



Info suppl.

Actualisation du référentiel AFSOS, SFRO, SFH, SFNCM, SFCE, GFRP : nausées et vomissements radio-induits

Jean-Christophe Faivre¹, Charlotte Demoor-Goldschmitt², Arnaud Beddok³, Anne Schmitt⁴, Aurélie Malgras⁵, Didier Quilliot⁵, Joseph Fabre⁶, Aurore Perrot⁷, Nicolas Jovenin⁸, Charles Dupin⁹, Yoann Pointreau¹⁰, Florian Scotté¹¹, René-Jean Bensadoun¹², Vivien Charzat¹³, Juliette Thariat¹⁴

Disponible sur internet le :

- Département de radiothérapie, Institut de cancérologie de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
- Département de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest, 44800 Saint-Herblain, France
- Institut Jean-Godinot, 51000 Reims, France
- Département de soins de supports, Institut de cancérologie de Lorraine, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
- Département de nutrition, CHU de Nancy, 54035 Nancy, France
- Département de radiothérapie, hôpital de Troyes, 10000 Troyes, France
- Département d'hématologie, Oncopole-Institut universitaire du cancer de Toulouse, 31100 Toulouse, France
- Département d'oncologie médicale, polyclinique de Courlancy, 51100 Reims, France
- Département de radiothérapie, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France
- Département de radiothérapie, centre Jean-Bernard, 72100 Le Mans, France
- Département d'oncologie médicale, Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France
- Département de radiothérapie, French Riviera Cancer Center, 06250 Mougins, France
- Association francophone, pour les soins oncologiques de supports, 33323 Bègles, France
- Département de radiothérapie, François-Baclesse center, 14000 Caen, France

Correspondance :

Jean-Christophe Faivre, Département universitaire de radiothérapie-curiéthérapie, Institut de cancérologie de Lorraine-CLCC-Unicancer, 6, avenue de Bourgogne-CS 30 519, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France.
jeanchristophe.faivre@gmail.com

Mots clés

Nausées
Vomissements
Radiothérapie
Soins de support
Prévention
Traitement

■ Highlights

- L'incidence cumulée des nausées et vomissements radio-induits au cours d'une irradiation varie entre 40 et 80 %.
- Le risque émétogène radio-induit dépend de la localisation anatomique irradiée et de la chimiothérapie concomitante associée.
- En cas de radiothérapie exclusive, les indications de la prophylaxie primaire antiémétique dépendent du risque émétogène représenté par la localisation anatomique de l'irradiation.
- En cas de radiochimiothérapie concomitante, le risque émétogène est généralement plus élevé pour la chimiothérapie et la prophylaxie antiémétique primaire correspond à celle des nausées et vomissements chimio-induits.

- En cas d'échec de la prophylaxie primaire, il convient d'éliminer les diagnostics différentiels.
- Les traitements de rattrapage sont moins bien codifiés

■ Résumé

Introduction > Les nausées et vomissements radio-induits sont fréquents et de sévérité variable, potentiellement responsables d'une altération de la qualité de vie, de déshydratation, dénutrition, décompensation de comorbidités et pneumopathie d'inhalation. Ils peuvent induire un retard ou refus d'irradiation et une interruption des traitements oraux avec potentielle perte de chance. Ce référentiel propose de définir les bonnes pratiques de prise en charge des nausées et vomissements radio-induits.

Méthodes > L'AFSOS, la SFRO, la SFH, la SFNEP, la SFCE et le GFRP ont appliqué une méthodologie de consensus d'experts et relecteurs indépendants pour actualiser les recommandations sur les nausées et vomissements radio-induits.

Résultats > L'évaluation du risque émétogène dépend essentiellement de : 1) la localisation anatomique irradiée et 2) la chimiothérapie concomitante associée. Les nausées et vomissements radio-induits sont sous-diagnostiqués et sous-traités. En cas de radiothérapie exclusive, les indications de la prophylaxie primaire antiémétique dépendent du risque émétogène présenté par la localisation anatomique irradiée. La prophylaxie primaire antiémétique est initiée dès le début de l'irradiation et poursuivie jusqu'à 24 h après la fin de celle-ci. En cas de radiochimiothérapie concomitante, le risque émétogène de la chimiothérapie est généralement plus élevé ; la prophylaxie antiémétique primaire est celle des nausées et vomissements chimio-induits. En cas de nausées et vomissements radio-induits persistants malgré un traitement médical bien conduit, il convient d'évaluer leur retentissement et d'éliminer les diagnostics différentiels. Les traitements de rattrapage sont moins bien codifiés.

Conclusion > Les bonnes pratiques de prise en charge des nausées et vomissements radio-induits sont codifiées en première intention et contribuent à une meilleure prise en charge spécifique du cancer.

■ Summary

Update of guidelines of the AFSOS, SFRO, SFH, SFNCM, SFCE, GFRP for the management of radio-induced nausea and vomiting

Background > Radiation-induced nausea and vomiting have multiple clinical consequences: delay or refusal of irradiation (decreased antineoplastic efficacy of irradiation), altered quality of life, dehydration, malnutrition, interruption of treatment, decompensation of comorbidities and aspiration. These guidelines aim at defining good clinical practices for management of radiation-induced nausea and vomiting (RINV).

Methods > AFSOS, SFRO, SFH, SFNEP, SFCE and GFRP applied an expert consensus methodology to propose updated guidelines.

Results > RINV are underdiagnosed and undertreated. Assessment of the emetogenic risk depends on two main factors: 1) the irradiated anatomical localization and 2) the associated concomitant chemotherapy. In case of exclusive radiotherapy, primary antiemetic prophylaxis depends on the emetogenic risk of irradiated anatomical localization. Primary antiemetic prophylaxis is initiated at the onset of irradiation and continues until 24 h after the end of the irradiation. In the case of concomitant radiochemotherapy, the emetogenic risk is generally higher for chemotherapy and the primary antiemetic prophylaxis corresponds to that of chemotherapy-induced nausea and vomiting. In the case of persistence of these symptoms, subject to a well-conducted treatment, a rigorous diagnostic procedure must be carried out before being attributed

Keywords

Nausea
Vomiting
Radiotherapy
Supportive care
Prevention
Treatment

to radiotherapy and precise evaluation of their impact. Remedial treatments are less well codified.

Conclusion > It is essential to know and good management practices for radiation-induced nausea and vomiting.

