

# Effacité d'un tableau d'ajustement de l'oxaliplatine selon le grade de neuropathie à l'Hôtel-Dieu de Québec

Kim Bradley<sup>1,2</sup>, B.Pharm., M.Sc., Marianne Laforest<sup>3</sup>, B.Pharm., M.Sc., Sandra Kish<sup>3</sup>, B.Pharm., M.Sc., Chantal Guillemette<sup>4,5</sup>, Ph.D.

<sup>1</sup> Candidate à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée, Faculté de pharmacie, Université Laval et résidente au Centre hospitalier universitaire de Québec, Pavillon Hôtel-Dieu de Québec, Québec, (Québec) Canada au moment de la rédaction;

<sup>2</sup> Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, (Québec) Canada;

<sup>3</sup> Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec, Pavillon Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>4</sup> Directrice du Laboratoire de pharmacogénomique, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Titulaire de la Chaire de recherche du Canada en pharmacogénomique-CHU de Québec, Québec (Québec) Canada;

<sup>5</sup> Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 16 décembre 2013; Accepté après révision par les pairs le 27 février 2014

## Résumé

**Objectifs :** Cette étude visait à comparer la proportion d'ajustements posologiques pour la neuropathie induite par l'oxaliplatine avant et après l'ajout d'un tableau d'ajustement (adapté du tableau du Groupe d'étude en oncologie du Québec) aux ordonnances préimprimées. Les objectifs secondaires visaient à déterminer la proportion de doses évaluées et gradées par rapport aux doses pouvant l'être, décrire le respect par l'équipe traitante du moment d'ajustement et de la conformité au tableau d'ajustement posologique et déterminer la dose cumulative à laquelle la neuropathie apparaît.

**Méthodologie :** Cette étude descriptive transversale comprend 395 doses d'oxaliplatine mentionnées dans les protocoles FOLFOX-6, FOLFOX-6 modifié, FOLFIRINOX et XELOX reçues par deux groupes, selon leur exposition ou non au tableau.

**Résultats :** La proportion d'ajustements pour la neuropathie ne diffère pas entre les deux groupes (7,9 % vs 6,0 %;  $p = 0,541$ ). On observe une augmentation de la gradation par le pharmacien (3,4 % vs 12,3 %;  $p = 0,001$ ). De plus, le respect de l'algorithme portant sur le moment (60,0 % vs 90,5 %;  $p = 0,045$ ) et le pourcentage de doses administrées (50 % vs 90,5 %;  $p = 0,012$ ) semblent meilleurs. La dose médiane à laquelle apparaît la neuropathie persistante est de 280 mg/m<sup>2</sup> pour le diabétique et de 348 mg/m<sup>2</sup> pour le non-diabétique.

**Conclusion :** Lors de la détection et de l'évaluation de la neuropathie, la prise en charge est plus uniforme après l'ajout du tableau aux ordonnances préimprimées. La description détaillée versée au dossier est la façon la plus efficace d'assurer un suivi approprié des toxicités liées à la chimiothérapie.

**Mots-clés :** Ajustement de dose, neuropathie, nomogramme d'ajustement, oxaliplatine

## Introduction

L'oxaliplatine est un agent antinéoplasique couramment utilisé en première ou en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal en association avec le 5-FU<sup>1</sup>. Il peut aussi être utilisé pour traiter d'autres cancers digestifs, tels les cancers de l'estomac ou du pancréas. Ce médicament est généralement bien toléré sur le plan hématologique. Par contre, il peut causer des neuropathies sensorielles pouvant limiter le traitement. La neuropathie aiguë, pouvant être déclenchée au contact du froid, se présente généralement par une paresthésie ou une dysesthésie laryngopharyngée (sensation d'étouffement sans détresse respiratoire) dans sa forme la plus grave<sup>1</sup>. Elle peut apparaître chez 65 à 98 % des patients et est transitoire, puisqu'elle disparaît dans les heures suivant la perfusion<sup>2-7</sup>.

Plus la dose cumulative est élevée, plus le patient court le risque de développer une neuropathie sensorielle périphérique persistante, c'est-à-dire des paresthésies, une dysesthésie ou des crampes pouvant être déclenchées par le froid ou non, qui demeurent présentes ou qui persistent entre les cycles<sup>8</sup>. Une douleur peut aussi accompagner ces symptômes. Il semble que les patients de faible poids et ceux ayant une surface corporelle élevée soient davantage exposés au risque de développer ces symptômes<sup>9</sup>. La durée des symptômes peut s'accroître avec l'administration des cycles, ce qui limite le traitement. Parmi les patients traités avec l'oxaliplatine, 68 à 97 % peuvent développer une neuropathie persistante, qui sera partiellement réversible chez seulement 80 % d'entre eux<sup>3,10,11</sup>.

