).

Les effets indésirables rapportés dans les essais Rolapitant

D'une manière générale les tableaux récapitulatifs des effets indésirables rapportés dans les différents essais cliniques comparant l'efficacité d'un antagoniste NK₁-R avec le bras contrôle, montre que l'incidence globale de ces événements ne diffère pas significativement entre les deux groupes. Pour l'aprépitant par exemple une proportion similaire de 2/3 des patients présentait au moins un effet indésirable comme l'asthénie, la fatigue la constipation ou le hoquet (41,42). Au sein de chaque groupe, la répartition de ces effets variait sensiblement avec deux fois plus de patients ayant présenté une asthénie ou du hoquet pour le groupe aprépitant (41,42), et moins de constipation *versus* bras contrôle (41). De la même manière pour une étude comparant l'efficacité du nétupitant dans l'association nétupitant-palonosétron, la proportion de patients présentant des effets indésirables n'est pas supérieure dans le bras de l'étude et ceci avec une introduction du nétupitant à différents dosages (Palonosétron 49,3%, NEPA₁₀₀ 40,7%, NEPA₂₀₀ 51,4%, NEPA₃₀₀ 50,0%) (44).

Pour le rolapitant les études cliniques de référence rapportent que cet antagoniste NK₁-R est bien toléré avec une incidence des effets indésirables similaire au bras contrôle des protocoles (11,29). D'une manière générale l'incidence des effets indésirables les plus fréquents comme la

dyspepsie, les maux de tête ou la constipation est inférieure à 2% (11) ou 3% (29) suivant les études. Aucun effet indésirable grave n'a pu être imputé à l'utilisation du rolapitant. De plus, la proportion de patients pour qui l'essai clinique a été interrompu pour des raisons de santé ou de protocoles, n'est pas supérieure pour le groupe rolapitant ((Rolapitant 4%, Contrôle actif 5%) (11) et (Rolapitant 2%, Contrôle actif 2%) (29)).

Les protocoles envisagés en hématologie

Les NVIC sont une complication potentiellement grave connue des traitements des hémopathies malignes. Bien que les molécules de la famille des « pitants » s'avèrent depuis de nombreuses années efficaces pour contrôler les NVIC dans les CHE et CME, leur action anti-émétique n'est pas établie dans les chimiothérapies hématologiques. Si l'on prend comme exemple la prise en charge du Lymphome non-hodgkinien (Figure 5) qui est une pathologie souvent d'expression ganglionnaire, et qui se situe au 5^{ème} rang des cancers les plus fréquents, les recommandations de la prise en charge reposent essentiellement sur une association de chimiothérapies (Annexes 3, 4 et 5), souvent associée à une immunothérapie car la plupart d'entre eux expriment le marqueur de surface CD20, voire une radiothérapie ou une greffe de cellules hématopoïétiques d'emblée pour les plus péjoratifs (Figure 5).

Les agents anti-néoplasiques utilisés en hématologie et en particulier pour le LNH font l'objet de recommandations et s'inscrivent dans des protocoles validés (Figure 5, Annexe 3, Annexe 4 et Annexe 5). Le cyclophosphamide (750 mg/m²) utilisé en 1^{ère} ligne (Figure 5 et Annexe 3), le cisplatine (100 mg/m²), l'ifosfamide (5 g/m²) ou le carboplatine à forte dose (AUC 5) utilisés en 2^{ème} ligne (Figure 5 et Annexe 5), font partie de la classification établie et mises à jour par le NCCN, l'ASCO et le MASCC/ESMO, dans le groupe des chimiothérapies à risque émétisant élevé (= CHE) (Tableau 4a). La doxorubicine (50 mg/m²) (Annexe 3), la cytarabine (200 mg/m²) et le melphalan (140 mg/m²) utilisés dans le protocole de consolidation du LNH (intensification) (Annexe 4), sont classés parmi les CME (Tableau 4b), mais pour leur association qui dure au total 6 jours (BEAM), il faut les reclasser en CHE. Certains agents utilisés en hématologie ne sont pas classés comme le rituximab (375 mg/m²) (anti-CD20), des inhibiteurs de la formation du fuseau mitotique la vincristine (1 mg/m²) et la vindésine (2 mg/m²), ou encore la bléomycine (10 mg) ou la gemcitabine (1 g/m²).