Introduction

Les innovations technologiques de la radiothérapie (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [RCMI], radiothérapie guidée par l'image [RTGI]...) permettent une diminution de certains effets secondaires radio-induits mais aussi l'apparition de nouveaux effets secondaires ou la majoration d'effets secondaires connus [1]. L'incidence cumulée des nausées et vomissements radio-induits au cours d'une irradiation varie entre 40 et 80 % [2,3]. Ces effets indésirables sont parfois redoutés par les patients (comme pour la chimiothérapie) mais sont sous-estimés par les oncologues radiothérapeutes qui les considèrent souvent comme l'apanage de la chimiothérapie [4]. Cependant, il existe des mécanismes de nausées et vomissements radio-induits indépendants de ceux de la chimiothérapie, soit en rapport avec une irradiation directe de certaines structures anatomiques soit par relargage de substances émétogènes à partir de sites irradiés. Il existe une asymétrie de perception entre patients et professionnels de santé de la même manière que pour les nausées et vomissements chimio-induits. Ce sous-diagnostic conduit à un sous-traitement [3,5,6]. Quatre sociétés savantes ont développé des référentiels de bonnes pratiques cliniques relatives aux nausées et vomissements radio-induits : le NCCN, la MASCC conjointement avec l'ESMO et l'ASCO [7-10].

L'objectif de ce travail est d'actualiser le référentiel pluridisciplinaire et pluriprofessionnel de pratique clinique relatif à la prise en charge des nausées et vomissements radio-induits [11].

Méthodes

Les référentiels en soins de support sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science destinées à aider à la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi qu'au suivi des patients par les soignants. Ces référentiels visent à apporter des repères précis, à harmoniser les pratiques habituelles en soins oncologiques de support, à réduire les traitements et actes inutiles ou à risque, à éviter les ruptures dans le parcours de santé et *in fine* à améliorer la qualité des soins. La méthodologie d'élaboration détaillée du référentiel est disponible sur www.afsos.org.

Le référentiel a été créé en 2018 par un groupe de travail et un groupe de relecture multidisciplinaire regroupant les membres

de l'Association francophone pour les soins oncologiques de support (AFSOS) et de la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), de la Société française d'hématologie (SFH), de la Société française francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNCM) et de la Société française de cancérologie de l'enfant (SFCE) et du Groupe français des radiothérapeutes pédiatres (GFRP). Les groupes de travail et de relecture pour l'actualisation du référentiel étaient pilotés par un coordinateur scientifique oncologue radiothérapeute avec un soutien méthodologique et administratif. Il était composé de médecins de différentes disciplines (oncologie radiothérapie, oncologie médicale, oncohématologie, oncologie pédiatrique, chirurgie oncologique, nutrition - diététique, hépatogastro-entérologie).

Le référentiel a été élaboré en quatre phases :

- phase de revue et synthèse de la littérature : une analyse et une synthèse des données de la littérature ont été réalisées pour élaborer des propositions de référentiel ;
- phase de rédaction de l'actualisation du référentiel : le groupe de travail a élaboré le référentiel grâce à des réunions répétées en téléconférence et par correspondance électronique. La rédaction du référentiel a été basée sur des textes concis et des arbres de décision simples et pragmatiques. Les références bibliographiques les plus notables ont été listées ;
- phase de relecture : le référentiel produit par le groupe de travail a ensuite été présenté, modifié et soumis à un processus de validation externe par un groupe de lecture élargi de professionnels lors des Journées nationales des référentiels-réseaux en soins oncologiques de support de l'Afsos ;
- phase de finalisation : la version du référentiel validée en atelier a été finalisée et mise en forme. La diffusion du référentiel s'effectuera par les sites internet de l'AFSOS (www.afsos.org), de la SFRO (www.sfro.org), de la SFH (www.sfh.hematologie.net), de la SFNCM (www.sfncm.org), de la SFCE (www.sfce.sfpediatrie.com), du Groupe Français des radiothérapeutes pédiatres (GFRP) et des réseaux régionaux de cancérologie dans un format téléchargeable et imprimable.

Sur le plan juridique, les référentiels en soins oncologiques de support ne sont pas opposables en tant que norme de soins appropriés et ne tiennent pas compte du caractère personnalisé des soins spécifiques à chaque patient. Avec le développement rapide des connaissances scientifiques, de nouvelles données

scientifiques peuvent être rendues publiques entre le développement de ces recommandations et leur publication. Aucun des membres du groupe de travail n'a de conflit d'intérêts en rapport avec ce sujet.

Dans sa phase initiale 2018, puis son actualisation 2023, le référentiel a été basé sur une revue de la littérature réalisée à l'aide du moteur de recherche Pubmed. Un filtrage supplémentaire des articles obtenus a été effectué et une revue systématique fut réalisée. Ensuite une recherche des publications secondaires a eu lieu. Les critères de recherche étaient les suivants : « *nausea* », « *vomiting* », « *neoplasm* » ; études rétrospectives ou prospectives, contrôlées ou non ; définition ; facteurs de risque ; physiopathologie, prévention, prise en charge. Les études suivantes ont été exclues : article dans une langue différente de l'anglais ou du français, article de type éditorial, lettre, cas clinique. Les données des études ont été extraites par deux membres du groupe de travail.

Résultats

Définition

Les nausées et vomissements radio-induits ont classiquement caractérisés par une phase latente asymptomatique, puis une période de nausées et/ou de vomissements [12]. Leur survenue par rapport à la première séance de radiothérapie peut varier. La nausée est une perception subjective difficile à définir se traduisant par une sensation épigastrique désagréable, souvent associée à un malaise, un dégoût de la nourriture et des boissons, une hypersalivation, associée à une envie de vomir, suivie ou non de vomissements. Le vomissement est l'expulsion violente de matières contenues dans l'estomac. On distingue quatre présentations cliniques des nausées et vomissements radio et/ou chimio-induits :

- nausées et vomissements radio-induits/nausées et vomissements chimio-induits anticipés : ils surviennent avant la radiothérapie et/ou chimiothérapie [13] ;

- nausées et vomissements radio-induits/nausées et vomissements chimio-induits aigus : ils surviennent au cours des 24 premières heures de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie [14] ;
- nausées et vomissements radio-induits/nausées et vomissements chimio-induits retardés : ils surviennent après la vingt-quatrième heure de la radiothérapie et/ou chimiothérapie sans limite de fin [15] ;
- nausées et vomissements radio-induits/nausées et vomissements chimio-induits réfractaires : ils surviennent malgré un traitement antiémétique prophylactique bien mené [16] ;
- NB : nous ne retenons pas la terminologie de nausées et vomissements radio-induits « paroxystiques » comme pour les nausées et vomissements chimio-induits car les séances de radiothérapie s'enchaînent habituellement plusieurs jours ou semaines d'affilés.

