

## Comparaison entre le métoclopramide et l'halopéridol dans le contrôle des nausées et vomissements en post-chimiothérapie dans le cancer du poumon

Cindy Tremblay, Pierre-Yves Gagnon, Benoît Drolet

### Résumé

**Objectifs** : Comparer l'efficacité du métoclopramide et de l'halopéridol, associés à la dexaméthasone, dans la prévention des nausées et vomissements en post-chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon et comparer la tolérance de ces deux régimes.

**Méthodologie** : Étude rétrospective effectuée à la clinique d'oncologie de l'Hôpital Laval, du mois de mai à décembre 2005. Différentes variables ont été recueillies, dont l'intensité des nausées, la fréquence des vomissements, des haut-le-cœur, le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires pris par le patient, ainsi que les effets indésirables survenus à la suite du traitement de chimiothérapie.

**Résultats** : Sur cinquante et un patients inclus dans l'étude, vingt et un patients ont fait partie du groupe halopéridol et trente du groupe métoclopramide, pour un total respectif de 83 et 78 cycles de chimiothérapie. L'halopéridol prévenait complètement les nausées dans 51,8 % des cas comparativement à 38,4 % pour le métoclopramide. Aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes pour ce qui est de la moyenne des vomissements, le nombre de haut-le-cœur ainsi que le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires pris par le patient. L'incidence d'effets indésirables avait tendance à être plus élevée dans le groupe métoclopramide.

**Conclusion** : Les résultats démontrent que l'halopéridol serait au moins aussi efficace que le métoclopramide pour prévenir les nausées et vomissements associés au traitement du cancer du poumon par la chimiothérapie et que le métoclopramide serait moins bien toléré que l'halopéridol pour cette indication.

**Mots-clés** : Halopéridol, métoclopramide, prophylaxie antiémétique, chimiothérapie, cancer du poumon.

### Introduction

Les protocoles de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer du poumon entraînent de multiples effets indésirables. Les nausées et vomissements (N/V) font partie des effets indésirables les plus fréquemment

rencontrés lors de ces traitements<sup>1,2</sup>. Malgré l'instauration de prophylaxies antiémétiques entourant le traitement de chimiothérapie depuis plusieurs années, ces symptômes restent encore parmi les effets indésirables les plus craints par les patients<sup>3-4</sup>. Les N/V entraînés par les traitements de chimiothérapie sont d'ailleurs la cause majeure de refus ou d'abandon des traitements par les patients<sup>1,5</sup>. De plus, les N/V peuvent entraîner de graves conséquences, comme l'anorexie, la malnutrition, la fatigue, les désordres électrolytiques et la déshydratation, qui peuvent tous contribuer à l'augmentation de la morbidité<sup>6-8</sup>. Un meilleur contrôle de la prévention et du soulagement de ces N/V à la suite de l'administration d'une chimiothérapie à potentiel émétique (PE) élevé représente donc une partie importante des interventions à effectuer.

La prophylaxie antiémétique standard fournie à la suite d'une chimiothérapie prescrite à la clinique d'oncologie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) est constituée de métoclopramide et de dexaméthasone pris régulièrement pour une durée de deux à cinq jours, selon le PE de la combinaison d'agents de chimiothérapie reçue. Sur le plan clinique, le métoclopramide est parfois mal toléré par certains patients, ce qui entraîne des effets indésirables incommodes, dont des réactions extrapyramidales (REP), de la somnolence et de la diarrhée. L'halopéridol, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D2), comme le métoclopramide, est déjà reconnu pour être efficace dans le soulagement de certains types de nausées. Par extrapolation, ceci permet de croire que l'halopéridol aurait également une certaine efficacité pour diminuer les nausées induites par les traitements de chimiothérapie. Il est donc utilisé comme solution de remplacement

*Cindy Tremblay, B.Pharm., M.Sc., était étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Hôpital Laval lors de la réalisation de son projet de résidence. Elle est actuellement pharmacienne à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)*

*Pierre-Yves Gagnon, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)*

*Benoît Drolet, B.Pharm., Ph.D., est chercheur à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval) et professeur à la faculté de pharmacie de l'Université Laval*

du métoclopramide, en combinaison avec la dexaméthasone, depuis plusieurs années à la clinique d'oncologie de l'IUCPQ. Son utilisation a permis de constater que l'halopéridol semble mieux toléré que le métoclopramide, tout en ayant une efficacité d'apparence similaire. De plus, les risques d'inobservance sont moins élevés étant donné la plus faible quantité de comprimés à prendre quotidiennement sous halopéridol, soit deux fois par jour au lieu de quatre fois par jour pour le métoclopramide. Cependant, l'efficacité et la bonne tolérance de cette nouvelle approche ne sont pas validées dans la littérature médicale. En effet, peu de données parlent en faveur de l'utilisation de l'halopéridol dans le contexte des N/V en post-chimiothérapie. Quelques études appuient l'utilisation de l'halopéridol en prévention des N/V dans différents contextes, comme les nausées post-opératoires, celles causées par la radiothérapie, par la prise d'opioïdes et par les désordres gastro-intestinaux. Certaines études de longue date approuvent également son utilisation dans les N/V induits par un traitement de chimiothérapie<sup>9</sup>. Cependant, ces seules études disponibles, qui concernent l'usage de l'halopéridol comme prophylaxie antiémétique, l'utilisent en pré-chimiothérapie par voie intraveineuse ou intramusculaire, ce qui ne s'apparente pas au protocole fourni présentement à l'IUCPQ. À notre connaissance, aucune étude comparant l'utilisation de l'halopéridol et du métoclopramide par voie orale, en association avec la dexaméthasone, en post-chimiothérapie, n'a été publiée jusqu'à maintenant.

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer et de comparer l'efficacité du métoclopramide et celle de l'halopéridol, pris en concomitance avec la dexaméthasone, dans le traitement préventif des N/V en post-chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon. L'objectif secondaire était d'évaluer et de comparer la tolérance de ces deux régimes chimioprophylactiques.

## Méthodologie

### *Protocole de recherche de l'étude et échantillon*

Le protocole de recherche retenu pour cette étude rétrospective était celui d'une étude étiologique de cohorte quasi expérimentale, menée à partir de données cumulées par les pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ.

Étaient inclus dans l'étude tous les patients âgés de 18 ans ou plus atteints d'un cancer du poumon, entreprenant une nouvelle ligne de chimiothérapie ayant un PE modéré à élevé, tel que l'a défini l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), entre le 1<sup>er</sup> mai 2005 et le 30 décembre 2005, à l'IUCPQ<sup>10</sup>. Étaient exclus de l'étude les patients hospitalisés ou ne pouvant recevoir leur traitement de chimiothérapie à la clinique d'oncologie de l'IUCPQ, ceux dont le degré de compréhension était insuffisant ou chez qui le statut de performance était supérieur à 2, déterminé par l'Eastern Cooperative Oncology

Group (ECOG), ainsi que ceux allergiques à l'un des médicaments inclus dans la prophylaxie antiémétique<sup>11</sup>. L'admissibilité des candidats était déterminée, selon les critères précédents, lors de la rencontre avec le patient au démarrage de son traitement de chimiothérapie, à la suite du dépouillement de son dossier médical.

La répartition des patients dans l'un des deux groupes était déterminée par la période où le traitement de chimiothérapie débutait. De mai à août 2005, les patients entreprenant un traitement de chimiothérapie recevaient la prophylaxie antiémétique contenant le métoclopramide, et de septembre à décembre 2005, ils recevaient celle contenant l'halopéridol. Chaque patient conservait la chimioprophylaxie qui lui avait été attribuée au départ pendant tous les cycles de chimiothérapie subséquents. Cependant, si un patient destiné à recevoir l'un ou l'autre des traitements subissait un effet indésirable lié aux médicaments étudiés ou encore si le contrôle des nausées et vomissements n'était pas atteint, il était possible de le transférer dans l'autre groupe. Un nombre d'environ 50 patients était prévu au début de l'étude, soit environ 25 patients par groupe. Ce nombre a été déterminé à l'aide de données statistiques compilées à la clinique d'oncologie durant la dernière année.