Les effets indésirables liés à la chimiothérapie, dont les neuropathies, peuvent être évalués selon une échelle

développée par le National Cancer Institute, le *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)<sup>12</sup>. Le grade 1 représente un effet indésirable de faible intensité ne nécessitant pas d'intervention. Le grade 2 est un effet indésirable d'intensité modérée, nécessitant une intervention légère ou un suivi plus régulier. Le grade 3 indique une réaction sévère pouvant interférer avec les activités de la vie quotidienne (AVQ) et requérant une intervention aussi rapide que possible. Le grade 4 met la vie du patient en danger et une intervention urgente s'applique. Finalement, le grade 5 implique la mort du patient. Plusieurs outils permettant une gradation des effets indésirables liés à la chimiothérapie ont été développés à partir du CTCAE, tel des tableaux de gradation et d'ajustement des doses.

Plusieurs stratégies ont été étudiées pour le traitement de la neuropathie sensorielle liée à l'utilisation de l'oxaliplatine. La perfusion de calcium-magnésium et la prophylaxie médicamenteuse à l'aide de différents agents pharmacologiques ont été tentées sans résultats probants, alors que la stratégie du *Stop and Go* a démontré une diminution des neuropathies de grade 3<sup>13-30</sup>. La stratégie du *Stop and Go* consiste à suspendre l'administration d'oxaliplatine lorsque la dose de 780 mg/m<sup>2</sup> a été atteinte. Ainsi, en laissant une période sans oxaliplatine, la neuropathie qui pouvait être présente peut s'atténuer, voire disparaître. Après une période de six mois, l'oxaliplatine peut être réintroduite, ce qui permet de donner une dose totale plus élevée de l'agent tout en réduisant les risques de neuropathie de grade 3 ou supérieur. Quelques petites études ont aussi été réalisées afin de démontrer l'efficacité d'agents pharmacologiques pour le traitement de la neuropathie sensorielle induite par l'oxaliplatine<sup>22,29,31-33</sup>. La petite taille des études réalisées réduit leur puissance, ce qui ne nous permet pas d'affirmer que ces agents sont efficaces pour le traitement de la neuropathie à l'oxaliplatine. Étant donné l'absence de preuve de l'efficacité de médicaments tant en prévention qu'en traitement de la neuropathie, il est primordial d'ajuster les doses d'oxaliplatine selon le grade de la neuropathie afin de limiter l'atteinte de la qualité de vie des patients.

À l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ), les pharmaciens de l'équipe d'oncologie rencontrent les patients afin de prévenir et de traiter les effets indésirables, ainsi que pour aider les médecins à ajuster les doses selon les toxicités apparues aux cycles précédents. Selon le protocole reçu, les patients rencontrent les médecins et les pharmaciens à chaque cycle ou tous les deux cycles. Les médecins et les pharmaciens peuvent détecter la neuropathie et proposer des ajustements de doses, mais la pratique n'est pas uniforme. En effet, les divers intervenants peuvent évaluer l'effet indésirable à partir de critères différents, en fonction des outils utilisés pour mesurer le grade de neuropathie. Ainsi, les ajustements de doses proposés en relation avec la gradation de la neuropathie peuvent différer, car c'est l'évaluation qui permet de déterminer si un ajustement est nécessaire. De plus, dans les notes versées au dossier, cette évaluation n'est pas couramment associée à un grade clairement défini selon le CTCAE, et les ajustements qui s'ensuivent sont faits de manière hétérogène. Il faut aussi

prendre en compte la subjectivité de l'évaluation, car elle dépend de la description du patient et de la façon dont l'intervenant la comprend.

Afin de réduire cette hétérogénéité des pratiques, un tableau d'ajustement posologique de l'oxaliplatine selon le grade de neuropathie détecté a été ajouté aux ordonnances préimprimées à l'HDQ (tableau I). Il aborde la neuropathie périphérique en termes cliniques, corrélés à un grade ainsi qu'à la conduite à tenir. Ce tableau est une adaptation d'un tableau d'ajustement développé par le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ), des ajustements plus fréquents pouvant signifier une meilleure prise en charge de la neuropathie associée à l'utilisation de l'oxaliplatine. Ce tableau a été choisi, parce qu'il a été développé par un organisme œuvrant dans le milieu de l'oncologie reconnu au Québec et que sa traduction en français a été validée.

## Objectifs

L'objectif principal visait à comparer la proportion d'ajustements posologiques pour la neuropathie sensorielle périphérique persistante induite par l'oxaliplatine à l'HDQ après l'ajout, en août 2012, d'un tableau d'ajustement aux ordonnances préimprimées par rapport à un groupe de doses non-exposées au tableau. L'étude comportait aussi les objectifs secondaires suivants : déterminer la proportion de doses évaluées en regard de la neuropathie et la proportion de doses comportant un grade clairement défini par rapport aux doses dont le grade pouvait être évalué par le médecin et le pharmacien (lorsque le patient rencontre des professionnels); décrire le respect par l'équipe traitante du moment d'ajustement et de la conformité au tableau d'ajustement posologique; déterminer la dose cumulative à laquelle la neuropathie persistante apparaît.