La sévérité des nausées et vomissements radio-induits/nausées et vomissements chimio-induits est évaluée selon la classification NCI-CTAE V5 et est présentée en [tableau 1](#). Les données de la littérature reposent essentiellement sur la radiothérapie conformationnelle en trois dimensions. Il serait nécessaire de réactualiser ces données pour la RCMI et la radiothérapie stéréotaxique (RCS).

En cas d'irradiation encéphalique, une encéphalopathie aiguë peut exister la première semaine d'irradiation responsable de symptômes d'hypertension intracrânienne : les nausées et vomissements peuvent être associés à des céphalées, une somnolence et une aggravation des troubles neurologiques pré-existants. Les symptômes sont souvent mineurs, d'évolution favorable en quelques jours, mais peuvent évoluer vers un engagement cérébral parfois fatal.

Physiopathologie

Mal connue, la physiopathologie des nausées et vomissements radio-induits est probablement similaire à celle des nausées et vomissements chimio-induits [17]. Elle est sous-tendue par

TABLEAU 1

Classification des nausées et vomissements selon la NCI-CTAE V 4.03 (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit sans retentissement sur les prises alimentaires	Réduction des apports alimentaires sans perte de poids significative, dénutrition ou déshydratation	Apport calorique ou hydrique insuffisant Hydratation IV ou nutrition entérale ou parentérale nécessaire	-	-
Vomissements	1/24 h	2 à 5/24 h hydratation IV < 24 h	≥ 6/24 h Hydratation IV ou nutrition parentérale exclusive ≥ 24 h	Risque vital	Décès

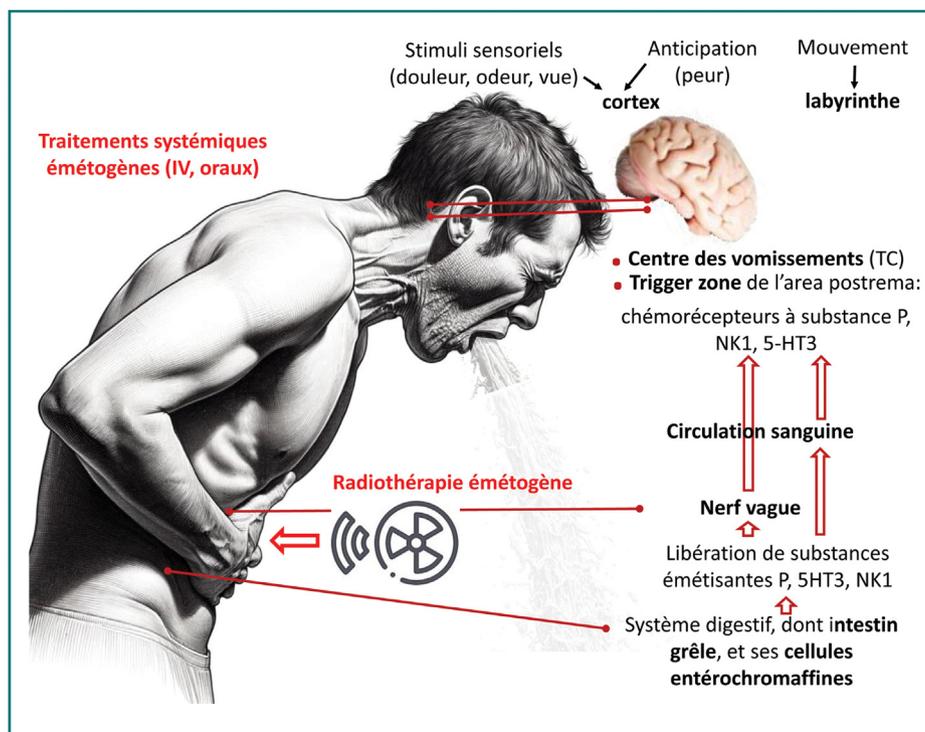


FIGURE 1
Physiopathologie des nausées et vomissements radio-induits. (5-HT3 : sérotonine)

deux grands types de mécanismes : les mécanismes neurologiques centraux et des mécanismes périphériques au niveau du tube digestif. Les principaux acteurs impliqués dans les mécanismes émétogènes sont présentés en *figure 1*.

L'intestin contient des cellules à renouvellement rapide particulièrement sensibles aux radiations ionisantes et à la chimiothérapie, induisant la libération de radicaux libres. La paroi intestinale contient des cellules entérochromaffines qui ont la propriété de libérer des substances émétogènes, principalement de la sérotonine (5-HT3) et à un moindre degré de la dopamine et de la substance P, en réponse à la production de radicaux libres. Ces neurotransmetteurs interagissent avec leurs récepteurs situés au niveau des afférences du nerf vague localisées dans la paroi intestinale, et dont les fibres vont se projeter vers le noyau du faisceau solitaire dans le tronc cérébral. L'information est ensuite intégrée par le complexe vagal dorsal et transmise au centre des vomissements, qui n'est pas une zone anatomique précise mais plutôt un ensemble de neurones disséminés dans la moelle allongée (tronc cérébral), et va déclencher la réaction émétique. Les substances émétogènes véhiculées par voie hématogène ou le liquide céphalorachidien, et les fibres nerveuses afférentes du nerf vague transmettent le stimulus au niveau du tronc cérébral, ce qui déclenche le réflexe nauséux [18]. Le centre des vomissements peut être

également stimulé par la zone gâchette chémoréceptrice (ZGC) localisée à l'intérieur de l'area postrema à la partie inférieure du quatrième ventricule. Les neurotransmetteurs ont un rôle crucial au niveau cérébral ; des récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques et à la neurokinine 1 (NK-1) sont présents au niveau du complexe vagal dorsal, et de l'area postrema et reconnaissent respectivement la sérotonine, la dopamine et la substance P [19].