### *Traitement*

La prophylaxie antiémétique donnée avant le traitement de chimiothérapie était la même pour tous les patients inclus dans l'étude, soit du granisétron oral 1-2 mg et de la dexaméthasone 10-20 mg IV 30 à 60 minutes avant la chimiothérapie. Dans le premier groupe, la prophylaxie antiémétique en post-chimiothérapie fournie aux patients recevant un traitement de chimiothérapie à PE modéré à élevé était constituée de métoclopramide, à raison de deux comprimés de 10 mg quatre fois par jour, et de dexaméthasone, à raison d'un comprimé de 4 mg deux fois par jour, pris de façon régulière pendant deux à cinq jours, selon le PE de la combinaison d'agents de chimiothérapie reçue. Chaque combinaison d'agents de chimiothérapie était servie pendant un nombre de jours fixe. La prophylaxie débutait au premier jour de l'administration de la chimiothérapie. Ce protocole fait partie des recommandations des organismes officiels d'oncologie<sup>12-14</sup>. Dans le second groupe, le métoclopramide était substitué par l'halopéridol, à raison d'un comprimé de 1 mg deux fois par jour. La dose choisie reflète celle qui est la plus fréquemment utilisée dans le contrôle des N/V dans un contexte différent de celui de la chimiothérapie. L'agent complémentaire prescrit et proposé aux patients était le prochlorpérazine à raison de 10 mg quatre fois par jour au besoin en cas de nausées ou de vomissements. L'usage de dimenhhydrinate était permis mais aucune prescription ne leur était remise.

## Mesures et suivi

La collecte des données organisée par les pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ s'effectuait à l'aide d'un questionnaire préparé à cet effet. Celui-ci, comprenant des questions fermées, se présentait sous forme de grille d'autoévaluation que le patient devait remplir au cours des sept jours qui suivaient son traitement de chimiothérapie. Les informations retrouvées dans cette grille avaient trait à l'intensité des nausées ressenties (aucune, légère, modérée, grave), à la fréquence des vomissements, au nombre de haut-le-cœur ainsi qu'au nombre de comprimés ou de suppositoires complémentaires de prochlorpérazine ou de dimenhydrinate consommés par le patient pour soulager les N/V. Une réponse complète au traitement représentait une protection complète contre les N/V.

## Autre variable

La collecte des effets indésirables (EI) était effectuée par le pharmacien présent à la clinique d'oncologie de l'IUCPQ, par entrevue dirigée semi-structurée, lorsque le patient remettait la grille remplie à sa visite subséquente. Le pharmacien évaluait les cinq EI les plus fréquents liés au métoclopramide et à l'halopéridol, soit la somnolence, les tremblements, l'akathisie, la diarrhée et les étourdissements. Il était possible de noter d'autres effets secondaires survenus, potentiellement liés aux médicaments étudiés.

## Analyse statistique

Les variables continues des données démographiques ont été exprimées avec des moyennes et des écarts-types (statistique t de Student ou test sur les rangs de Wilcoxon), alors que les variables nominales ont été représentées par des pourcentages (test du Khi-carré). Les analyses des résultats ont été effectuées en termes de cycles plutôt qu'en termes de patients, puisque les traitements de chimiothérapie pouvaient différer d'un cycle à l'autre chez un même patient. Pour les variables qualitatives, soit l'intensité des nausées, un modèle log-linéaire multinomial à mesures répétées a servi à l'analyse des données. La fréquence des vomissements, la fréquence des haut-le-cœur et le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires consommés par jour sont des variables quantitatives discrètes qui ont été comparées à l'aide de moyennes et d'écarts-types par jour pour chaque groupe, à l'aide d'un modèle linéaire généralisé à distribution de Poisson et à mesures répétées. Les EI, pour leur part, sont des valeurs nominales dichotomiques, dont on a comparé les proportions de « oui », avec leur intervalle de confiance. Les seuils d'observation < 0,05 ont été considérés comme étant significatifs. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS v9.1.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

## Résultats

### Description de la population

Pour la période de mai à décembre 2005, 51 patients étaient inclus dans l'étude. Vingt et un patients faisaient partie de groupe halopéridol et trente patients du groupe métoclopramide. Neuf des patients inclus dans le groupe métoclopramide faisaient aussi partie du groupe halopéridol, puisqu'ils avaient changé de chimioprophylaxie en cours de traitement ( $p = 0,0068$ ). En termes de cycles de chimiothérapie, le groupe halopéridol comptait 83 cycles comparativement à 78 pour le groupe métoclopramide.

Le tableau I décrit les caractéristiques des patients dans chaque groupe. Le même nombre de patients était inclus dans chaque groupe, et l'âge moyen des deux groupes était semblable. Le groupe métoclopramide comprenait 53,3 % d'hommes comparativement à 61,9 % ( $p = 0,579$ ) dans le groupe halopéridol. Les types de cancer étaient semblables dans chaque groupe ( $p = 0,1596$ ), mais les CPNPC étaient les plus fréquents dans chaque groupe parmi les trois types. Le tableau I fournit également les caractéristiques des patients, mais pour chacun des cycles. Le groupe halopéridol comprenait 37 patients (44,6 %) sous carboplatine et 46 patients (55,4 %) sous cisplatine, comparativement à 20 (25,6 %) et 56 (71,7 %) dans le groupe métoclopramide ( $p = 0,0205$ ). La moyenne du nombre de cycles par patient était équivalente dans les deux groupes, soit autour de  $2,93 \pm 1,48$  dans le groupe métoclopramide par rapport à  $3,10 \pm 1,54$  dans le groupe halopéridol.

### Efficacité sur l'intensité des nausées

L'analyse de l'intensité des nausées s'étendait sur une période de sept jours après un cycle de chimiothérapie. L'intensité était évaluée selon quatre degrés, soit aucune, légère, modérée ou sévère. Une réponse complète au traitement représentait une protection complète contre les N/V. La figure 1 représente le profil de l'efficacité, selon chaque degré d'intensité des nausées, de chacun des médicaments pour les jours un à sept. Au jour un, qui représente l'émèse aiguë, les deux médicaments avaient une efficacité semblable. Aux jours deux à quatre, l'halopéridol avait tendance à entraîner moins de nausées légères, modérées et graves. Aux jours cinq et six, les deux médicaments semblaient équivalents sur le plan du soulagement des nausées, avec un léger avantage pour l'halopéridol, sauf pour les nausées légères du jour cinq, qui avaient tendance à être plus élevées dans le groupe halopéridol. Cependant, aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif. Le pourcentage de nausées survenues, tous les degrés d'intensité confondus, est représenté à la figure 1. Au jour un, les deux médicaments semblent avoir une efficacité similaire, avec une incidence de nausées légèrement supérieure dans le groupe halopéridol. Pour les jours deux à sept, les patients du

**Tableau I : Caractéristiques de base****Patients inclus dans l'étude**

Caractéristiques	Groupe halopéridol Nombre de cycles = 21	Groupe métoclopramide Nombre de cycles = 30	Valeur p
Âge (années) <sup>1</sup>	59,9 +/- 7,74 (38-71)	60,7 +/- 9,76 (38-75)	0,28
<b>Sexe<sup>2</sup></b>			
Hommes	13 (61,9 %)	16 (53,3 %)	0,57
Femmes	8 (38,1 %)	14 (46,7 %)	
<b>Type de cancer<sup>2</sup></b>			
CPNPC	15 (71,4 %)	27 (90,0 %)	0,15
CPPC	2 (9,5 %)	2 (6,7 %)	
Mixte	4 (19,1 %)	1 (3,3 %)	
<b>Chimiothérapie antérieure<sup>2</sup></b>	0	2 (6,7 %)	0,50
<b>Radiothérapie concomitante<sup>2</sup></b>	5 (23,8 %)	6 (20,0 %)	0,74
<b>Patients ayant changé de groupe<sup>2</sup></b>	0	9 (30,0 %)	<b>0,0068</b>