## Méthodes

### Protocole de recherche et population

Cette étude descriptive transversale comportant une série de cas transversaux a été réalisée à l'aide des données retrouvées dans les dossiers-patients et les dossiers de la pharmacie de la clinique externe d'oncologie de l'HDQ. Deux périodes de quatre mois ont été déterminées, soit avant et après l'ajout du tableau aux ordonnances préimprimées. Les doses administrées durant ces périodes ont été prises en compte si le patient avait plus de 18 ans, s'il avait reçu toutes les doses à l'HDQ et s'il avait reçu une dose d'oxaliplatine comprise dans les protocoles FOLFOX-6, FOLFOX-6 modifié, FOLFIRINOX ou XELOX.

Les autres protocoles contenant de l'oxaliplatine (EOX, IROX) ont été exclus de l'étude, car le tableau d'ajustement n'avait pas été ajouté à ces ordonnances préimprimées. Les doses des patients ayant reçu seulement leur première dose d'oxaliplatine durant la période où se déroulait l'étude ou ayant un antécédent de neuropathie étaient exclues, car alors l'évaluation de la neuropathie induite par l'oxaliplatine devenait irréalisable.

**Tableau I.** Tableau d'ajustement posologique adapté par l'équipe d'oncologie de l'HDQ ajouté aux ordonnances préimprimées

Tableau d'ajustement posologique de l'oxaliplatine selon la toxicité neurologique				
Toxicités neurologiques	Grade	Durée de la toxicité		
		1 à 7 jours	Plus de 7 jours	Persiste entre les cycles <sup>a</sup>
Paresthésies/dysesthésies <sup>b</sup> qui n'interfèrent pas avec la motricité fine	1	Pas de réduction de dose		
Paresthésies/dysesthésies <sup>b</sup> qui interfèrent avec la motricité fine mais n'affectent pas les activités de la vie quotidienne (AVQ)	2	Pas de réduction de dose		75 % de la dose
Paresthésies/dysesthésies <sup>b</sup> avec douleurs ou diminution de la motricité fine qui affectent les activités de la vie quotidienne (AVQ)	3	1 <sup>ère</sup> fois : 75 % de la dose 2 <sup>ème</sup> fois : 50 % de la dose		Cesser le traitement
Paresthésies/dysesthésies persistantes ou incapacitantes ou qui peuvent être mortelles	4	Cesser le traitement		
TOXICITÉ AIGUË : Dysesthésie laryngopharyngée <sup>b</sup> (durant ou dans les 2 heures suivant la perfusion)	Non applicable	Prolonger la perfusion de l'oxaliplatine à 6 heures au prochain traitement	Non applicable	

a. Toxicité toujours présente au début du prochain cycle.  
b. Peuvent être provoquées par le froid.  
c. Les benzodiazépines peuvent aussi être utilisées en prémédication.

L'autorisation de publier ce tableau a été obtenue du département de pharmacie de l'Hôtel Dieu de Québec du CHU de Québec  
Le tableau est publié avec le même contenu que celui utilisé à l'Hôtel-Dieu du CHU de Québec

## Mesures

Après l'acceptation de l'étude par le comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec, une revue d'utilisation de médicaments dans le logiciel de pharmacie SyPhac a permis d'identifier un total de 256 doses administrées à 55 patients différents entre le 1<sup>er</sup> février et le 31 mai 2012. Pour la période du 1<sup>er</sup> septembre au 31 décembre 2012, 202 doses administrées à 40 patients ont été identifiées de la même façon. La première période a été choisie en fonction des changements apportés au suivi des patients à la clinique externe d'oncologie. En effet, auparavant, le pharmacien rencontrait à chaque cycle les patients recevant une chimiothérapie.

À partir de janvier 2012, le pharmacien rencontrait les patients recevant les protocoles FOLFOX-6 et FOLFOX-6 modifié tous les deux cycles seulement. Le choix d'inclure les doses reçues après le 1<sup>er</sup> février visait à accorder une période d'adaptation aux intervenants et à obtenir un reflet de la prise en charge de l'effet indésirable selon le nouveau suivi. Les intervenants du deuxième groupe ont également obtenu une période d'adaptation à partir du moment où le tableau a été ajouté aux ordonnances préimprimées. En effet, comme le tableau d'ajustement a été ajouté au mois d'août 2012, la prise en compte des doses du deuxième groupe a débuté le 1<sup>er</sup> septembre 2012. Finalement, la collecte des données ayant lieu en janvier 2013, la deuxième période s'est étendue sur quatre mois au maximum. Les deux groupes ont donc été étudiés pendant quatre mois.