En parallèle de cette émétogénèse médiée par les neurotransmetteurs au niveau de l'area postrema, il existe probablement un impact direct de l'irradiation de l'area postrema dans l'émétogénèse [20-23]. La physiopathologie est mal connue. Cette stimulation directe de l'area postrema pourrait être en lien avec un œdème cérébral radio-induit ou une irradiation directe. Un atlas de contourage basé sur du contourage IRM a permis de définir les modalités de contourage du complexe vagal dorsal comprenant l'area postrema afin d'épargner cette structure [24]. Les nausées et vomissements radio-induits et les nausées et vomissements chimio-induits sont également associés aux aversions conditionnées, c'est-à-dire que des stimuli non émétogènes peuvent induire des nausées et/ou des vomissements. Les signaux environnementaux peuvent provoquer des nausées même plusieurs années après le traitement. Le mécanisme de ce conditionnement est mal connu.

Bonnes pratiques en soins oncologiques de support

Une prise en charge en trois temps est proposée :

- Premier temps = avant l'irradiation : a) délivrer une information au patient lors des consultations par le médecin, le manipulateur ou l'infirmière de coordination, éventuellement complétée par un livret patient ; b) mettre en place les mesures préventives associées en fonction du cancer irradié ; et, respecter des contraintes de dose aux organes à risque, tant au niveau du système nerveux central que du tube digestif. Elles ne sont pas détaillées dans ce référentiel puisque les organes à risque, et leurs toxicités associées, ont été décrits ailleurs [25]. Les systèmes de planification de la radiothérapie fournissent des données dosimétriques qui peuvent aider à l'estimation du risque de nausées et vomissements radio-induits. Des observations récentes suggèrent une modification La dose de rayonnement et le volume de l'intestin grêle ainsi que le tronc cérébral et notamment l'area postrema pourraient être utilisés pour prédire le risque de nausées et vomissements radio-induits. Deux études, l'une rétrospective, l'autre prospective, montrent qu'une V24 < 76 % au niveau de l'area postrema est prédictive du risque de survenue de nausées et vomissements radio-induits. Pour les contraintes de dose à l'intestin grêle et le tronc cérébral, on peut se reporter aux recommandations du RECORAD [25]. Les données de corrélation dosimétriques à des organes impliqués dans les nausées et vomissements radio-induits restent limitées

(études sur de petits effectifs, évaluation des nausées et vomissements radio-induits discutables) et sous-évaluées en pratique quotidienne [21,26] ;

- deuxième temps = pendant l'irradiation : évaluer et prendre en charge les effets secondaires en cours de radiothérapie ;
- troisième temps = après l'irradiation : évaluer et prendre en charge les effets secondaires à long terme permettant le contrôle a posteriori des irradiations délivrées.

Évaluation du risque émétogène

Les facteurs de risque des nausées et vomissements radio-induits et/ou nausées et vomissements chimio-induits sont présentés sur la *figure 2*. Le risque émétogène dépend de deux facteurs principaux [3,5,27] :

- la localisation anatomique irradiée qui permet de classer l'irradiation de minime à haut risque émétogène. L'importance du risque émétogène en fonction de la localisation anatomique irradiée est présentée dans le *tableau II* ;
- la chimiothérapie concomitante qui peut être associée le cas échéant : le risque émétogène de la chimiothérapie est généralement supérieur à celui de la radiothérapie.

Le risque émétogène dépend également d'autres facteurs même s'ils n'ont pas d'impact sur la prévention des nausées et vomissements radio-induits [3,5,28] :

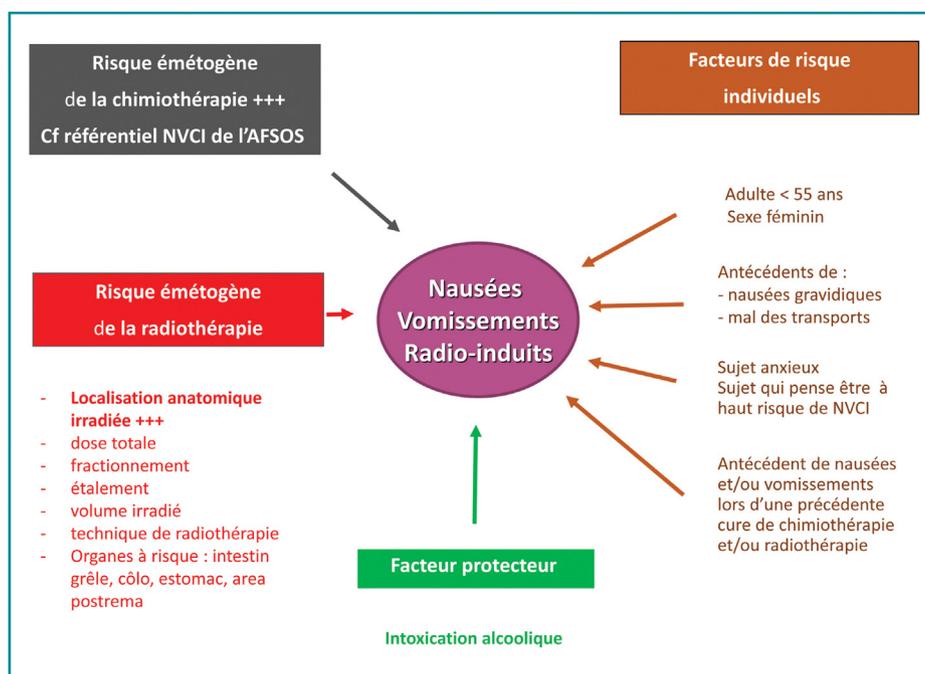


FIGURE 2

Facteurs de risque de nausées et/ou vomissements radio et/ou chimio-induits

TABLEAU II

Importance du risque émétogène en fonction de la localisation anatomique irradiée chez l'adulte

Risque émétogène	Localisation anatomique
Haut	Irradiation corporelle totale
Modéré	Abdomen, cérébrospinal
Faible	Encéphale, ORL, thorax, pelvis
Minime	Sein, membres

- les facteurs liés à la radiothérapie : dose totale, fractionnement, étalement, volume irradié, technique de radiothérapie, dose aux organes à risque (intestin grêle, area postrema).
- les facteurs individuels liés au patient lui-même, de la même manière que pour les nausées et vomissements chimio-induits : adulte jeune (moins de 55 ans), antécédent de nausées et vomissements chimio-induits, de nausées et vomissements gravidiques et de mal des transports, sexe féminin, troubles anxieux. L'addiction à l'alcool est un facteur protecteur.