**Cycles de l'étude**

Caractéristiques	Groupe halopéridol Nombre de cycles = 83	Groupe métoclopramide Nombre de cycles = 78	Valeur p
<b>Type de platine<sup>2</sup></b>			
Cisplatine	46 (55,4 %)	56 (71,8 %)	0,02
Carboplatine	37 (44,6 %)	20 (25,6 %)	
<b>Type de chimiothérapie<sup>2</sup></b>			
<b>Cisplatine</b>			
Cisplatine/vinorelbine	19 (41,3 %)	38 (67,9 %)	0,001
Cisplatine/gemcitabine	11 (23,9 %)	9 (16,1 %)	
Cisplatine/pemetrexed	0	5 (8,9 %)	
Cisplatine/étoposide	16 (34,8 %)	4 (7,1 %)	
<b>Carboplatine</b>			
Carboplatine/vinorelbine	11 (29,7 %)	12 (60,0 %)	0,0059
Carboplatine/gemcitabine	22 (59,5 %)	4 (20,0 %)	
Carboplatine/paclitaxel	2 (5,1 %)	0	
Carboplatine/docétaxel	0	2 (10,0 %)	
Carboplatine/étoposide	2 (5,4 %)	2 (10,0 %)	
<b>Autres (CAV)</b>	0	2 (2,6 %)	

1- Moyenne ± écart-type

2- n (%)

3- Nombre de cycles

CPNPC : cancer du poumon non à petites cellules ; CPPC : cancer du poumon à petites cellules ; CAV : cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine

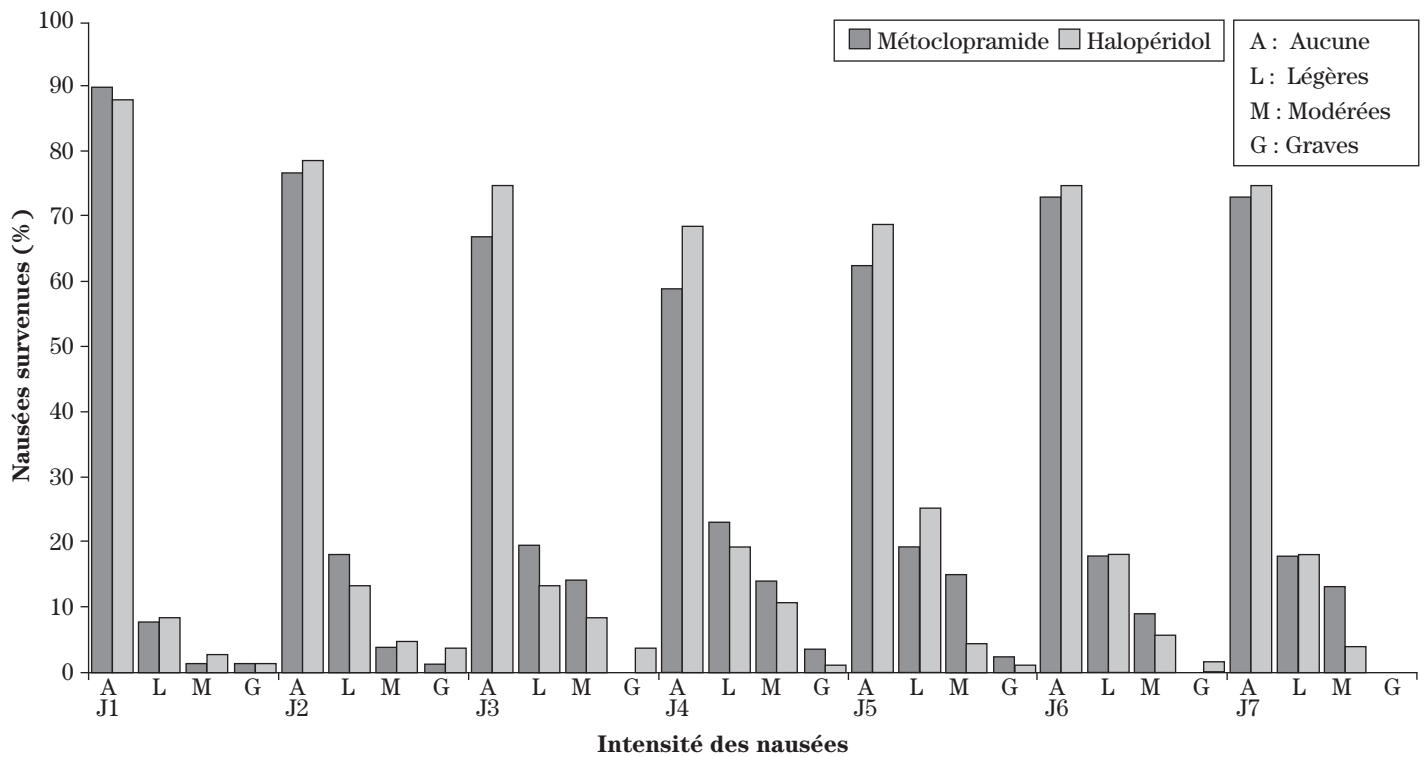
groupe métoclopramide avaient tendance à être moins bien soulagés de leurs nausées ( $p = 0,0983$ ). Finalement, en observant les données de protection complète contre les nausées, au tableau II, pour tous les jours confondus, il semblait y avoir plus de patients qui n'avaient eu aucune nausée dans le groupe halopéridol que dans le groupe métoclopramide (51,8 % vs 38,4 %,  $p = 0,1133$ ). L'incidence des nausées, tous les degrés d'intensité confondus, a donc tendance à être plus élevée dans le groupe métoclopramide, sans que les résultats soient significatifs.

**Fréquence des vomissements, des haut-le-cœur et nombre de comprimés ou de suppositoires anti-nauséeux complémentaires**