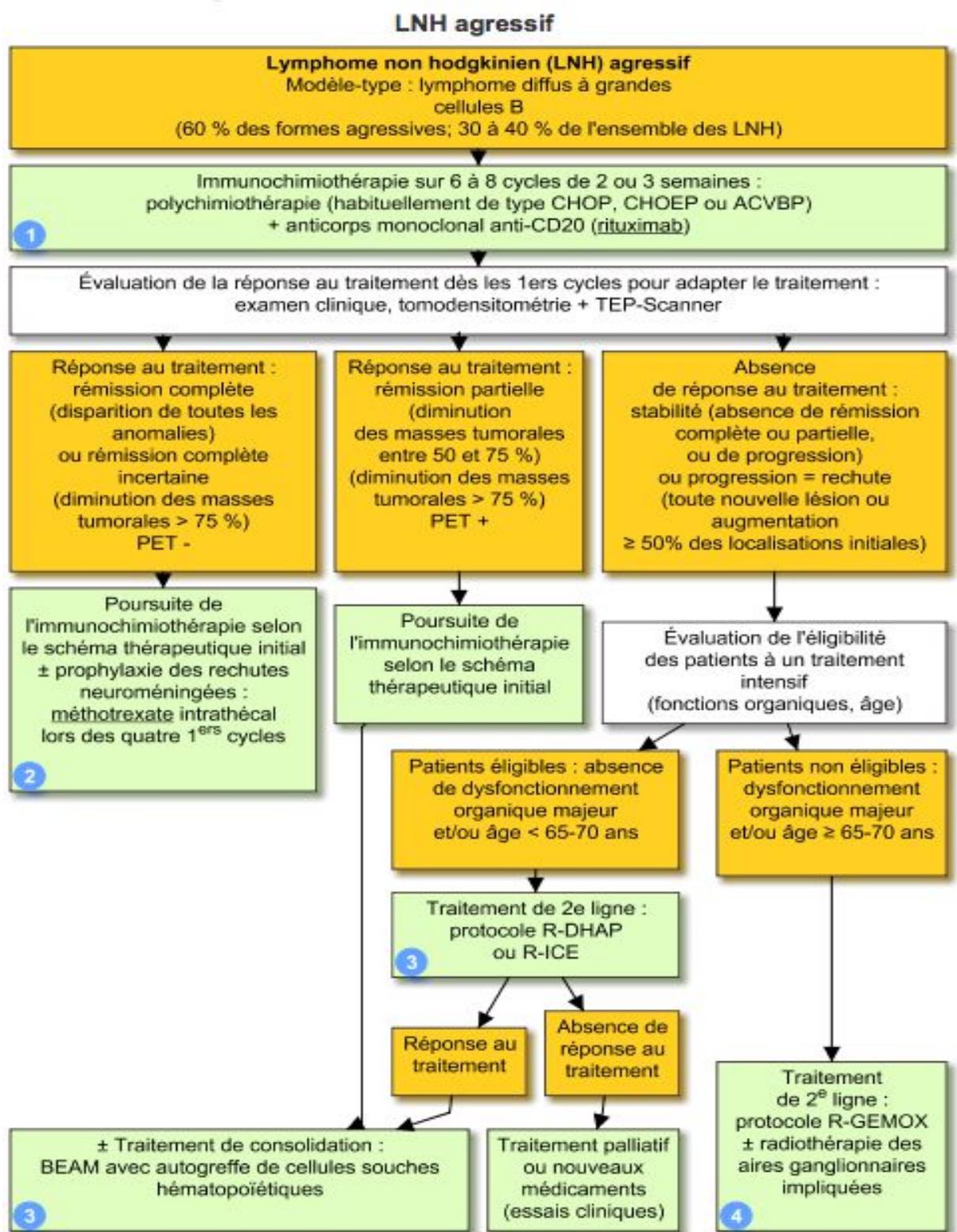


Figure 5 : Vidal recommandations pour la prise en charge du lymphome non-hodgkinien (LNH) ganglionnaire de l'adulte.

Le traitement curatif du LNH doit débuter dès le diagnostic posé (1). Un examen clinique est conduit pour chaque patient à la fin de ses premiers cycles afin d'adapter le traitement (2). Un traitement de consolidation (intensification) avec une chimiothérapie à haute dose est employé dans le cas d'une réponse partielle au traitement, et

qui peut être suivie par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (3). En cas de réponse après 2 ou 3 cycles, une consolidation avec autogreffe reste le traitement standard (4).

Le protocole R-CHOP mis en place est considéré comme le traitement standard de 1^{ère} ligne (cf. Annexe 3). Il associe une immunothérapie à base de rituximab (375 mg/m²), du cyclophosphamide (750 mg/m²), de la doxorubicine (50 mg/m²), de la vincristine (1 mg/m²), et aussi un corticoïde qui est la prednisone à 40 mg/m² (Annexe 3). Celui-ci présente donc déjà une association à base de corticoïdes ne justifiant pas un ajout supplémentaire dans la prise en charge anti-émétisante.

En traitement de 2^{ème} ligne et chez les patients éligibles, il existe des traitements de rattrapage qui vont associer le rituximab (375 mg/m²) avec un sel de platine comme le cisplatine (100 mg/m²) R-DHAP), le carboplatine AUC 5 (R-ICE) ou l'oxaloplatine (100 mg/m²) (R-GEMOX) (Annexe 5). Le R-DHAP étant maintenant substitué par le R-DHAC (le carboplatine remplace le cisplatine). Pour le R-DHAP, l'association est avec la cytarabine (2 mg/m²), pour le R-ICE avec l'ifosfamide (5 g/m²) et l'étoposide (100 mg/m²), pour le R-GEMOX avec la gemcitabine (1 g/m²) (Annexe 5). Le R-DHAP est le seul de ces traitements de rattrapage qui propose déjà de la dexaméthasone, laissant la place aux autres traitements pour une trithérapie associant un antagoniste NK₁-R, un antagoniste 5-HT₃, et un corticoïde.

L'efficacité de l'aprépitant a déjà été étudiée chez des patients atteints de lymphomes malins (56). Ces patients ont reçu dans le cadre de leur prise en charge, des cures de chimiothérapie de type CHOP (Figure 5 et Annexe 2), avec une dose de granisétron attribuée au cours du premier cycle de chimiothérapie. Les patients qui ont expérimenté pendant ce premier cycle, des NVIC de grade supérieur à 1, se sont vus administrés une dose d'aprépitant pour 3 jours en plus de l'antagoniste 5-HT₃-R, pendant le cycle suivant de chimiothérapie CHOP (56). Aucun patient n'a souffert de NVIC dès suite de cette association suggérant un intérêt remarqué aussi de l'aprépitant pour ce type de chimiothérapie, en association avec un « sétron ».