Prise en charge

On distingue trois situations :

- prophylaxie primaire : traitement préventif systématique optimal dès le premier cycle de chimiothérapie/dès la première séance de radiothérapie contre les nausées et vomissements chimio-induits et nausées et vomissements radio-induits à la phase aiguë et à la phase retardée ;
- prophylaxie secondaire : réévaluation et adaptation du traitement préventif à la suite survenue de nausées et vomissements radio-induits et nausées et vomissements chimio-induits lors du précédent cycle de chimiothérapie/séances de radiothérapie ;
- traitements de secours : traitements à mettre en place en cas de nausées et vomissements chimio-induits et/ou nausées et vomissements radio-induits résistants à une prophylaxie bien conduite

La mise en œuvre de la prophylaxie primaire est présentée en *figure 3*. On distingue deux situations pour la prévention des nausées et vomissements radio-induits : 1) la radiothérapie concomitante à la chimiothérapie et/ou une thérapie ciblée et 2) la radiothérapie exclusive [7-9].

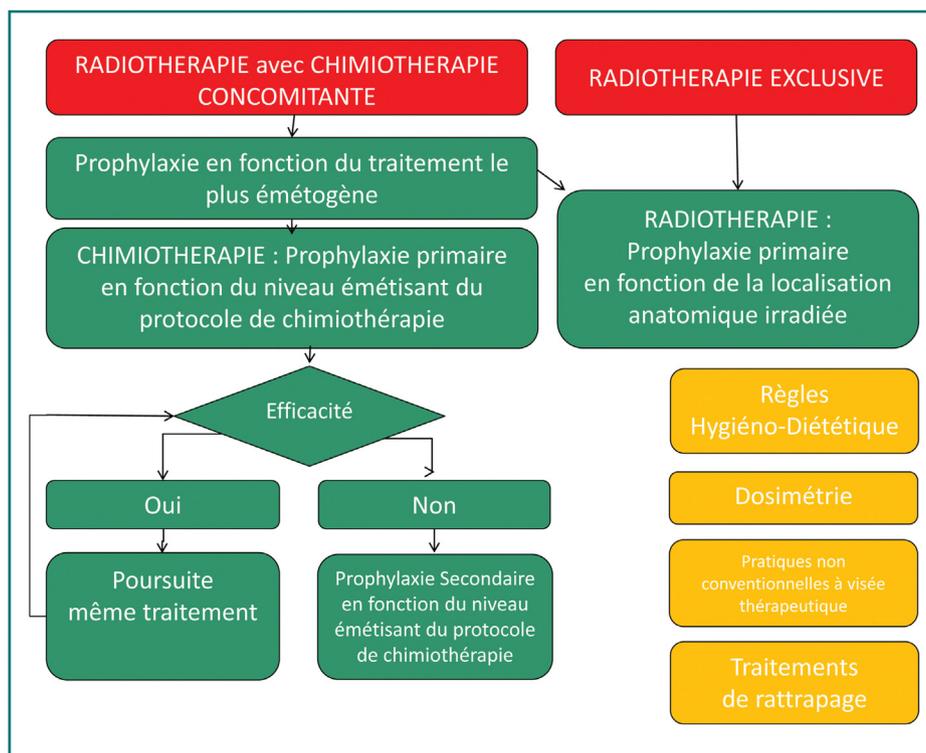


FIGURE 3
Prophylaxie des nausées et vomissements radio-induits

MASCC/ESMO, ASCO

En cas de radiothérapie concomitante à une chimiothérapie et/ou une thérapie ciblée

Le risque émétogène est généralement plus élevé pour la chimiothérapie. La prévention et le traitement de rattrapage correspondent à ceux des nausées et vomissements chimio-induits définis par le NCCN, la MASCC conjointement avec l'ESMO et l'ASCO [7-9].

En cas de radiothérapie exclusive

Prophylaxie primaire antiémétique

Indications

Les indications de la prophylaxie primaire antiémétique en fonction du risque émétogène de l'irradiation sont présentées dans le [tableau III](#) [7,29]. Il n'y a pas de place pour l'olanzapine, les cannabinoïdes et le NEPA (Nétupitant Palonosétron). Une adaptation de la prophylaxie en fonction des facteurs individuels du patient est possible dans certains cas (accord d'experts). Hors irradiation encéphalique, la place des corticoïdes en association aux antagonistes 5-HT3 est de plus en plus remise en cause. La prophylaxie antiémétique par corticoïdes peut alors nécessiter un inhibiteur de la pompe à protons à dose prophylactiques dans le respect strict de ses indications (prescription d'une corticothérapie en association à un AINS et un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant). Certaines données suggèrent un effet proto-oncogène des IPP en plus de l'iatrogénie déjà connue des IPP et leur sur prescription majeure.

La prise en charge des nausées et vomissements anticipés est identique à celle des nausées et vomissements chimio-induits définie par le NCCN, la MASCC conjointement avec l'ESMO et l'ASCO [7-9]. En cas d'irradiation encéphalique, une

corticothérapie peut être débutée en prophylaxie primaire. En cas de symptômes neurologiques pré-existants (tels ceux d'une hypertension intracrânienne) nécessitant une corticothérapie, celle-ci est majorée dès le début de l'irradiation.

Il n'y a pas d'indication de prophylaxie en cas de curiethérapie. En cas de radiothérapie stéréotaxique, une prophylaxie peut être proposée en cas de proximité du tube digestif de la zone irradiée. Les radioprotecteurs n'ont pas fait la preuve de leur efficacité [30].

Posologies

Les posologies des principaux traitements antiémétiques disponibles en France sont présentées dans le [Tableau IV \(annexe\)](#). Les anti-dopaminergiques comme la dompéridone, le métoclopramide, peuvent être raisonnablement utilisés même s'ils n'ont pas été évalués au sens strict dans la prévention et la prise en charge des nausées et vomissements radio-induits. Pour les antagonistes de la 5-HT3, une dose unique semble aussi efficace qu'une double prise par jour et la voie per os semble aussi efficace que la voie intraveineuse par analogie avec les nausées et vomissements chimio-induits [31,32].

La durée optimale du traitement est mal connue. La prophylaxie primaire antiémétique s'initie dès le début de l'irradiation et se poursuit jusqu'à 24 h après la fin de l'irradiation. En cas de mauvaise tolérance des médicaments antiémétiques, l'arrêt ou le relais par un autre traitement antiémétique est conseillé, d'autant plus si cela a lieu après deux semaines d'irradiation ; la majorité des symptômes ayant cependant lieu durant les deux premières semaines de l'irradiation.