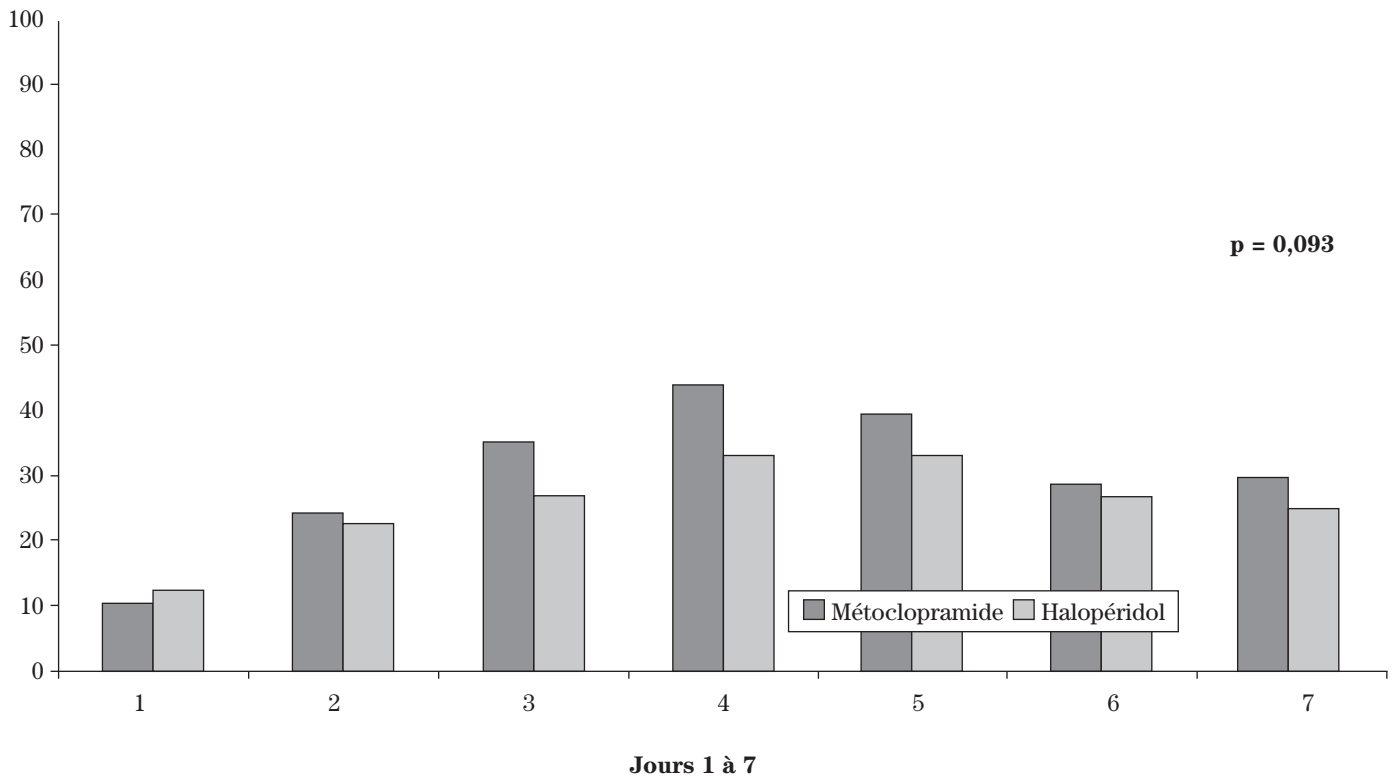
Le tableau II présente les résultats obtenus quant à la fréquence des vomissements et des haut-le-cœur, de même que le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires consommés par les patients. Ces mêmes données sont représentées graphiquement à la figure 2. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ( $p = 0,9228$ ) pour la moyenne des vomissements survenus. Les résultats quant à la protection complète de vomissements sont représentés au tableau II, soit une protection complète de 85,5 % dans le groupe halopéridol par rapport à 84,6 % dans le groupe métoclopramide ( $p = 1,00$ ). Le nombre de haut-le-cœur des deux groupes semblait plus élevé dans le groupe métoclopramide pour les jours trois à sept ( $p = 0,1186$ ), sans

**Figure 1. Pourcentage de nausées survenues**

A. Pourcentage des nausées survenues, pour chaque niveau d'intensité, dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie



B. Pourcentage des nausées survenues, tous niveaux d'intensité confondus, dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie



**Tableau II :** Protection complète contre les nausées et vomissements, fréquence des vomissements, des haut-le-cœur et nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires pour les deux groupes à l'étude

<b>Protection complète contre les nausées et vomissements</b>			
<b>Protection complète contre les nausées et vomissements</b>	<b>Groupe halopéridol Nombre de cycles = 83</b>	<b>Groupe métoclopramide Nombre de cycles = 78</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Nausées<sup>1</sup></b>			
Jour 1	73 (87,9 %)	70 (89,7 %)	0,80
Jours 2-3	58 (69,9 %)	48 (61,5 %)	0,31
Jours 4-5	53 (63,8 %)	41 (52,2 %)	0,15
Jours 6-7	59 (71,1 %)	51 (65,3 %)	0,49
Jours 1-7	43 (51,8 %)	30 (38,4 %)	0,11
<b>Vomissements</b>			
Jours 1-7	71 (85,5 %)	66 (84,6 %)	1,00
<b>Fréquence des vomissements<sup>2</sup></b>			
Jour 1	0,04 +/- 0,33	0,01 +/- 0,11	
Jour 2	0,04 +/- 0,19	0,09 +/- 0,61	
Jour 3	0,05 +/- 0,22	0,10 +/- 0,50	
Jour 4	0,10 +/- 0,37	0,08 +/- 0,39	0,92
Jour 5	0,11 +/- 0,49	0,06 +/- 0,37	
Jour 6	0,00 +/- 0,00	0,05 +/- 0,27	
Jour 7	0,05 +/- 0,35	0,01 +/- 0,11	
<b>Fréquence des haut-le-cœur<sup>2</sup></b>			
Jour 1	0,10 +/- 0,51	0,04 +/- 0,25	
Jour 2	0,19 +/- 0,79	0,12 +/- 0,66	
Jour 3	0,22 +/- 1,18	0,54 +/- 1,95	
Jour 4	0,31 +/- 1,27	0,51 +/- 1,47	0,11
Jour 5	0,27 +/- 1,00	0,40 +/- 1,18	
Jour 6	0,12 +/- 0,67	0,27 +/- 1,02	
Jour 7	0,11 +/- 0,49	0,31 +/- 1,34	
<b>Nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires<sup>2</sup></b>			
Jour 1	0,11 +/- 0,52	0,06 +/- 0,57	
Jour 2	0,13 +/- 0,51	0,06 +/- 0,25	
Jour 3	0,24 +/- 0,73	0,21 +/- 0,65	
Jour 4	0,31 +/- 0,76	0,18 +/- 0,48	0,26
Jour 5	0,28 +/- 0,69	0,18 +/- 0,55	
Jour 6	0,23 +/- 0,61	0,21 +/- 0,61	
Jour 7	0,22 +/- 0,59	0,13 +/- 0,37	

1- n (%)

2- Moyenne ± écart-type

pour autant qu'il y ait de différence significative. Finalement, pour ce qui est du nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires pris dans chaque groupe, les patients du groupe halopéridol avaient tendance à en consommer plus que les patients du groupe métoclopramide ( $p = 0,2649$ ), mais la différence entre les deux groupes n'atteignait pas un seuil significatif.

### Effets indésirables

Le métoclopramide entraînait plus de somnolence (22 % vs 9 %,  $p = 0,0315$ ) et tendait également à causer davantage d'étourdissements (16 % vs 10 %,  $p = 0,313$ ) et d'akathisie (5 % vs 1 %,  $p = 0,3416$ ) que l'halopéridol, alors

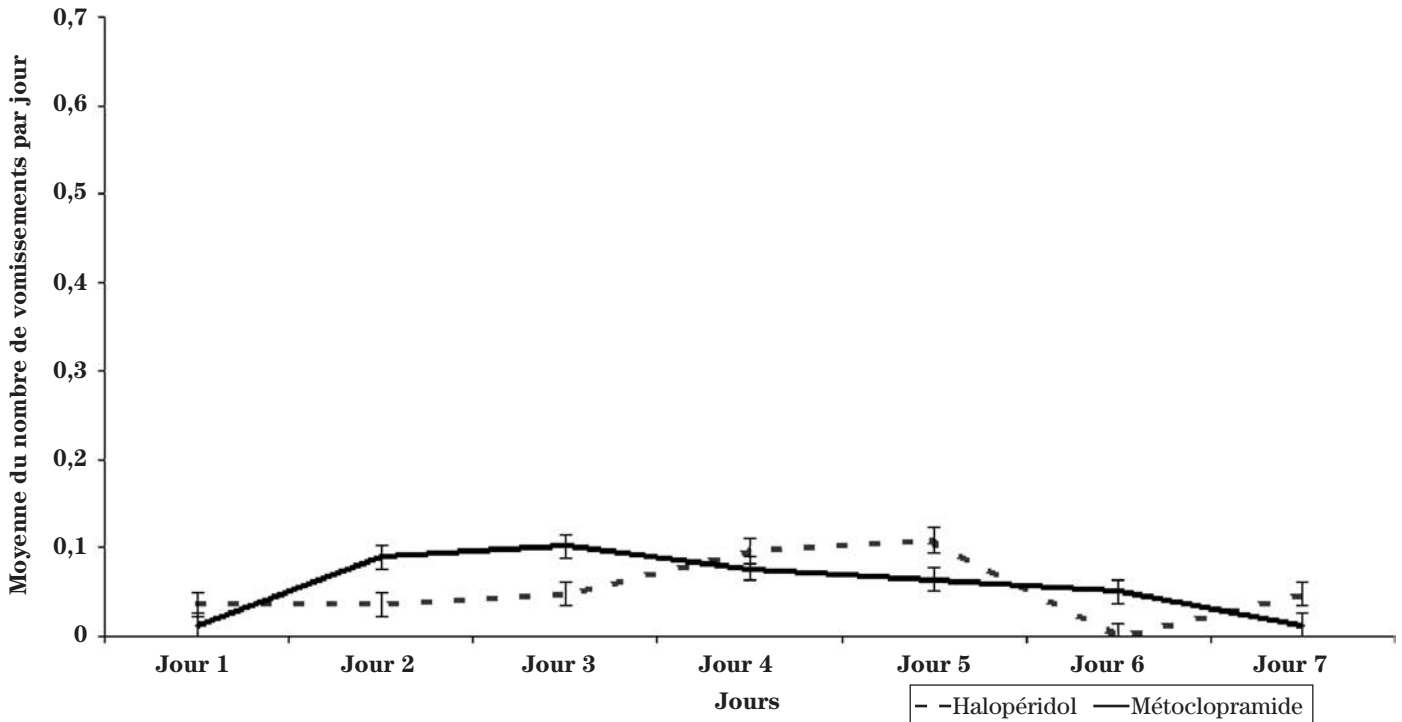
que les patients du groupe halopéridol avaient tendance à expérimenter plus de tremblements (23 % vs 14 %,  $p = 0,2696$ ). L'incidence des diarrhées était semblable dans les deux groupes, avec 3 % dans le groupe métoclopramide et 4 % dans le groupe halopéridol ( $p = 1,00$ ).