Les données démographiques et anthropomorphiques (âge, sexe, poids et taille) ainsi que médicales (statut diabétique, antécédents de neuropathie, visée du traitement et autres toxicités limitant la dose) étaient mentionnées dans les notes médicales, les ordonnances préimprimées versées au dossier-patient et dans le dossier de la pharmacie. La collecte de la donnée relative à la visée du traitement s'est révélée nécessaire étant donné qu'un patient recevant un traitement adjuvant court moins le risque de développer une

neuropathie, puisqu'il est exposé à un nombre prédéterminé de cycles d'oxaliplatine. Le patient en traitement palliatif recevra des traitements jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à apparition de toxicité.

Le protocole reçu, le cycle, la dose prévue et reçue, la présence ou l'absence de neuropathie périphérique, l'évaluation et le grade de la neuropathie ont été retrouvés dans les notes médicales et les notes des pharmaciens. La dose de départ représente la dose théorique prévue selon le protocole employé, que doit recevoir le patient au premier traitement. La dose prévue est la dose déterminée par le médecin selon l'évaluation de la condition initiale du patient. Les doses reçues sont les doses réellement administrées. L'évaluation de la neuropathie correspond à des notes laissées dans le dossier par le médecin ou par le pharmacien, suggérant le grade de la neuropathie. Le grade de la neuropathie va de 1 à 4, selon les notes des médecins et des pharmaciens. La durée de la neuropathie est séparée en trois catégories : 1 à 7 jours, plus de 7 jours mais disparaissant avant le cycle suivant et persistante entre les cycles.

Le calcul de la dose cumulative à laquelle apparaît la neuropathie persistante a été effectué. Toutes les doses reçues à vie ont été incluses dans le calcul, jusqu'au moment de l'apparition de la neuropathie persistante (neuropathie sensorielle périphérique durant plus de sept jours consécutifs). Le respect de l'algorithme permettant d'ajuster la dose est représenté par un ajustement au bon moment, selon le grade de la neuropathie. La conformité des ajustements à l'algorithme est représentée par le pourcentage adéquat des doses administrées par rapport au grade de la neuropathie.

## Analyses statistiques

Les données ont été recueillies et analysées de manière rétrospective. Les variables quantitatives analysées sont présentées par des moyennes, tandis que les variables qualitatives le sont par des proportions exprimées en pourcentages. La réalisation d'un test de khi-carré a permis

de comparer les proportions. La réalisation d'un test T de *Student* a permis de comparer les moyennes. Le seuil de signification choisi est  $p = 0,05$ . Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS-BASE Statistics<sup>MD</sup>.

Lors des analyses, les doses ont été considérées comme étant indépendantes les unes des autres. Étant donné qu'un ajustement à un cycle précédent peut influencer la dose administrée aux cycles subséquents, la dose prévue a été définie comme la dose qu'aurait dû recevoir le patient compte tenu des ajustements antérieurs.

Les doses dont l'ajustement pouvait s'expliquer par une autre toxicité n'ont pas été prises en considération. Seules les doses ayant nécessité une rencontre avec le médecin ou le pharmacien ont été retenues. Les doses dont le degré était clairement défini ont été les seules à avoir été prises en compte pour l'évaluation du respect du tableau d'ajustement. Les ajustements faits en fonction du tableau peuvent être évalués seulement si le grade de la neuropathie est connu, car les évaluations à elles seules ne permettent pas une estimation fiable du degré de l'effet indésirable. Ainsi, une dose n'ayant pas été prise en considération pour déterminer la proportion de doses ajustées a pu être retenue pour d'autres analyses. La dose cumulative à laquelle apparaît la neuropathie persistante a été calculée par l'addition de toutes les doses reçues à vie par les patients ayant développé l'effet indésirable. Les résultats de cette analyse ont été stratifiés selon le statut diabétique, étant donné que l'apparition de l'effet indésirable peut survenir plus tôt chez un patient diabétique<sup>34</sup>.

## Résultats

Des 458 doses identifiées, 62 ont été exclues (14 pour antécédents de neuropathie, 37 pour autre protocole reçu, deux pour traitements reçus ailleurs qu'à l'HDQ, huit pour une seule dose reçue par le patient et une pour erreur d'entrée dans Syphac<sup>MD</sup>). Les deux seules doses exclues pour traitements reçus ailleurs qu'à l'HDQ concernent des patients qui recevaient tous leurs traitements ailleurs, mais qui ont reçu une dose à l'HDQ pendant leurs vacances à Québec. L'analyse a donc porté sur 395 doses (Figure 1).