Tolérance

Les antagonistes 5-HT3 (sétrons) ont des effets secondaires habituellement modérés tels que céphalées, constipation et

TABLEAU III

Prophylaxie antiémétique en fonction du risque émétogène chez l'adulte

Risque émétogène	Indications pour la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RT3D) et la radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) seulement
Haut Irradiation corporelle totale	Prophylaxie avec antagoniste 5 HT3 1 h avant chaque séance et jusqu'à 24 h après la fin de la radiothérapie +corticothérapie les 5 premiers jours de l'irradiation*
Modéré Abdomen supérieur, craniospinale	Prophylaxie avec antagoniste 5 HT3 1 h avant chaque séance et jusqu'à 24 heures après la fin de la radiothérapie ± corticothérapie les 5 premiers jours de l'irradiation*
Faible ORL, thorax, pelvis	Rattrapage avec corticothérapie, antidopaminergique ou antagoniste 5 HT3 1 h avant chaque séance et jusqu'à 24 heures après la fin de la radiothérapie
Encéphale	Rattrapage avec corticothérapie. En cas de symptômes neurologiques préexistants nécessitant une corticothérapie, celle-ci devra être majorée dès le début de l'irradiation
Minime Extrémités, sein	Rattrapage avec corticothérapie, antidopaminergique ou antagoniste 5 HT3 avant chaque séance (1 heure avant) et jusqu'à 24 heures après la fin de la radiothérapie

augmentation transitoire des transaminases [33-35]. En cas d'irradiation abdominale, ils peuvent parfois permettre une diminution de la diarrhée secondaire à l'entérite radique aiguë associée [2,36]. Les corticoïdes, eux aussi, peuvent conduire à des effets secondaires modérés habituels tels qu'une insomnie et des bouffées vasomotrices de la face. Ils permettent également un effet anti-inflammatoire et co-antalgique [37] et peuvent nécessiter la prescription d'un inhibiteur de la pompe à proton chez les patients à risque d'ulcère gastroduodénal (patients sous anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou traités par antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant). Les anti-dopaminergiques quant à eux peuvent être responsables de somnolence, troubles extrapyramidaux, confusion, sécheresse buccale, constipation, hypotension orthostatique).

En cas d'échec de la prophylaxie primaire : prises en charge diagnostique et thérapeutique de rattrapage
Démarche diagnostique devant des nausées et vomissements en cours d'irradiation

Il convient de mener une démarche diagnostique rigoureuse avant d'attribuer ceux-ci à la radiothérapie. Il faut éliminer les diagnostics différentiels de nausées et de vomissements, notamment les plus fréquentes : hypercalcémie, régurgitation, reflux gastro-œsophagien, chimiothérapie associée, urgences médicochirurgicales, médicaments (antibiotiques, opiacés), insuffisance rénale aiguë (tumorale ou chimiotoxique), hypertension intracrânienne, méningite carcinomateuse, syndrome coronarien aigu inférieur (5FU), hépatite et mauvaise tolérance d'une nutrition entérale.

Il faut évaluer le retentissement des nausées et vomissements, cliniquement, par la mesure du poids, du pourcentage de perte de poids en fonction du temps, de l'indice de masse corporelle, de l'évaluation des ingesta (échelle visuelle analogique) et la recherche de signes de déshydratation. La réalisation d'un ionogramme sanguin, urée, créatininémie, hémocrite, albuminémie, transthyrétine est nécessaire en cas de signe de déshydratation, d'altération de l'état général, de perte de poids importante ou chez des sujets fragiles ou âgés.

Les indications d'hospitalisation correspondent à l'ensemble des complications liées aux nausées et vomissements et la décompensation d'une affection associée :

- interruption des traitements indispensables pris par voie orale (exemple : anticoagulants) ;
- décompensation d'une affection associée ;
- déshydratation et troubles hydroélectrolytiques (insuffisance rénale, hypokaliémie, hyperchlorémie, alcalose métabolique) nécessitant une correction par voie parentérale (impossibilité de voie orale) [38] ;
- dénutrition en cas de nausées et vomissements subaigus ;

- troubles de la conscience (augmentant le risque de pneumopathie d'inhalation [syndrome de Mendelssohn]) [39] ;
- œsophagite ;
- déchirure longitudinale du cardia liée aux efforts de vomissements (syndrome de Mallory-Weiss) ;
- rupture de l'œsophage (syndrome de Boerhaave).

Traitement de rattrapage

La prise en charge des nausées et vomissements radio-induits comprend une prise en charge non spécifique. Il peut être nécessaire de discuter la place de la nutrition artificielle (entérale ou parentérale) selon perte de poids/apports alimentaires et durée prévisible des vomissements, l'état nutritionnel initial et le rattrapage de l'état nutritionnel (reprise de poids) et de discuter nutrition entérale en prophylaxie (comme dans la greffe de moelle osseuse).

En cas de radiothérapie associée à la chimiothérapie, le traitement de rattrapage est identique aux traitements de rattrapage des nausées et vomissements chimio-induits.

En cas de radiothérapie exclusive, les traitements de rattrapage sont moins bien codifiés. Les traitements antidopaminergiques, corticoïdes et benzodiazépines peuvent être utilisés. Il ne faut pas sous-estimer la part psychologique des symptômes à type de nausées et vomissements. En cas d'absence de prophylaxie antiémétique, le traitement de rattrapage commence par un antagoniste 5-HT₃ (sétrons) prescrit de la même manière que la prophylaxie primaire. Les antagonistes des récepteurs à la neurokinine 1 (aprépitant, nupititan, rolapitan) sont en cours d'évaluation sans que l'on puisse les recommander pour le moment en rattrapage [40-42] ainsi que l'olanzapine [43]. Il ne faut pas oublier de prendre en charge les autres causes de nausées et vomissements associées.

Par ailleurs, il n'y a pas à ce jour de niveau de preuve suffisant permettant de recommander le recours aux pratiques non conventionnelles à visée thérapeutique dans ce cadre [44].

Il est nécessaire d'adapter les formes galéniques quand la voie per os devient difficile ou impossible. Des galéniques alternatives existent avant de recourir aux voies invasives intraveineuses, sous-cutanées ou intramusculaires des antiémétiques et des autres médicaments. Pour les traitements antagonistes de la 5-HT₃ (sétrons), ils existent en forme lyoc, suppositoire, sirop ou film orodispersible. Pour les anti-dopaminergiques, le métoclopramide existe en suppositoire et solution buvable. Pour les corticoïdes, il n'existe pas d'autre galénique pour la dexaméthasone. Cependant, la voie intraveineuse peut avoir l'avantage de permettre une réhydratation du patient en même temps.