### Autres résultats

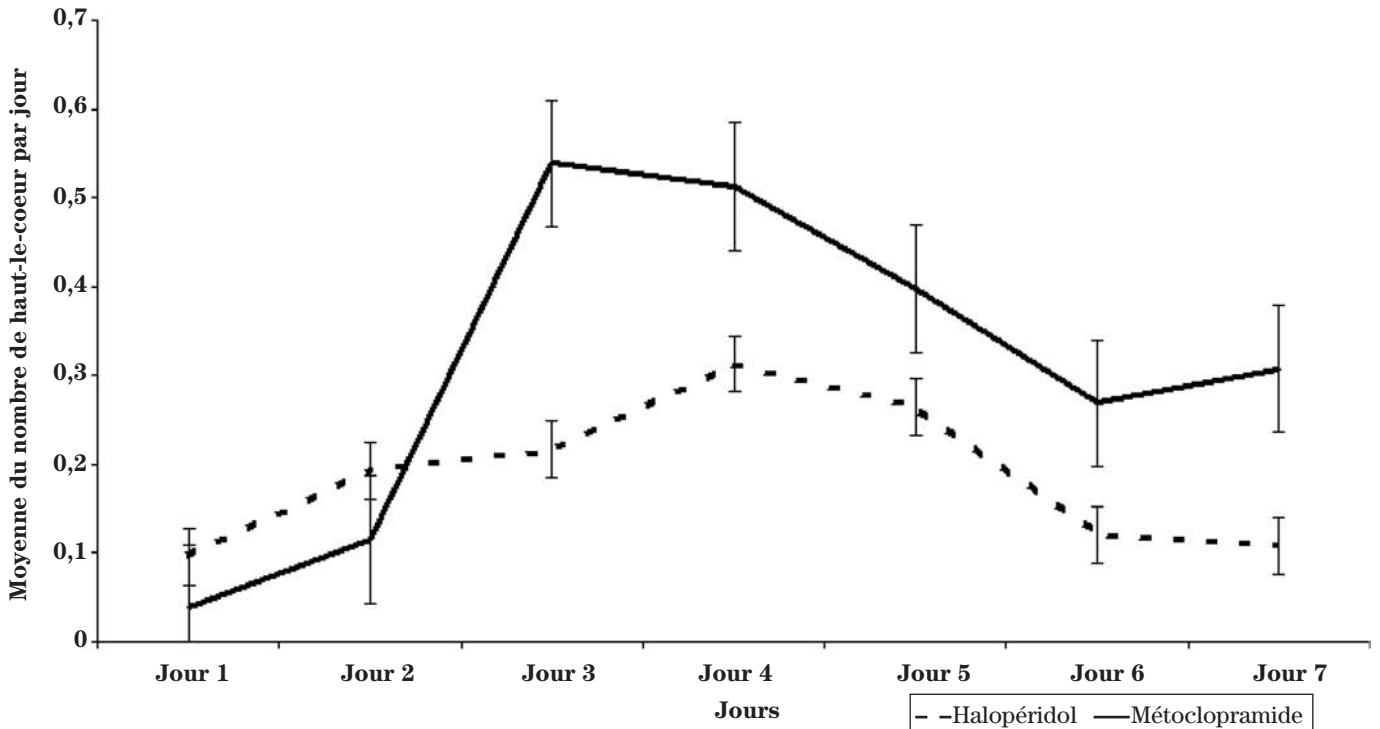
Tel que nous l'avons mentionné, neuf patients du groupe métoclopramide ont changé de prophylaxie antiémétique en cours de traitement de chimiothérapie. Ils ont donc fait partie des deux groupes. Une analyse de ce sous-groupe de patients a été effectuée afin de comparer les résultats d'un même patient alors qu'il était dans l'un

**Figure 2.** Moyenne du nombre de vomissements, de haut-le-cœur et nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséeux complémentaires consommés dans chaque groupe pendant les jours 1-7 de post-chimiothérapie

**A. Moyenne du nombre de vomissements par jour survenus dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie**

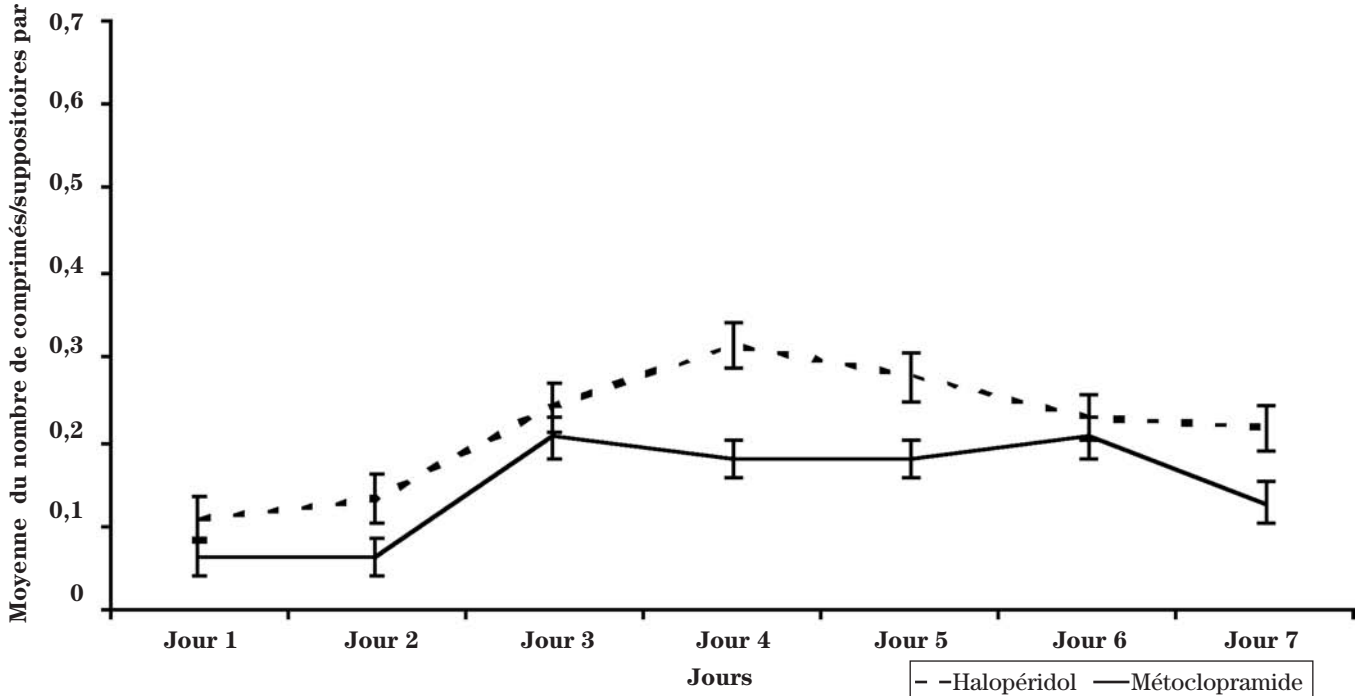


**B. Moyenne du nombre de haut-le-cœur par jour survenus dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie**



**Figure 2.** Moyenne du nombre de vomissements, de haut-le-cœur et nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires consommés dans chaque groupe pendant les jours 1-7 de post-chimiothérapie (suite)