A ce jour, un seul essai contrôlé en intention de traiter a examiné l'effet supplémentaire de l'aprépitant en association avec une prophylaxie conventionnelle pour un groupe d'hémopathies malignes (57). La réponse clinique complète, définie par l'absence totale d'épisodes de NVIC, était supérieure avec l'aprépitant (82 *versus* 47% P-value = 0,026) et ceci sans augmentation des

éventuels effets indésirables associés (57). Cet effet est à prendre avec plus de discernement lorsque sont considérés seulement les nausées à l'aide d'une échelle visuelle analogique ou une perte de prise du médicament PO, suggérant une efficacité incomplète de la classe d'antagonistes NK₁-R. Les auteurs de cette étude proposent également une stratification de la population en fonction du traitement suivi, ce qui permettrait d'optimiser la prise en charge de support (57).

Quelques informations supplémentaires sont publiées concernant des données de pharmacocinétiques d'un agent anti-néoplasique qui peut être prescrit au cours d'une chimiothérapie, en présence d'aprépitant (58). A partir du prélèvement de plasma de patients atteints de myélome multiple et devant être pris en charge pour une transplantation de cellules souches, l'introduction de l'aprépitant ne modifie pas les concentrations plasmatiques du melphalan, un agent alkylant aussi utilisé dans le traitement d'intensification des LNH cité précédemment (C_{max} placebo 3431 ±608 ng/mL *versus* C_{max} aprépitant 3269 ±660 ng/mL (Annexe 2). De plus, des paramètres comme la clairance ne semblent pas être influencés (Cl placebo 304 ±58 ml/min/m² *versus* Cl aprépitant 288 ±78 ml/min/m²) (58). Le melphalan n'est pas un substrat du CYP 3A4, il est ainsi peu probable qu'une interaction médicamenteuse puisse avoir lieu sur la base d'une inhibition du CYP 3A4 par l'aprépitant, ce qui n'est pas le cas d'autres agents antinéoplasiques comme les vinca-alcaïdes cytotoxiques ou encore l'ifosfamide.

Les effets indésirables rapportés par les essais cliniques du rolapitant peuvent concerner les lignées sanguines, ce qui pourrait constituer une précaution d'usage à l'utilisation en hématologie. Parmi les patients inclus dans les études cliniques précédemment citées et bénéficiant du rolapitant, un faible pourcentage d'entre eux a présenté une anémie (1%), une leucopénie (< 2%), une neutropénie (<5%), une thrombocytopénie (<2%), mais sans différences significatives avec le bras contrôle des études (11). Il n'y a pas non plus de différences entre les groupes concernant la lignée neutrophile, en considérant la survenue de fièvre (1% dans les deux bras de l'étude), ou une simple diminution de la numération (<1%) (29).

Discussion

La survenue de NVIC est considérée comme un effet indésirable potentiellement grave (EIG), figurant parmi les effets secondaires les plus redoutés des onco-hématologues et des patients. Ces nausées / vomissements vont survenir chez 90% des patients dans les 24 heures qui suivent une chimiothérapie hautement émétisante (CHE) et chez 30-90% des patients dans le cas de chimiothérapies dites modérément émétisantes (CME) (8). Sans traitement antiémétique, les crises de NVCI peuvent se répéter de 10 à 20 fois par jour entraînant en plus d'un impact négatif au niveau de l'observance des patients vis-à-vis du traitement, un état de dénutrition et de déshydratation qui est une source de complications et de comorbidité. Les patients pour lesquels les NVIC sont trop importants vont présenter des troubles métaboliques associés, ainsi qu'un déclin des performances mentales et du *performance status* (59).

Les NVIC pendant la phase retardée sont à la fois les plus fréquents, mais aussi responsables d'une consommation plus importante des ressources en soins de santé (5,60–63). Nausées et vomissements représentent respectivement 60 et 50% des NVIC pour une CHE et 52 et 28% pour une CME (5), ce qui peut représenter une incidence directe de visite à l'hôpital de 13,7% des patients traités, *versus* 0,2% pour des événements similaires survenues au cours de la phase aigüe du traitement (60,61). Ces visites inattendues peuvent conduire à une ré-hospitalisation ou à une augmentation de la durée d'hospitalisation, non prévue initialement. Ainsi, une prise en charge optimale de la phase retardée des NVIC est un facteur clé et nécessaire au bon déroulement d'une chimiothérapie, maintenant une qualité de vie compatible avec des chances de réussite du traitement.