Les caractéristiques des patients ayant reçu les doses retenues pour l'étude étaient similaires dans les deux groupes (tableau II). Leur âge moyen était de 62,2 ans. Les patients étaient de sexe masculin dans une proportion de 62,1 %. Les protocoles reçus étaient les mêmes dans les deux groupes. On retrouve dans le premier groupe un nombre légèrement plus élevé de traitements à visée palliative, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. L'étude comptait un très faible nombre de diabétiques (neuf dans le premier groupe et cinq dans le deuxième groupe).

La proportion d'ajustements relatifs à la neuropathie avant ou après l'ajout du tableau ne différait pas entre les deux groupes (7,9 %, vs 6,0 %;  $p = 0,541$ ). Le grade de la neuropathie était clairement mentionné seulement pour trois doses incluses dans cette analyse. La proportion d'évaluations de la neuropathie par le médecin ainsi que par le pharmacien n'était pas différente après l'ajout du tableau aux ordonnances préimprimées. Aucune différence dans la proportion de doses avec une neuropathie gradée

par le médecin n'a été observée, alors qu'une augmentation significative de la gradation par le pharmacien est observée (3,4 % vs 12,3 %;  $p = 0,001$ ). Lorsque la neuropathie était caractérisée par un grade, le respect de l'algorithme portant sur le moment (60,0 % vs 90,5 %;  $p = 0,045$ ) et le pourcentage de doses administrées (50 % vs 90,5 %;  $p = 0,012$ ) étaient meilleurs. Dans le premier groupe, le médecin a détecté et documenté deux neuropathies de grade 2, et une neuropathie de grade 3. Le pharmacien a détecté et documenté quatre neuropathies de grade 1, trois neuropathies de grade 2 et une neuropathie de grade 3. Dans le second groupe, le médecin n'a documenté aucune neuropathie. Le pharmacien a documenté une neuropathie de grade 0 (donc absente) et 20 neuropathies de grade 1.

La dose cumulative moyenne à laquelle la neuropathie persistante apparaît est de 383 mg/m<sup>2</sup> chez le diabétique et de 449 mg/m<sup>2</sup> chez le non-diabétique. La dose médiane à laquelle apparaît la neuropathie persistante est de 280 mg/m<sup>2</sup> chez le diabétique et de 348 mg/m<sup>2</sup> chez le non-diabétique. Soixante et un (61) patients ont subi l'analyse de la dose cumulative, dont neuf diabétiques.

**Tableau II.** Caractéristiques des patients à l'étude selon leur exposition au tableau d'ajustement posologique

	Non exposés (n = 55)	Exposés (n = 40)	Valeur p
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
Âge*	62,3 (31-79)	61,8 (40-79)	0,818
Sexe			
Féminin	35 (63,6 %)	24 (60 %)	0,718
Masculin	20 (36,4 %)	16 (40 %)	
<b>Valeurs anthropomorphiques</b>			
Poids* (kg)	75,7 (43,5-163,4)	68,4 (43,2-98,9)	0,063
Poids† (kg)	70,7	67,7	0,098
Taille* (cm)	166,6 (153-193)	163,6 (149-193)	
Taille† (cm)	168	163	0,055
Surface corporelle* (m <sup>2</sup> )	1,83 (1,42–2,84)	1,74 (1,35–2,23)	
Surface corporelle† (m <sup>2</sup> )	1,79	1,71	
<b>Protocole</b>			
FOLFOX-6‡	12 (21,8 %)	8 (20,0 %)	0,830
FOLFOX-6 modifié‡	29 (52,7 %)	23 (57,5 %)	0,644
FOLFIRINOX§	10 (18,2 %)	6 (15,0 %)	0,682
XELOXII	4 (7,3 %)	3 (7,5 %)	0,967
<b>Visée du traitement</b>			
Adjuvant	30 (54,5 %)	27 (67,5 %)	0,203
Palliative	25 (45,5 %)	13 (32,5 %)	
<b>Statut diabétique</b>			
Diabétique	9 (16,4 %)	5 (12,5 %)	0,600
Non diabétique	46 (83,6 %)	35 (87,5 %)	

Les données sont présentées sous forme de n (%), moyenne (valeur minimale-valeur maximale) ou médiane;

cm : centimètres; kg : kilogramme; m<sup>2</sup> : mètres carrés

\* Moyenne (valeur minimale – valeur maximale)