**C. Moyenne du nombre d'entredoses de comprimés/suppositoires antiémétiques par jour consommés dans chaque groupe pendant les jours 1 à 7 de post-chimiothérapie**



puis dans l'autre des deux groupes à l'étude. Pour ce qui est de l'incidence des nausées, la différence entre les deux groupes n'était pas significative ( $p = 0,8616$ ), tout comme l'intensité des nausées ( $p = 0,6837$ ) ainsi que la fréquence des vomissements ( $p = 1,00$ ). Les raisons pour lesquelles les patients ont changé de groupe ont été répertoriées. Huit des neuf patients ont dû changer de prophylaxie antiémétique en raison d'effets indésirables, alors qu'un seul a changé de prophylaxie antiémétique en raison d'un manque de contrôle des nausées et des vomissements par le métoclopramide. Les effets indésirables qui ont mené au changement de traitement étaient l'akathisie (deux patients), la somnolence (deux patients), l'insomnie et l'hyperactivité (deux patients), la confusion (un patient) et les tremblements (un patient).

**Discussion**

Les résultats obtenus ont permis de constater que, sur le plan clinique, l'halopéridol serait au moins aussi efficace que le métoclopramide dans la prévention des N/V en post-chimiothérapie tout en étant généralement mieux toléré. Ces résultats viennent s'ajouter aux données scientifiques disponibles concernant la prévention des N/V en post-chimiothérapie, puisqu'aucune étude portant sur un tel usage de l'halopéridol en comparaison avec le métoclopramide n'a été publiée jusqu'à maintenant.

Dans le cadre de la présente étude, les protocoles antiémétiques établis par l'IUCPQ étaient utilisés en post-chimiothérapie. La prophylaxie antiémétique utilisée en pré-chimiothérapie n'était pas évaluée, puisque celle-ci était la même pour tous les patients. Ces protocoles ont été établis en fonction de ceux proposés dans les recommandations officielles<sup>12-14</sup>. Dans ces protocoles antiémétiques, les doses d'halopéridol utilisées sont de 1 mg deux fois par jour, selon ce qui a déjà été mentionné dans la littérature médicale, soit de 0,5 à 2 mg par jour, en contexte de N/V, et selon les recommandations des organismes officiels, qui proposent des doses de 1 à 4 mg toutes les six heures après la chimiothérapie<sup>12-18</sup>.

Une grille d'autoévaluation validée et remplie par le patient permettait de recueillir les données. Cette grille avait été produite et validée auparavant par un autre centre hospitalier, où elle servait à recueillir les données dans le cadre d'études en contexte de N/V en post-chimiothérapie. Les études ayant évalué l'efficacité de médicaments antiémétiques dans un contexte de N/V induits par un traitement de chimiothérapie comportaient différentes mesures, dont le nombre de vomissements, l'usage de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires, l'incidence des nausées ainsi que leur importance. Cette dernière mesure est plus difficile à évaluer, mais une échelle discrète (aucune, légère, modérée et grave) s'est démontrée fiable<sup>19</sup>. Le questionnaire



validé utilisé s'inspirait donc d'études évaluant la méthodologie appropriée pour mesurer l'efficacité des médicaments antiémétiques. La méthodologie de certaines études semblables a également guidé l'élaboration de cette grille d'évaluation<sup>20-26</sup>. Le nombre de haut-le-cœur a été ajouté aux données recueillies pour nuancer la fréquence des vomissements. De même, le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires consommés par le patient permet de voir si le nombre de vomissements ou une faible intensité des nausées pourraient être liés à cette consommation.

Ce genre de collecte comporte cependant quelques désavantages. En effet, le manque de collaboration d'un patient dont l'état de santé est mauvais, une faible compréhension de la grille d'autoévaluation, un questionnaire rempli avec du retard ou des patients perdus de vue pourraient entraîner un biais de sélection ainsi qu'un biais d'information, qui auraient pour effet de modifier à la baisse l'importance des résultats. Le nombre de grilles qui n'ont pas été remises en raison de leur perte ou de la cessation du traitement de chimiothérapie n'a pas été évalué. Cependant, puisque l'analyse était effectuée par cycle et non par patient, cet aspect risquait moins d'influencer les résultats.

Une période de sept jours attribuée à la collecte des données était importante puisque les N/V induits par les traitements de chimiothérapie à PE moyen à élevé peuvent être aigus et surtout retardés. L'émèse aiguë survient dans les 24 heures qui suivent un cycle de chimiothérapie alors que l'émèse retardée survient plus de 24 heures après le traitement de chimiothérapie, de un à cinq jours dans la plupart des cas. Elle peut persister plus longtemps chez certains patients. Un suivi prolongé de sept jours était donc approprié. Certaines études portant sur l'évaluation de prophylaxies antiémétiques utilisaient une période de suivi déterminée selon la durée de la prophylaxie antiémétique ou durant cinq à sept jours après un cycle de chimiothérapie<sup>20-25</sup>.

Les résultats étaient évalués en termes de cycles. En effet, un même patient pouvait changer d'agents de chimiothérapie au cours de son traitement. Le potentiel antiémétique pouvait donc être modifié, ce qui entraînait, par le fait même, une modification de la durée de la prophylaxie antiémétique. L'analyse en termes de cycles permettait également de recueillir un plus grand nombre de données. Un patient recevait en moyenne  $2,9 \pm 1,49$  cycles par traitement de chimiothérapie. Les cycles de chimiothérapie pour un même patient étaient considérés indépendamment les uns des autres. Cependant, les études portant sur l'incidence de N/V n'utilisaient pas cette méthode d'analyse. En général, ces études incluaient des patients qui n'avaient jamais expérimenté de chimiothérapie auparavant ou encore qui procédaient par chassé-croisé<sup>14,19,21,25,27</sup>. Les patients recevaient ainsi une seule dose de chaque traitement chimioprophylactique. L'ana-

lyse des résultats en termes de cycle ne semble donc pas être courante dans les études comparables. Un désavantage d'utiliser cette méthode est que les cycles subséquents au premier sont reconnus pour entraîner plus de N/V, ce qui peut donc défavoriser les résultats des autres cycles<sup>28</sup>.

Les patients inclus dans chaque groupe avaient des caractéristiques de base semblables, selon les données présentées au tableau I. Le groupe halopéridol comprenait une majorité d'hommes (60,2 %), comparativement au groupe métoclopramide (52,6 %). Puisque les femmes sont plus prédisposées aux nausées que les hommes après un traitement de chimiothérapie, les patients du groupe halopéridol pouvaient s'en trouver favorisés<sup>28</sup>. Cependant, une étude ayant effectué des analyses multivariées relatives à l'influence du sexe sur la fréquence des N/V confirmait cette tendance sans pour autant que celle-ci ait une influence significative sur les résultats<sup>8</sup>. La seule différence significative entre les deux groupes portait sur le nombre de patients ayant changé de prophylaxie antiémétique. Neuf patients (30 %) ont été transférés dans l'autre groupe parmi ceux attribués aléatoirement au groupe métoclopramide alors qu'aucun des patients du groupe halopéridol n'a changé de traitement au cours de l'étude. Ces résultats précisent le besoin de trouver une solution de remplacement au métoclopramide lorsque cela s'avère nécessaire. Il faut noter que le choix du traitement revenait aux pharmaciens qui participaient à l'étude. Finalement, autre différence significative quant aux résultats obtenus, les patients du groupe métoclopramide recevaient davantage de cisplatine. Les patients inclus dans ce groupe couraient donc plus de risques d'éprouver des nausées, particulièrement des nausées retardées.