Le manque de contrôle de ces NVIC en oncologie représente un coût pour le système de santé, et pour la société. Cet aspect médico-économique de la prise en charge des stratégies anti-émétiques a pu être chiffré à l'aide d'une population de plus de 2 000 patients pour lesquels 88% ont reçu dans leur stratégie anti-émétisante un antagoniste 5-HT₃-R (64). Parmi ces patients, 28% ont expérimenté des EIG de type nausées et/ou vomissements, indifféremment de la phase aigüe ou retardée, avec des coûts directement liés à la prise en charge qui était plus élevé de 1100 euros par mois en comparaison avec le groupe contrôle sans épisodes de NVIC et des coûts indirects pouvant s'élever à plus de 400 euros par mois et par patient (64). Par conséquent, une optimisation de la prise en charge de ces patients, au-delà des aspects bénéfiques sur la qualité de vie et la réussite du traitement, permettrait une redistribution des ressources aux programmes de recherche et

accompagnement des traitements. Ces propos sont toutefois à pondérer par le fait que l'arrivée d'un 1^{er} « pitant » générique, l'aprépitant va contribuer à minorer significativement les coûts de ces traitements supportifs.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la survenue des NVIC a permis de définir des stratégies pharmacologiques d'inhibition de voie de signalisation périphérique et centrale afin de protéger les patients contre des manifestation émétiques survenant respectivement pendant une phase aigüe du traitement (< 24 heures), et pendant une phase retardée (jusqu'à 5 heures après le début de la cure). Les antagonistes au récepteur 5-HT₃ comme le granisétron, l'ondansétron et plus récemment le palonosétron sont des médicaments privilégiés pour la prise en charge des évènements émétiques induits par la voie périphérique (phase aigüe), et les antagonistes au récepteur NK₁ pour la voie centrale (phase retardée). D'autres mécanismes/voies de signalisation peuvent être mis en jeu, comme le suggère l'utilisation avec succès de l'olanzapine à faibles doses dans la protection de ces NVIC. Bien que encore mal décrit, l'action antiémétique de cet antipsychotique peut s'expliquer par la présence au niveau central de récepteurs des voies de signalisation cholinergique et histaminergique (centre du vomissement), ou dopaminergique (complexe vagal dorsal) (Figure 1), ouvrant ainsi le chemin vers de potentiels nouveaux acteurs de la stratégie antiémétique en chimiothérapie en particulier pour la phase retardée (65,66).

En aval des récepteurs affectés pour chaque voie de signalisation citée, se trouve un réseau de signalisation spécifique. Ce réseau contrôle *in fine* l'expression de gènes clés, traduisant ainsi au niveau moléculaire l'activation pharmacologique des neurotransmetteurs impliqués. Des observations *in vitro* dans des cellules pancréatiques ont permis de caractériser en détail les cascades de transduction impliquées, en particulier celles placées en aval du récepteur NK₁, conduisant à la synthèse de chimiokines pro-inflammatoires comme le Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), la Protéine inflammatoire du macrophage α (MIP α) ou la Protéine inflammatoire du macrophage -2 (MIP-2) (67). La synthèse de ces chimiokines dépend de l'activation par phosphorylation de la voie de signalisation ERK_{1/2} (Kinase régulée par un signal extracellulaire _{1/2}) / JNK (Kinase c-jun N-terminal) / NF κ B (Facteur nucléaire kappa-B) et des inhibiteurs spécifiques de ce complexe sont capables de bloquer la production de ces chimiokines en présence de substance P (67). D'une manière très intéressante, la PKA, une protéine kinase activée par un récepteur de type tyrosine kinase, et qui se situe en amont de ERK_{1/2}, est activée exclusivement pendant la phase retardée de ces nausées / vomissements suite à une exposition de

cisplatine (68). Ainsi, il est envisageable d'utiliser ces données de dissection moléculaire afin de développer des approches alternatives pour la prise en charge des patients suivis par chimiothérapie.

Le rolapitant est un nouvel agent utilisé pour la prise en charge des NVIC en chimiothérapie. La comparaison de son efficacité clinique présentée dans les essais en intention de traiter à celle de l'aprépitant est à la hauteur des résultats obtenus pour le chef de file de cette famille, quand bien même ces études aient été réalisées dans des populations différentes et avec près de 10 ans de décalage. D'une manière générale, la forme orale du rolapitant est très bien tolérée avec une absence de toxicité cardiaque avérée, ce qui permet une large utilisation en tant que traitement de support au cours d'une chimiothérapie. De la même manière, la famille des « sétrons » comporte des médicaments particulièrement sûrs notamment le palonosétron qui n' a aucun impact délétère sur l'espace QT (69). Par ailleurs, le rolapitant ne présente pas d'interactions significatives avec les voies de métabolisation dépendantes de l'isoforme 3A4 du CYP450 impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments ce qui lui confère un intérêt supplémentaire dans des situations de polymédication, contrairement au chef de file de cette famille, l'aprépitant. Le rolapitant présente aussi l'avantage de protéger les patients à l'aide d'une seule administration en début de cure ce qui en facilite l'observance. Il convient toutefois de rapporter qu'une forme IV a été impliquée dans la survenue de réactions d'hypersensibilité graves ce qui a conduit à son retrait du marché aux états-unis (70).

Le rolapitant peut contribuer à relever plusieurs défis pour la prise en charge antiémétique optimale des chimiothérapies, en particulier en hématologie :

- la nécessité d'utiliser des stratégies thérapeutiques de support qui présentent un rapport bénéfice / risque important, compte tenu de l'âge de plus en plus avancé des patients à traiter,
- le fait de s'affranchir d'éventuelles interactions médicamenteuses, en particulier dans un contexte de patients polymédiqués.

Le rolapitant a montré une efficacité maintenue contre les NVIC au cours des cycles successifs (71), ce qui lui confère un intérêt particulier pour la prise en charge par exemple du LNH

pour lequel les chances de réussite, réelles, sont conditionnées par un suivi et une observance du calendrier des différentes cures du traitement. Pour des patients suivis au cours de cycles répétés de CHE ou CME, l'efficacité de la protection par le rolapitant est maintenue jusqu'à 6 cycles consécutifs (71).