† Médiane

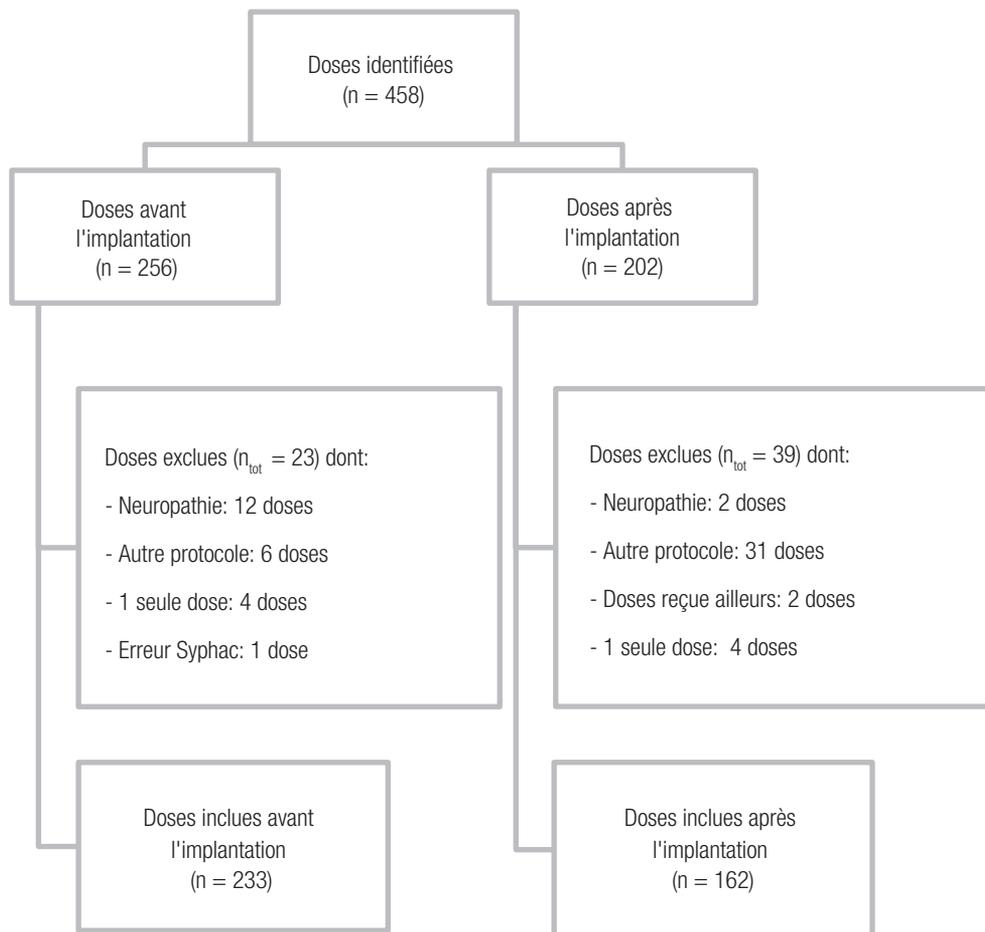
‡ FOLFOX-6 et FOLFOX-6 modifié sont des protocoles de chimiothérapie pour le cancer colorectal à base d'oxaliplatine, de 5-FU et d'acide folinique

§ FOLFIRINOX : Protocole de chimiothérapie pour le cancer du pancréas à base d'oxaliplatine, de 5-FU, d'acide folinique et d'irinotécan

II XELOX : Protocole de chimiothérapie pour le cancer colorectal à base d'oxaliplatine et de capécitabine

**Figure 1.** Nombres de doses identifiées, incluses et analysées avant et après l'ajout du tableau d'ajustement aux ordonnances préimprimées

- Dont :
- Doses reçues ailleurs
  - Doses incluses avant l'implantation
  - Doses incluses après l'implantation



**Tableau III.** Proportions d'ajustement de doses, évaluation et gradation de la neuropathie par les cliniciens et respect de l'algorithme d'ajustement posologique avant et après l'ajout du tableau

	Non exposées (n = 233)	Exposées (n = 162)	Valeur p
<b>Objectif primaire</b> Proportions d'ajustement de doses	7,9 % (13/165)	6,0% (7/117)	0,541
<b>Objectifs secondaires</b> Proportion d'évaluations de neuropathies par le médecin	48,3 % (71/147)	51,7 % (45/87)	0,613
Proportion d'évaluations de neuropathies par le pharmacien	55,6 % (94/169)	57,8 % (67/116)	0,721
Proportion de gradations de la neuropathie par le médecin	2,7 % (4/147)	0,0 % (0/87)	0,121
Proportion de gradations de la neuropathie par le pharmacien	4,7 % (8/169)	17,2 % (20/116)	0,001
Proportion de moments d'ajustement adéquats	60,0 % (6/10)	90,5 % (19/21)	0,045
Proportion de doses adéquates administrées	50,0 % (5/10)	90,5 % (19/21)	0,012

## Discussion

La présente étude visait à évaluer si, à la suite de l'ajout du tableau d'ajustement de doses pour la neuropathie induite par l'oxaliplatine sur les ordonnances préimprimées, la prise en charge de la neuropathie serait améliorée. L'objectif principal, qui visait la comparaison des proportions d'ajustements de doses entre les deux groupes, n'a pas démontré de différence après l'ajout du tableau. Le nombre d'ajustements de doses pour des neuropathies que le médecin avait évaluées et caractérisées par un grade est demeuré inchangé. Seuls les pharmaciens ont plus fréquemment attribué un grade à la neuropathie. L'attribution d'un grade clair permet ensuite de standardiser l'évaluation.