Mesures hygiéno-diététiques

Elles sont délivrées lors de consultations par un(e) diététicien(ne). Elles demeurent empiriques. On peut citer les mesures hygiéno-diététiques suivantes :

- fractionner l'alimentation : mangez de petites quantités régulièrement et souvent dans la journée ;

- boire souvent en petites quantités et lentement ;
- manger lentement ;
- consommer des aliments froids plutôt que chauds dont les odeurs peuvent déclencher des nausées ;
- privilégier les aliments à goût neutre ;
- favoriser les aliments bien tolérés et qui font envie. Il n'y a pas d'interdits, c'est la tolérance des aliments qui compte ;
- manger des aliments lisses et épais (potages épais, purées, flans, desserts à base de semoule ou tapioca) : les morceaux augmentent le brassage dans l'estomac, ce qui favorise les vomissements, tandis que la vidange gastrique est plus rapide avec des aliments lisses ;
- éviter les aliments difficiles à digérer comme les aliments frits ou gras ;
- maintenir une position assise pendant 30 minutes après le repas ; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique ;
- évitez les vêtements qui compriment l'abdomen ;
- veillez à une bonne hygiène buccodentaire.

Ces mesures hygiénodététiques doivent être renouvelées régulièrement au cours et au décours de l'irradiation.

Particularités en pédiatrie

Les nausées vomissements sont parmi les effets secondaires les moins bien perçus par les parents [45]. Peu de données ont été publiées concernant les nausées et vomissements radio-induits en pédiatrie. Néanmoins, des spécificités sont retrouvées comme une majoration du risque de nausées et vomissements radio-induits avec l'âge (sensibilité accrue des adolescents par rapport aux jeunes enfants), une meilleure tolérance des irradiations abdominales, en particulier eu égard à la taille du champ d'irradiation. Par exemple, dans une étude portant sur dix enfants d'un âge médian de 9,9 ans atteints de sarcomes avec dissémination péritonéale ou ascite maligne traités par radiothérapie de l'abdomen en totalité à la dose de 24 Gy, aucunes nausées et vomissements radio-induits de grade ≥ 2 n'ont été observés (70 % de nausées grade I-40 % de vomissements grade I) mais leur fréquence était augmentée en cas de chimioradiothérapie concomitante [46]. En revanche, l'irradiation encéphalique ou craniospinale semble moins bien tolérée sur le plan des nausées et vomissements radio-induits que chez l'adulte (> 60 % grade I-II les deux premières semaines), en particulier en cas de tumeur en place,

de chirurgie récente ou de chimiothérapie concomitante [47,48]. Dans le cadre des conditionnements pour les greffes de moelle osseuse avec des irradiations corporelles à la dose de 12 Gy, avec une prophylaxie systématique, la tolérance aiguë est généralement correcte (< 5 % de grade ≥ 2) [49].

Concernant la prise en charge, les recommandations présentées dans le **tableau V (annexe)** sont adaptées des connaissances chez l'adulte, des quelques publications pédiatriques et des accords d'experts. Le **tableau VI (annexe)** liste les principales molécules utilisées en France et est adapté des recommandations des nausées et vomissements chimio-induits en pédiatrie [50-56].

La corticothérapie très utilisée en pédiatrie est souvent moins bien tolérée que chez l'adulte avec entre autres comme effets secondaires fréquents, une augmentation parfois majeure de l'appétit et un retentissement sur le comportement (surexcitation, sautes d'humeur, troubles du sommeil), même en cas de traitement court.

Conclusion

Par méconnaissance des oncologues radiothérapeutes, les nausées et vomissements radio-induits sont sous-diagnostiqués et par conséquent souvent sous-traités. Afin d'améliorer leur prise en charge, il est essentiel de connaître et d'appliquer les référentiels de bonnes pratiques existantes. La gestion des symptômes est un aspect extrêmement important de la prise en charge des patients atteints de cancer et nécessite une prise en charge précoce et efficace adaptée. Ces éléments devraient s'inscrire dans une démarche globale de formation et d'homogénéisation des bonnes pratiques en soins oncologiques de supports dans chaque service de radiothérapie.

Remerciements : Vivien Charzat (méthodologistes) pour l'aide apportée à la réalisation du référentiel et l'ensemble du groupe de travail et de relecture en 2018 et 2021 avec l'aide des sociétés savantes suivantes : SFRO, SFH, SFCE, GFRP, SFNCM et AFSOS.

Financements : AFSOS – Association francophone pour les soins oncologiques de supports.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Membres du groupe de révision 2023 : Jean-Christophe Faivre, Charlotte Goldschmidt, Juliette Thariat, René-Jean Bensadoun, Yoann Pointreau, Aurélie Malgras, Didier Quilliot, Charles Dupin.



Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2024.08.015>.