Conclusion

Le rolapitant est un nouvel agent pharmacologique qui a une action antagoniste sur les récepteurs à la substance P NK_1 . Cet agent est utilisé dans la prise en charge des patients suivis par chimiothérapies afin de prévenir de la survenue de NVIC, en particulier pendant la phase retardée c'est à dire à partir de 24 heures après le début de la cure et jusqu'à 5 jours. Le rolapitant se distingue des autres membres de sa famille par une demi-vie qui est augmentée (169-183 heures) et par un faible risque d'interactions médicamenteuses via des transporteurs actifs et des cytochromes comparativement au chef de file qu'est l'aprépitant. Le rolapitant est administré *per os* à une dose unique de 180 mg, en début de traitement ce qui facilite grandement l'observance. Le rolapitant fait d'ores et déjà partie de recommandations internationales de la stratégie pharmacologique des patients suivis en oncologie dite solide. L'hématologie clinique est une spécialité qui a besoin de stratégies bien évaluées, efficaces et sûres pour la prise en charge des NVIC notamment retardés. Le rolapitant pourrait faire partie de cet arsenal thérapeutique dans un contexte médico-économique où l'on cherche, sans perte de chance, à limiter la durée d'hospitalisation des patients tout en préservant leur qualité de vie.

Références

1. National Cancer Institute. Cancer therapy evaluation program [Internet]. 2018 [cité 10 oct 2019]. Disponible sur: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
2. Osoba D, Zee B, Warr D, Latreille J, Kaizer L, Pater J. Effect of postchemotherapy nausea and vomiting on health-related quality of life. The Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. juill 1997;5(4):307-13.
3. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4472-8.
4. Morran C, Smith DC, Anderson DA, McArdle CS. Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: a prospective randomised trial of antiemetics. *Br Med J*. 19 mai 1979;1(6174):1323-4.
5. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis after Modern Antiemetics: Perception versus Reality. *Cancer*. 2004;100(10):2261-8.
6. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. 2008;
7. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1356-67.
8. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): A comprehensive review. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1081-90.
9. Tesaro Inc. VARUBI TM (rolapitant) tablets, for oral use. Waltham, MA. [Internet]. 2015 [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: [http://varubirx.com/downloads/VARUBI_\(rolapitant\)_Full_Prescribing_Information.pdf](http://varubirx.com/downloads/VARUBI_(rolapitant)_Full_Prescribing_Information.pdf)
10. European Medicines Agency. Varuby : summary of product characteristics. [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/health/>
11. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, Modiano MR, Schnadig ID, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: Two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1079-89.
12. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in survival after diagnosis with hematologic malignancy in adolescence or young adulthood in the United States, 1981-2005. *Cancer*. 2009;115(21):4973-9.
13. Allart-Vorelli P, Porro B, Baguet F, Michel A, Cousson-Gélie F. Haematological cancer and quality of life: A systematic literature review. *Blood Cancer J*. 2015;5(4).
14. Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol*. 1994;15(4):301-20.
15. Borison HL. Area Postrema: Chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol*. 1989;32(5):351-90.
16. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 1997;15(1):103-9.
17. Morrow GR, Roscoe JA, Hynes HE, Flynn PJ, Pierce HI, Burish T. Progress in reducing anticipatory nausea and vomiting: A study of community practice. *Support Care Cancer*. 1998;6(1):46-50.
18. Quartara L, Maggi CA. The tachykinin receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides*.

1998;32(1):1-49.

19. Navari RM. Rolapitant for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(10):1127-33.
20. Tattersall FD, Rycroft W, Hargreaves RJ, Hill RG. The tachykinin NK1 receptor antagonist CP-99,994 attenuates cisplatin induced emesis in the ferret. *Eur J Pharmacol.* 1993;250(1):5-6.
21. Navari RM. Treatment of Breakthrough and Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1-6.
22. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, Janelins M, Peoples AR, Roscoe JA, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol.* 5 janv 2014;722:172-9.
23. Rapoport BL. Delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pathogenesis, incidence, and current management. *Front Pharmacol.* 2017;8(JAN):1-10.
24. Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs.* nov 1996;52(5):639-48.
25. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3240-61.
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.* 2016;34(4):381-6.
27. Berger MJ, Ettinger DS, Aston J, Barbour S, Bergsbaken J, Bierman PJ, et al. Antiemesis, version 2.2017 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2017;15(7):883-93.
28. 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.* 2016;27(Supplement 5):v119-33.
29. Schwartzberg LS, Modiano MR, Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, Urban L, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of moderately emetogenic chemotherapy or anthracycline and cyclophosphamide regimens in patients with cancer: A randomised, active-controlled. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1071-8.
30. Weinstein C, Jordan K, Green SA, Camacho E, Khanani S, Beckford-Brathwaite E, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2016;27(1):172-8.
31. Rapoport B, Smit T. Clinical pharmacology of neurokinin-1 receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting associated with chemotherapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(6):697-710.
32. Darmani NA, Zhong W, Chebolu S, Mercadante F. Differential and additive suppressive effects of 5-HT3 (palonosetron)- and NK1 (netupitant)-receptor antagonists on cisplatin-induced vomiting and ERK1/2, PKA and PKC activation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;131:104-11.
33. Duffy RA, Morgan C, Naylor R, Higgins GA, Varty GB, Lachowicz JE, et al. Rolapitant (SCH 619734): A potent, selective and orally active neurokinin NK1 receptor antagonist with centrally-mediated antiemetic effects in ferrets. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;102(1):95-100.
34. Spinelli T, Calcagnile S, Giuliano C, Rossi G, Lanzarotti C, Mair S, et al. Netupitant PET imaging and ADME studies in humans. *J Clin Pharmacol.* janv 2014;54(1):97-108.
35. Van Laere K, De Hoon J, Bormans G, Koole M, Derdelinckx I, De Lepeleire I, et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET

imaging. *Clin Pharmacol Ther.* août 2012;92(2):243-50.