La plupart des patients évalués présentaient une neuropathie de grade 1. Pour ce grade, aucun ajustement n'est requis; seuls les grades 2 persistants et les grades 3 nécessitent un ajustement de dose. De plus, dans la majorité des cas des deux groupes, il s'agissait de traitements adjuvants. Les intervenants ont moins tendance à ajuster les doses dans ce contexte, car les pleines doses ont été prouvées efficaces pour prévenir la récurrence de la maladie. On attend donc parfois plus longtemps avant d'ajuster une dose pour cause de toxicité, en raison du risque de diminution de la qualité de vie du patient. Un patient ayant un traitement adjuvant est exposé à un nombre prédéterminé de cycles d'oxaliplatine, alors qu'un

patient recevant un traitement à visée palliative recevra probablement un beaucoup plus grand nombre de doses du médicament, ce qui augmente le risque de développer une neuropathie persistante. Ainsi, dans le groupe exposé au tableau d'ajustement, il y avait moins de patients ayant reçu plus de 12 cycles de chimiothérapie à base d'oxaliplatine que dans le groupe non-exposé au nomogramme.

Finalement, dans le premier groupe, sept patients (12,7 %) avaient reçu moins de quatre doses d'oxaliplatine à la fin de la période à l'étude. Dans le deuxième groupe, ce chiffre se situait à huit patients (20 %). Sachant que la dose cumulative moyenne à laquelle la neuropathie persistante apparaît est de 449 mg/m<sup>2</sup> dans la présente étude, quatre cycles de chimiothérapie sont nécessaires pour s'en approcher. Ayant reçu moins de quatre doses à la fin de la période à l'étude, ces patients risquent beaucoup moins de développer une neuropathie persistante pouvant nécessiter un ajustement.

La proportion d'évaluations de la neuropathie par le médecin et le pharmacien n'était pas différente après l'ajout du tableau. On pouvait s'attendre à une augmentation de la proportion d'ajustements, car le tableau d'ajustement, facilement et rapidement repérable directement sur les ordonnances préimprimées, aurait pu rappeler aux intervenants qu'ils devaient évaluer la neuropathie sensorielle. L'attribution de grades par le médecin n'a pas non plus été différente, mais une augmentation statistiquement significative de l'attribution de grades par le pharmacien a eu lieu. Il faut savoir que les pharmaciens étaient au courant, lors de l'implantation du tableau, qu'un projet de recherche allait évaluer la prise en charge de la neuropathie induite par l'oxaliplatine, ce qui peut les avoir motivés à prendre davantage en charge les effets indésirables détectés par la suite.

Lorsqu'on attribuait un grade à la neuropathie, le respect de l'algorithme concernant le moment et le pourcentage des doses administrées a connu une amélioration. La prise en charge de la toxicité était plus rapide et davantage conforme à l'algorithme après l'ajout du tableau aux ordonnances préimprimées. Les ajustements étaient réalisés plus tôt, dès l'apparition d'une neuropathie persistante entre les deux cycles. Par contre, un très faible nombre de doses ont été incluses dans ces analyses. Le moment d'intervention peut potentiellement diminuer les risques de développement de toxicités permanentes, mais cet effet reste à démontrer.

En prenant en charge plus rapidement la neuropathie, on réduit les risques qu'elle devienne irréversible et on augmente les chances d'une récupération. Ainsi, il est probable que l'atteinte à la qualité de vie du patient soit moindre ou simplement retardée. De plus, l'administration de doses ajustées conformes au tableau permet l'uniformisation de la prise en charge. Avant l'ajout du tableau, les ajustements réalisés se basaient sur différents nomogrammes d'ajustement, ce qui compliquait le suivi. Il est plus aisé de faire les ajustements subséquents si la prise en charge est uniforme, car un seul outil permet de choisir la dose à administrer. L'attribution claire d'un grade à la neuropathie rend le suivi de la toxicité plus objectif, ce qui permet une prise en charge rapide et uniforme et facilite la tâche des divers cliniciens impliqués.