Les résultats concernant l'intensité des nausées démontrent qu'il n'y avait pas de différence significative quant à l'efficacité entre les deux prophylaxies antiémétiques. Il n'est pas possible de comparer les résultats obtenus avec l'halopéridol à ceux d'études antérieures, puisque ce médicament a été peu étudié dans ce contexte. Cependant, l'usage du métoclopramide étant recommandé par un plus grand nombre d'études, il était possible de mettre en parallèle les résultats concernant cette molécule. Le critère d'efficacité le plus fréquemment évalué dans ces études était celui du contrôle complet (aucune nausée) ou presque complet (0 à 2 épisodes) des nausées. Les résultats obtenus dans la présente étude démontrent un contrôle complet des nausées pour les jours un à sept dans 38,4 % des cas sous métoclopramide. Dans une étude effectuée par un groupe de recherche de l'ASCO, on obtenait un contrôle complet des jours deux à six, soit 41 % des cas<sup>29</sup>. D'autres études apportent des résultats semblables, avec un contrôle presque complet (0 à 2 épisodes de nausées) des jours un à cinq, soit de 31 % à 44 %<sup>24,30</sup>. Les résultats qui concernent la fréquence des vomissements sont quant à eux comparables aux données présentes dans la littérature médicale. La présente étude

a déterminé que 84,6 % des vomissements étaient prévenus complètement, alors que d'autres études fournissent des données allant de 49 % à 95 % de maîtrise presque complète<sup>20-22,25,29</sup>. Le nombre de haut-le-cœur n'étant pas une variable évaluée dans les études portant sur les N/V en général, la comparaison des résultats était inapplicable. De plus, le résultat obtenu n'était pas significatif.

Le nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires consommés par les patients a également été évalué. Un groupe ayant consommé plus de ces médicaments que l'autre groupe pouvait s'en trouver favorisé quant à la fréquence des N/V. Le tableau II présente ces résultats et met en évidence le fait que les patients du groupe halopéridol tendaient à consommer un plus grand nombre de comprimés ou de suppositoires antinauséux complémentaires que ceux du groupe métoclopramide. Ces résultats n'atteignaient cependant pas un seuil significatif.

Les pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ étaient chargés de questionner les patients sur l'apparition d'EI. Le questionnement pouvant différer d'un pharmacien à l'autre, un biais d'entrevue pouvait être introduit à cette étape. Les résultats obtenus sur l'incidence d'EI rapportent une tendance non significative en faveur de l'halopéridol par rapport au métoclopramide. Le seul EI présentant une différence significative entre les deux médicaments était la somnolence, qui était de 22 % sous l'effet du métoclopramide par rapport à 9 % dans le groupe halopéridol. Les études précédentes, ayant évalué des doses similaires de métoclopramide, démontraient que la somnolence se présentait dans 8 % à 17 % des cas, donc avec une incidence moindre que dans la présente étude<sup>21-22,24-25</sup>. Il faut toutefois tenir compte que le traitement de chimiothérapie pouvait également entraîner de la fatigue et de la somnolence. De plus, certains médicaments pris en concomitance avaient la somnolence comme EI possible. La médication habituelle des patients n'a par contre pas été évaluée dans le cadre de cette étude. Les tremblements semblaient plus fréquents dans le groupe halopéridol, sans que la différence entre les deux groupes soit significative. Néanmoins, en analysant plus attentivement les résultats, on a constaté que les tremblements survenus dans le groupe halopéridol pouvaient être liés à d'autres causes, dont des symptômes de sevrage d'antidépresseurs, un sevrage d'alcool et de drogues illicites ou une maladie de Parkinson concomitante. La prise fréquente de prochlorpérazine pouvait aussi causer des tremblements. Finalement, l'incidence des diarrhées a été plus faible que ce à quoi on s'attendait. Les résultats obtenus étaient de 3 % dans le groupe métoclopramide par rapport à 4 % dans le groupe halopéridol. Les études précédentes démontraient une incidence de 16 %, 6,5 % et 17 % sous métoclopramide<sup>21,24,30</sup>. Il est important de mentionner que la collecte d'EI a été difficile dans certains cas, ce qui a mené

à la perte de 18 % des données. Elles n'ont pu être recueillies auprès de 12 patients du groupe halopéridol et de 15 patients du groupe métoclopramide.

Finalement, l'analyse des neuf patients ayant expérimenté les deux prophylaxies antiémétiques vient appuyer l'hypothèse que l'halopéridol est aussi efficace que le métoclopramide. Par contre, le faible nombre de patients ne permet pas d'obtenir un seuil de signification statistique. Les raisons qui ont provoqué le changement de groupe de ces patients consistaient principalement en l'apparition d'EI. Un seul patient a dû changer de prophylaxie antiémétique en raison de la difficulté de maîtriser les N/V à l'aide du métoclopramide.

### Limites

Une des principales limites de cette étude est l'absence d'évaluation de l'adhésion des patients. La médication leur était servie à l'extérieur de l'établissement, il était donc complexe de vérifier le nombre de comprimés oubliés ou non pris par les patients. De plus, les pharmaciens, qui travaillaient en mode non aveugle, avaient la possibilité de modifier la dose du médicament ou la durée pendant laquelle le patient recevait la prophylaxie. Ces changements étaient susceptibles de se produire à chaque cycle. Ces variations ont été répertoriées, mais leur portée n'a pas été évaluée.

Certaines variables susceptibles d'influencer la fréquence de N/V post-chimiothérapeutiques ont été évaluées, alors que d'autres ne l'ont pas été. Le PE, l'âge et le statut de performance étaient mesurés, alors qu'un faible contrôle de N/V d'une chimiothérapie antérieure, des antécédents de mal des transports et de nausées importantes dans les cas de grossesse et l'anxiété du patient envers son traitement, qui pouvaient augmenter la tendance aux N/V, ainsi que la consommation d'alcool, qui pouvait diminuer la tendance aux N/V, ne l'étaient pas. Une étude a évalué l'influence de l'âge, du statut de performance et de l'exposition antérieure à la chimiothérapie et n'a pas conclu à une influence significative de ces aspects sur les N/V retardées<sup>20</sup>. Ces variables, qui n'ont pas été prises en considération, auraient donc pu influencer les résultats et favoriser un traitement plus qu'un autre. Cependant, les études effectuées précédemment, auxquelles il est possible de se référer, n'en ont pas tenu compte. Une étude a estimé que leur influence n'était pas significative<sup>8</sup>.

Certains facteurs confondants ne pouvaient être contrôlés et auraient pu influencer les résultats. Par exemple, chez un patient recevant des traitements concomitants de radiothérapie, une situation qui peut entraîner des N/V, il était difficile de déterminer la cause exacte des N/V. Ces données n'ont, par contre, pas été enregistrées. De plus, si le patient prenait du prochlorpérazine en concomitance avec le métoclopramide ou l'halopéridol, il devenait difficile de discerner lequel des médicaments

était la cause de certaines réactions indésirables, puisque le prochlorpérazine peut entraîner des EI relativement semblables à ceux produits par le métoclopramide ou à l'halopéridol. La prise de dimenhydrinate pourrait interagir d'une manière semblable. En effet, ce médicament, qui antagonise les REP, peut diminuer l'importance de certains EI survenus avec la prise du métoclopramide ou de l'halopéridol. De même, certaines personnes qui utilisaient une benzodiazépine ou un bêta-bloqueur auraient pu expérimenter moins d'akathisie et de REP, puisque ces médicaments peuvent servir au traitement de ces effets indésirables. L'influence de ces variables n'a pas été déterminée, puisque que la médication concomitante de chaque patient n'était pas prise en compte. Mis à part le nombre de comprimés ou de suppositoires consommés, le patient n'avait pas à préciser quel antiémétique, entre le prochlorpérazine et le dimenhydrinate, il avait utilisé.