36. Wang X, Zhang ZY, Powers D, Wang J, Lu S, Kansra V. Rolapitant Absolute Bioavailability and PET Imaging Studies in Healthy Adult Volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* août 2017;102(2):332-9.
37. Wang X, Wang J, Zhang Z-Y, Kansra V. Population Pharmacokinetics of Rolapitant in Patients With Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 16 août 2019;
38. Wang J, Wang X, Zhang Z-Y, Arora S, Lu S, Kansra V. Pharmacokinetics of Rolapitant in Patients With Mild to Moderate Hepatic Impairment. *J Clin Pharmacol.* mai 2018;58(5):686-93.
39. Wang X, Zhang Z-Y, Arora S, Wang J, Lu S, Powers D, et al. Effects of Rolapitant Administered Intravenously on the Pharmacokinetics of a Modified Cooperstown Cocktail (Midazolam, Omeprazole, Warfarin, Caffeine, and Dextromethorphan) in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol.* 25 avr 2018;
40. Wang X, Wang J, Arora S, Hughes L, Christensen J, Lu S, et al. Pharmacokinetic Interactions of Rolapitant With Cytochrome P450 3A Substrates in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol.* avr 2019;59(4):488-99.
41. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, De Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin - The Aprepitant Protocol 052 Study G. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4112-9.
42. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Ma GJ, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer.* 2003;97(12):3090-8.
43. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study protocol-EASE. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1495-501.
44. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: A randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1340-6.
45. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1328-33.
46. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balser C, Rizzi G, Rossi G, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1333-9.
47. Mehra N, Ganesan P, Ganesan TS, Veeriah S, Boopathy A, Radhakrishnan V, et al. Effectiveness of olanzapine in patients who fail therapy with aprepitant while receiving highly emetogenic chemotherapy. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 16 déc 2017;35(1):12.
48. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer.* 2019;27(1):87-95.
49. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, Liu H, Powell SF, Bajaj M, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2016;375(2):134-42.
50. Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. *J Clin Oncol.*

2014;32(24):2654-61.

51. Nebigil CG, Désaubry L. Updates in Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity. *Front Pharmacol.* 12 nov 2018;9:1262.
52. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol.* janv 2018;10:175883591878014.
53. Barni S, Petrelli F, Cabiddu M. Cardiotoxicity of antiemetic drugs in oncology: An overview of the current state of the art. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2016;102:125-34.
54. Marbury TC, Jin B, Panebianco D, Murphy MG, Sun H, Evans JK, et al. Lack of effect of aprepitant or its prodrug fosaprepitant on QTc intervals in healthy subjects. *Anesth Analg.* août 2009;109(2):418-25.
55. Johnson BM, Adams LM, Zhang K, Gainer SD, Kirby LC, Blum RA, et al. Ketoconazole and rifampin significantly affect the pharmacokinetics, but not the safety or QTc interval, of casopitant, a neurokinin-1 receptor antagonist. *J Clin Pharmacol.* août 2010;50(8):951-9.
56. Morita M, Kishi S, Ookura M, Matsuda Y, Tai K, Yamauchi T, et al. Efficacy of aprepitant for CHOP chemotherapy-induced nausea, vomiting, and anorexia. *Curr Probl Cancer.* déc 2017;41(6):419-25.
57. Nasu R, Nannya Y, Kurokawa M. A randomized controlled study evaluating the efficacy of aprepitant for highly/moderately emetogenic chemotherapies in hematological malignancies. *Int J Hematol.* avr 2015;101(4):376-85.
58. Egerer G, Eisenlohr K, Gronkowski M, Burhenne J, Riedel K-D, Mikus G. The NK1 receptor antagonist aprepitant does not alter the pharmacokinetics of high-dose melphalan chemotherapy in patients with multiple myeloma: Aprepitant does not alter high-dose melphalan pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2010;70(6):903-7.
59. Ingle RJ, Burish TG, Wallston KA. Conditionability of cancer chemotherapy patients. *Oncol Nurs Forum.* août 1984;11(4):97-102.
60. Burke TA, Wisniewski T, Ernst FR. Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. *Support Care Cancer.* 2011;19(1):131-40.
61. Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, Berger K, Peschel C, Eichler H-G, et al. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2004;15(3):526-36.
62. Escobar Y, Cajaraville G, Virizuela JA, Álvarez R, Muñoz A, Olariaga O, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting with moderately emetogenic chemotherapy: ADVICE (Actual Data of Vomiting Incidence by Chemotherapy Evaluation) study. *Support Care Cancer.* 2015;23(9):2833-40.
63. Hsieh RK, Chan A, Kim H-K, Yu S, Kim JG, Lee M-A, et al. Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* janv 2015;23(1):263-72.
64. Shih YCT, Xu Y, Elting LS. Costs of uncontrolled chemotherapy-induced nausea and vomiting among working-age cancer patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer.* 2007;110(3):678-85.
65. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang H-M, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* mars 2007;23(3):533-43.
66. Badowski ME. A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol.* sept 2017;80(3):441-9.