Références

- [1] Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:747-55.
- [2] Feyer PC, Maranzano E, Molassiotis A, et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): MASCC/ESMO guideline for antiemetics in radiotherapy: update 2009. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl 1):S5-14.
- [3] Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2010;94:36-41.
- [4] Horiot J-C. Prophylaxis versus treatment: is there a better way to manage radiotherapy-induced nausea and vomiting? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1018-25.
- [5] Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer* 2009;17:23-32.
- [6] Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:619-25.
- [7] Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2011;29:4189-98.
- [8] Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, 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:v119-33.
- [9] Ruhlmann CH, Jahn F, Jordan K, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2016;25(1):309-16.
- [10] Ruhlmann CH, Jordan K, Jahn F, et al. 2023 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: prevention of radiotherapy- and chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2023;32:26.
- [11] Faivre JC, Tomaszewski F, Demoor-Goldschmitt C, et al. AFSOS-SFRO-SFH-SFNEP-SFCE-GFRP guidelines on radio-induced nausea and vomiting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;180:103825.
- [12] Danjoux CE, Rider WD, Fitzpatrick PJ. The acute radiation syndrome. A memorial to William Michael Court-Brown. *Clin Radiol* 1979;30:581-4.
- [13] Morrow GR, Roscoe JA, Hynes HE, et al. Progress in reducing anticipatory nausea and vomiting: a study of community practice. *Support Care Cancer* 1998;6:46-50.
- [14] Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.
- [15] Morrow GR, Hickok JT, Burish TG, et al. Frequency and clinical implications of delayed nausea and delayed emesis. *Am J Clin Oncol* 1996;19:199-203.
- [16] Navari RM. Treatment of Breakthrough and Refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting. *BioMed Res Int* 2015;2015:595894.
- [17] Navari RM, Aapro M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;374:1356-67.
- [18] Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358:2482-94.
- [19] Hawkins R, Grunberg S. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: challenges and opportunities for improved patient outcomes. *Clin J Oncol Nurs* 2009;13:54-64.
- [20] Kocak-Uzel E, Gunn GB, Colen RR, et al. Beam path toxicity in candidate organs-at-risk: assessment of radiation emetogenesis for patients receiving head and neck intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2014;111:281-8.
- [21] Lee VHF, Ng SCY, Leung TW, et al. Dosimetric predictors of radiation-induced acute nausea and vomiting in IMRT for nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:176-82.
- [22] Alexander E, Siddon RL, Loeffler JS. The acute onset of nausea and vomiting following stereotactic radiosurgery: correlation with total dose to area postrema. *Surg Neurol* 1989;32:40-4.
- [23] Ciura K, McBurney M, Nguyen B, et al. Effect of brain stem and dorsal vagus complex dosimetry on nausea and vomiting in head and neck intensity-modulated radiation therapy. *Med Dosim* 2011;36:41-5.
- [24] Beddok A, Faivre J-C, Coutte A, et al. Practical contouring guidelines with an MR-based atlas of brainstem structures involved in radiation-induced nausea and vomiting. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2019;130:113-20.
- [25] Noël G, Antoni D, Barillot I, et al. [Delineation of organs at risk and dose constraints]. *Cancer Radiother J Soc Fr Radiother Oncol* 2016;20 (Suppl.):S36-60.
- [26] Kocak-Uzel E, Gunn GB, Colen RR, et al. Beam path toxicity in candidate organs-at-risk: assessment of radiation emetogenesis for patients receiving head and neck intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2014;111:281-8.
- [27] Feyer P, Jahn F, Jordan K. Prophylactic management of radiation-induced nausea and vomiting. *BioMed Res Int* 2015;2015:893013.
- [28] Feyer P, Jahn F, Jordan K. Prophylactic management of radiation-induced nausea and vomiting. *BioMed Res Int* 2015;2015:893013.
- [29] Roila F, Herrstedt J, Gralla RJ, et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: guideline update and results of the Perugia consensus conference. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl. 1):S63-5.
- [30] Law A, Kennedy T, Pellitteri P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous amifostine in minimizing radiation-induced toxicities in patients receiving combined-modality treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1361-8.
- [31] Seynaeve C, Schuller J, Buser K, et al. Comparison of the anti-emetic efficacy of different doses of ondansetron, given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study. *Ondansetron Study Group. Br J Cancer* 1992;66:192-7.
- [32] Alfieri AB, Cubeddu LX. Comparative efficacy of a single oral dose of ondansetron and of buspirone against cisplatin-induced emesis in cancer patients. *Br J Cancer* 1995;72:1013-5.
- [33] Jordan K, Roila F, Molassiotis A, et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009. *Support Care Cancer* 2011;19(Suppl. 1):S37-44.
- [34] Priestman TJ, Roberts JT, Upadhyaya BK. A prospective randomized double-blind trial comparing ondansetron versus prochlorperazine for the prevention of nausea and vomiting in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Clin Oncol R Coll Radiol GB* 1993;5:358-63.
- [35] Spitzer TR, Friedman CJ, Bushnell W, et al. Double-blind, randomized, parallel-group study on the efficacy and safety of oral granisetron and oral ondansetron in the prophylaxis of nausea and vomiting in patients receiving hyperfractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:203-10.
- [36] Franzén L, Nyman J, Hagberg H, et al. A randomised placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Ann Oncol* 1996;7:587-92.
- [37] Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1463-72.
- [38] Abdelsayed GG. Management of radiation-induced nausea and vomiting. *Exp Hematol* 2007;35:34-6.
- [39] Abdelsayed GG. Management of radiation-induced nausea and vomiting. *Exp Hematol* 2007;35:34-6.
- [40] Jahn F, Riesner A, Jahn P, et al. Addition of the neurokinin-1-receptor Antagonist (RA)

- aprepitant to a 5-hydroxytryptamine-ra and dexamethasone in the prophylaxis of nausea and vomiting due to radiation therapy with concomitant cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:1101-7.
- [41] Emami H, Hematti S, Saeidian SM, et al. The efficacy of combination of ondansetron and aprepitant on preventing the radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J Res Med Sci* 2015;20:329-33.
- [42] Dennis K, Zhang L, Lutz S, et al. International patterns of practice in the management of radiation therapy-induced nausea and vomiting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e49-60.
- [43] Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016;375:134-42.
- [44] Roscoe JA, Bushunow P, Jean-Pierre P, et al. Acupressure bands are effective in reducing radiation therapy-related nausea. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:381-9.
- [45] Dupuis LL. Chemotherapy-induced vomiting in children: some progress, more questions. *Lancet Oncol* 2016;17:264-5.
- [46] Casey DL, Wexler LH, LaQuaglia MP, et al. Favorable outcomes after whole abdominopelvic radiation therapy for pediatric and young adult sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1565-9.
- [47] Huang S-C, Korlipara VL. Neurokinin-1 receptor antagonists: a comprehensive patent survey. *Expert Opin Ther Pat* 2010;20:1019-1045.
- [48] Cox MC, Kusters JM, Gidding CE, et al. Acute toxicity profile of craniospinal irradiation with intensity-modulated radiation therapy in children with medulloblastoma: a prospective analysis. *Radiat Oncol Lond Engl* 2015;10:241.
- [49] Kusnierczyk NMA, Saunders EF, Dupuis LL. Outcomes of antiemetic prophylaxis in children undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:119-24.
- [50] Dupuis LL, Sung L, Molassiotis A, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Support Care Cancer* 2016;25(1):323-31.
- [51] Dupuis LL, Boodhan S, Sung L, et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:191-8.
- [52] Dupuis LL, Robinson PD, Boodhan S, et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1506-12.
- [53] Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1073-82.
- [54] Gore L, Chawla S, Petrilli A, et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:242-7.
- [55] Kovács G, Wachtel AE, Basharova EV, et al. Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2016;17:332-44.
- [56] Phillips RS, Gopaul S, Gibson F, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(9):CD007786.