## Conclusion

La présente étude atteste l'usage de l'halopéridol pour la prévention des N/V en post-chimiothérapie, puisque la différence d'efficacité de ce dernier comparativement au métoclopramide n'est pas significative. Il est donc intéressant d'intégrer cette nouvelle molécule parmi les différents traitements préventifs possibles des N/V. Sa posologie simple ainsi que sa bonne tolérance pourraient favoriser son usage en tant que prophylaxie antiémétique de premier choix. L'halopéridol combiné à la dexaméthasone est maintenant utilisé comme premier choix à l'IUCPQ. Ces résultats s'appliquent dans un contexte de chimiothérapie modérément à hautement émétisante, dans le traitement du cancer du poumon. Afin que ces résultats s'appliquent à d'autres milieux où les chimiothérapies et les types de cancers sont différents, des études de plus grande envergure devraient être menées.

## Remerciements

Nous remercions les pharmaciens de la clinique d'oncologie de l'IUCPQ qui ont participé activement à la collecte des données, ainsi que M. Serge Simard, biostatisticien à l'IUCPQ, pour sa contribution à l'analyse statistique.

Pour toute correspondance :

Cindy Tremblay

Département de pharmacie

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (Hôpital Laval)

2725, chemin Sainte-Foy

Québec (Québec) G1V 4G5

Téléphone : 418 656-8711, poste 3308

Télécopieur : 418 656-4656

Courriel : cindy.tremblay.hl@ssss.gouv.qc.ca

## Abstract

**Objectives:** To compare the efficacy and tolerability of metoclopramide and haloperidol in combination with dexamethasone in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in patients with lung cancer.

**Methods:** This was a retrospective study done for the period May–December 2005 at the Hôpital Laval oncology clinic. Data on the following variables was collected: intensity of nausea, frequency of vomiting and retching episodes, number of additional antiemetic tablets or suppositories taken by the patient, as well as other side effects experienced following chemotherapy.

**Results:** Of the 51 patients in the study, 21 were included in the haloperidol group and 30 in the metoclopramide group, for a total of 83 and 78 cycles of chemotherapy, respectively. Haloperidol completely prevented nausea in 51.8% of cases compared to 38.4% for metoclopramide. There were no significant differences between groups with respect to average number of vomiting episodes, number of retching episodes, and number of additional anti-emetic tablets or suppositories taken by the patient. The incidence of adverse effects tended to be higher in the metoclopramide group.

**Conclusion:** The results show that haloperidol is at least as efficacious as metoclopramide in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting related to the treatment of lung cancer. Metoclopramide is not as well tolerated as haloperidol for this indication

Key words: Haloperidol, metoclopramide, antiemetic prophylaxis, chemotherapy, lung cancer.

## Références

1. Craig JB, Powell BL. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987;293:34-44.
2. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM et coll. On the receiving end- patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:203-8.
3. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G et coll. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004;100:2261-8.
4. Jenns K. Importance of nausea. *Cancer Nurs* 1994;17:488-93.
5. Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. *J Clin Oncol* 1988;6:1746-52.
6. Graves T. Emesis as a complication of cancer chemotherapy: pathophysiology, importance, and treatment. *Pharmacotherapy* 1992;12:337-45.
7. Hanson JS, McCallum RW. The diagnosis and management of nausea and vomiting: a review. *Am J Gastroenterol* 1985;80:210-8.
8. Neymark N, Crott R. Impact of emesis on clinical and economic outcomes of cancer therapy with highly emetogenic chemotherapy regimens: a retrospective analysis of three clinical trials. *Support Care Cancer* 2005;13:812-8.
9. Buttner M, Walder B, Von Elm E, Tramèr M. Is low-dose haloperidol a useful antiemetic? A meta-analysis of published and unpublished randomized trials. *Anesthesiology* 2004 ;101:1454-63.
10. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G et coll. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103-9.
11. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden et coll. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
12. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Therapeutic Guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56:729-64.
13. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW et coll. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
14. Ettinger D, Berger M, Bierman P, Bradbury B, Ellis G, Kirkegaard S et coll. Antiemesis. Practice guidelines in Oncology v.2.2006. *Natl Compr Canc Netw.* [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/antiemesis.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf) (site visité le 11 novembre 2008).
15. Barton MD, Libonati M, Cohen PJ. The use of haloperidol for treatment of postoperative nausea and vomiting—a double-blind placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 1975;42:508-12.
16. Plotkin DA, Plotkin D, Okun R. Haloperidol in the treatment of nausea and vomiting due to cytotoxic drug administration. *Curr Ther Res Clin Exp* 1973;15:599-602.
17. Mason BA, Dambra J, Grossman B, Catalano RB. Effective control of cisplatin-induced nausea using high- dose steroids and droperidol. *Cancer Treat Rep* 1982;66:243-5.
18. Silvey L, Carpenter JT Jr, Wheeler RH, Lee J, Conolley C. A randomized comparison of haloperidol plus dexamethasone versus prochlorperazine plus dexamethasone in preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1397-400.
19. Del Favero A, Tonato M, Roila F. Issues in the measurement of nausea. *Br J Cancer Suppl* 1992;19:S69-71.
20. Roila F, Boschetti E, Tonato M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M et coll. Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study. *Am J Clin Oncol* 1991;14:238-42.
21. De Mulder PH, Seynaeve C, Vermorken JB, Van Liessum PA, Mols-Jevdevic S, Allman EL et coll. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin- induced nausea and vomiting. A multicentre, randomized, double-blind, crossover study. *Ann Intern Med* 1990;113:834-40.
22. Bonnetierre J, Chevallier B, Metz R, Fargeot P, Pujade-Lauraine E, Spielmann M et coll. A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8:1063-9.
23. Kaasa S, Kvaloy S, Dicato MA, Ries F, Huys JV, Royer E et coll. A comparison of ondansetron with metoclopramide in the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind study. International Emesis Study Group. *Eur J Cancer* 1990;26:311-4.
24. Marty M, Pouillart P, Scholl S, Droz JP, Azab M, Brion N et coll. Comparison of the 5-hydroxytryptamine3 (serotonin) antagonist ondansetron (GR 38032F) with high-dose metoclopramide in the control of cisplatin-induced emesis. *N Engl J Med* 1990;322:816-21.
25. Heron JF, Goedhals L, Jordaan JP, Cunningham J, Cedar E. Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone: a double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Ann Oncol* 1994;5:579-4.
26. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Cirrioncino C, Groshen S. Controlling delayed vomiting: double- blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989;7:108-14.
27. D'Olimpio JT, Camacho F, Chandra P, Lesser M, Maldonado M, Wollner D et coll. Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone versus placebo in patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a randomized double-blind controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1985;3:1133-5.
28. National Cancer Institute. Nausea and Vomiting (PDQ) Health Professional Version. <http://www.nci.nih.gov/cancerinfo/pdq/supportivecare/nausea/healthprofessional/> (Site visité le 11 novembre 2008).
29. The Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus metoclopramide both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced delayed emesis. *J Clin Oncol* 1997 ;15:124-30.
30. Allan SG, Combleet MA, Warrington PS, Golland IM, Leonard RC, Smyth JN et coll. Dexamethasone and high dose metoclopramide: efficacy in controlling cisplatin induced nausea and vomiting. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:878-9.