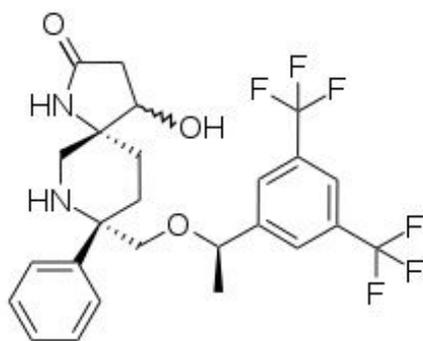
67. Ramnath RD, Sun J, Adhikari S, Bhatia M. Effect of mitogen-activated protein kinases on chemokine synthesis induced by substance P in mouse pancreatic acinar cells. *J Cell Mol Med.* nov 2007;11(6):1326-41.
68. Zhong W, Hutchinson TE, Chebolu S, Darmani NA. Serotonin 5-HT₃ Receptor-Mediated Vomiting Occurs via the Activation of Ca²⁺/CaMKII-Dependent ERK1/2 Signaling in the Least Shrew (*Cryptotis parva*). Guerrero-Hernandez A, éditeur. *PLoS ONE.* 14 août 2014;9(8):e104718.
69. Aapro M, Hesketh PJ, Jordan K, Gralla RJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Safety of an Oral Fixed Combination of Netupitant and Palonosetron (NEPA): Pooled Data From the Phase II/III Clinical Program. *The Oncologist.* avr 2016;21(4):494-502.
70. Navari RM, Schwartzberg LS. Evolving role of neurokinin 1-receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *OncoTargets Ther.* 2018;11:6459-78.
71. Rapoport B, Schwartzberg L, Chasen M, Powers D, Arora S, Navari R, et al. Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over multiple cycles of moderately or highly emetogenic chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2016;57:23-30.

Annexes

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids Hydratation IV < 24 heures	Apport calorique ou hydrique insuffisant Hydratation IV ou NPT ≥ 24 heures	-	-
Vomissements	1 par 24 heures	2 à 5 par 24 heures Hydratation IV < 24 heures	≥ 6 par 24 heures Hydratation IV ou NPT ≥ 24 heures	Risque vital	Décès

Annexe 1 : Classification des NVIC d'après le CTCEA v5.0.

CTCEA : Common Terminology Criteria for Adverse Events (1), NPT : nutrition parentérale



Annexe 2 : Métabolite actif majeur du rolapitant, le M19 ou rolapitant C4-pyrrolidine-hydroxylé.

Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés en 1ère ligne		
Protocoles et médicaments	Doses et voie d'administration	Jours
R-CHOP		
Tous les 21 jours ou 14 jours		
Rituximab	375 mg/m ² IV	J1
Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV	J1
Doxorubicine	50 mg/m ²	J1
Vincristine	1 mg/m ² IV	J1
Prednisone	40 mg/m ² PO	J1 à J5
R-CHOEP		
Tous les 21 jours		
Rituximab	375 mg/m ² IV	J1
CHOP	Voir ci-dessus	Voir ci-dessus
Etoposide	300 mg/m ² IV	J1
R-ACVBP ± M		
Tous les 14 jours (21 jours si âge avancé)		
Rituximab	375 mg/m ² IV	J1
Cyclophosphamide	1200 mg/m ² IV	J1
Doxorubicine	75 mg/m ² IV	J1
Vindésine	2 mg/m ² IV	J1 et J5
Bléomycine	10 mg IV	J1 et J5
Prednisone	60 mg/m ² IV puis PO	J1 et J5
± Méthotrexate intrathécal	15 mg	J2

Annexe 3 : LNH : principaux protocoles de chimiothérapie utilisés en 1^{ère} ligne.

LNH : Lymphome non-hodgkinien

Protocole de traitement de consolidation			
BEAM		Avant la greffe de cellules souches	Greffe
Carmustine (BICNU)	300 mg/m ²	J-6	
Etoposide	100 mg/m ² 12 heures	J-5 J-4 J-3 J-2	J0
Cytosine-arabinoside	200 mg/m ² 12 heures	J-5 J-4 J-3 J-2	
Melphalan	140 mg/m ²	J-1	

Annexe 4 : LNH : protocole de consolidation (intensification).

LNH : Lymphome non-hodgkinien

Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés en 2ème ligne		
Protocoles et médicaments	Doses et voie d'administration	Jours
R-DHAP (lymphomes agressifs en rechute) J1 = J21		
Rituximab	375 mg/m ² IV	J1
Dexaméthasone	40 mg per os	J1 à J4
Hydratation NaCl iso	2 L avant platine et 1 L après platine	J1 J1
Cisplatine	100 mg/m ² IV	J1
Cytosine-arabinoside	2 mg/m ² x2 à 12 heures d'intervalle IV	J2
R-ICE (lymphomes agressifs en rechute) J1 = J14 ou J21		
Rituximab	375 mg/m ² IV	J1
Ifosfamide	5 g/m ² IV (seringue électrique)	J2
Carboplatine	AUC 5 IV (max. 800 mg)	
Etoposide	100 mg/m ² IV	J1 à J3
MESNA	5 g/m ² IV (seringue électrique)	J2
R-GEMOX (lymphomes réfractaires) J1 = J15 ou J21 si plaquettes < 80 000		
Rituximab	375 mg/m ² IV	J1
Gemcitabine	1 g/m ² IV	J1
Oxaloplatine	100 mg/m ² IV	J1

Annexe 5 : LNH : principaux protocoles de chimiothérapie utilisés en 2^{ème} ligne.

LNH : Lymphome non-hodgkinien, MESNA : chimioprotecteur urinaire. Gemcitabine : antinéoplasique cytotoxique analogue de la pyrimidine.

Liste des abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine

5-HT₂ : 5-hydroxytryptamine-2 (récepteur)

5-HT₃ : 5-hydroxytryptamine-3 (récepteur)

5-HT₃-R : récepteur à la sérotonine 3

AchM : Acetylcholine muscarinique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASC : Aire sous la courbe

ASCO : American Society of Clinical Oncology

BCRP : Protéine de résistance au cancer du sein

CAR-T : Récepteurs chimériques antigéniques des lymphocytes T

CB1 : Cannabinoïd-1 (récepteur)

CD20 : Cluster of différenciation 20

CHE : Chimiothérapie hautement émétisante

CHRU : Centre hospitalier régional et universitaire

C_{max} : Concentration plasmatique maximale

CME : Chimiothérapie moyennement émétisante

CTCEA : Common terminology criteria for adverse events

CTZ : Chemoreceptor trigger zone

CYP 1A2 : isoforme du cytochrome 1A2

CYP 2D6 : isoforme du cytochrome 2D6

CYP 3A4 : isoforme du cytochrome 3A4

D₂ : Dopamine-2 (récepteur)

D₂-R : récepteur à la dopamine 2

ECG : Electrocardiogramme

EIG : Effet indésirable grave

ERK_{1/2} : Kinase régulée par un signal extracellulaire $\frac{1}{2}$

ESMO : European Society of Medical Oncology

FU : Fuorouracile

GABA_A : Récepteur de l'acide γ -aminobutyrique de type A

H₁ : Histamine-1 (récepteur)

ICO : Institut de cancérologie de l'ouest

IV : voie Intraveineuse

JNK : Kinase c-jun N-terminal

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

LNH : Lymphome non-hodgkinien

LPS : liaison protéines sériques

LYSA : Lymphoma study association

MASCC : Multinational Association of Medical Oncology

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

MIP α : Protéine inflammatoire du macrophage α

MIP-2 : Protéine inflammatoire du macrophage -2

MESNA : 2-mercaptoéthanesulfonate de sodium

NEPA : Netupitant-Palonosétron

NF κ B : Facteur nucléaire kappa-B

NK-1 : Neurokinine-1

NK1-R : récepteur à la neurokinine 1

NPT : Nutrition parentérale

NVIC : Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

OATP1 1B1 : Transporteur des anions organiques 1B1

OATP1 1B3 : Transporteur des anions organiques 1B3

OCT1 : Transporteur de cations organiques 1

P-gp : P-glycoprotéine

PO : voie *per os*

$T_{1/2}$: temps de demi-vie

Tmax : temps nécessaire pour atteindre la Cmax

Vd : Volume de distribution

Vu, le Président du jury,

Mme Christine Bobin-Dubigeon

Vu, le Directeur de thèse,

Mr Patrick Thomaré

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : Pasco – Matthieu, Yves, Edmond

Titre de la thèse : Interêt du Rolapitant dans la prise en charge des nausées / vomissements chimio-induits en hématologie.

Résumé de la thèse :

La chimiothérapie anti-cancéreuse systémique constitue toujours la pierre angulaire des traitements du cancer en dépit du récent avènement de stratégies innovantes et prometteuses telles que l'immunothérapie ou l'injection de cellules CAR-T en hématologie. Différents protocoles d'intensification souvent hautement ou moyennement émétisants ont été validés afin d'améliorer la survie sans progression voire la survie globale des patients notamment dans le traitement des lymphomes ou du myélome multiple. Ces chimiothérapies provoquent quasi systématiquement la survenue de nausées et vomissements particulièrement délétères au cours de la phase retardée du traitement, c'est à dire de 24 heures après son début et ce jusqu'à 5 jours après. Le rolapitant, un antagoniste des récepteurs NK₁, présente un rapport bénéfice-risque particulièrement intéressant dans la prévention de ces nausées / vomissements chimio-induits tardifs. L'utilisation et l'efficacité d'ores et déjà démontrée de cet agent en oncologie solide constitue un rationnel permettant d'envisager son introduction en association avec d'autres stratégies médicamenteuses comme traitement de support antiémétique prophylactique dans la prise en charge des hémopathies malignes.

Mots clés : Antagonistes NK₁-R, chimiothérapies, nausées / vomissements retardés, iatrogénie, observance, antiémétiques

Membres du jury :

Directeur de thèse : Dr Patrick Thomaré – Praticien PH Pharmacie clinique oncologique MAST, CHRU de Nantes

Pr. Marie-Christine Béné – Professeur des universités Praticien hospitalier service hématologie biologique, CHRU de Nantes

Dr Christine Bobin-Dubigeon – Maître de Conférences Université de Nantes Praticien hospitalier, ICO, Centre René Gauducheau

Dr Thomas Gastinne – Praticien hospitalier service hématologie, CHRU de Nantes