La dose cumulative moyenne à laquelle la neuropathie persistante est apparue chez les 61 patients participant

à cette analyse est de 383 mg/m<sup>2</sup> chez le diabétique (neuf patients) et de 449 mg/m<sup>2</sup> chez le non-diabétique (52 patients). Une étude ayant pour but de déterminer la dose cumulative chez les patients recevant l'oxaliplatine rapporte que la gravité de la neuropathie ne semble pas différer entre les diabétiques et les non-diabétiques, mais la dose cumulative à laquelle elle apparaît chez le diabétique est plus faible<sup>34</sup>. Selon cette étude, réalisée sur 62 patients dont seulement neuf étaient diabétiques, ces derniers avaient une neuropathie persistante à une dose cumulative moyenne de 388 mg/m<sup>2</sup>, alors que les non-diabétiques avaient cet effet à une dose cumulative moyenne de 610 mg/m<sup>2</sup>. Malgré le nombre similaire de patients, la dose cumulative moyenne à laquelle la neuropathie persistante apparaissait chez les non-diabétiques était plus faible. Par contre, la définition de la neuropathie persistante de cette étude différait de la nôtre. Les auteurs considéraient qu'une neuropathie de grade 2 ou au-delà devait être établie et persistante, et ils ont défini la neuropathie de grade 2 comme des symptômes modérés qui limitent les activités de la vie quotidienne (AVQ).

Selon le tableau ajouté aux ordonnances préimprimées de l'HDQ, la neuropathie de grade 2 interfère avec la motricité fine mais pas avec les AVQ. Ainsi, en recherchant une toxicité limitant les AVQ, ils ont probablement surestimé la dose à laquelle apparaît la neuropathie de grade 2 selon notre définition, car plus on donne d'oxaliplatine, plus la motricité est atteinte et plus on a des limitations des AVQ. L'échelle de gradation des toxicités sur laquelle se basait cette étude est la *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) v4.03, alors que le tableau ajouté sur les ordonnances préimprimées utilise la gradation de la version 2.0 de cette échelle (sur laquelle s'est basé le GÉOQ pour développer le tableau d'ajustement)<sup>12</sup>.

Ainsi, dans l'étude de Uwah et coll., la dose cumulative moyenne calculée correspondrait à un grade 3 sur notre tableau. Les données ne sont donc pas directement comparables. Le choix de l'échelle de gradation de toxicité est important, car la sensibilité et la spécificité de la détection des effets indésirables ne sont pas les mêmes, et cela peut influencer la prise en charge de la toxicité.

Quelques autres éléments limitent l'interprétation des résultats obtenus. D'abord, les patients n'ont pas été choisis de manière aléatoire, car toutes les doses d'oxaliplatine reçues par des patients correspondants aux critères, durant les périodes choisies, ont été incluses dans l'étude. Les deux groupes étaient par contre semblables sur le plan des caractéristiques de base. Ensuite, un biais d'intervention est présent, étant donné que les pharmaciens savaient qu'il y aurait une analyse de l'évaluation et des interventions concernant la neuropathie sensorielle induite par l'oxaliplatine.

Par ailleurs, le tableau d'ajustement ajouté aux ordonnances préimprimées se basait sur une ancienne version du CTCAE. Une mise à jour du tableau aurait pu modifier les interventions réalisées, selon le grade de la neuropathie détectée. Finalement, il est possible que des informations au sujet des effets indésirables n'aient pas été consignées au dossier par les professionnels. De nombreuses questions sont nécessaires à l'évaluation globale de la tolérance à la chimiothérapie, et des informations peuvent avoir été omises lors de la rédaction de la note versée au dossier du patient.

En outre, l'évaluation de cet effet indésirable est subjective et plusieurs observateurs sont concernés. Une différence dans la classification de la neuropathie du patient peut amener une modification de la prise en charge. La gradation selon un tableau validé reste le moyen le plus efficace d'objectiver la neuropathie pour en assurer le suivi. Certains patients ont tendance à minimiser la gravité de leurs symptômes afin de recevoir la pleine dose, étant donné la gravité de la maladie et de ses conséquences sur la survie.

## Conclusion

L'ajout aux ordonnances préimprimées de l'HDQ du tableau d'ajustement posologique selon la neuropathie induite par l'oxaliplatine n'a pas permis d'augmenter la proportion d'ajustements. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce résultat, dont l'évaluation de la neuropathie n'ayant pas significativement augmenté, la majorité de neuropathies de grade 1 ne nécessitant pas d'ajustement et la proportion plus importante de patients qui commençaient le traitement dans le groupe exposé au tableau d'ajustement.

Les cliniciens n'ont pas soumis l'effet indésirable à une évaluation plus fréquente, mais la gradation de la neuropathie a significativement augmenté chez les pharmaciens. Cependant, l'élément le plus important qui ressort consiste en une prise en charge de la neuropathie plus uniforme. Les ajustements étaient réalisés plus tôt, c'est-à-dire dès que la neuropathie persistante apparaissait, et la dose administrée était adéquate dans une proportion significativement plus élevée après l'ajout du tableau sur les ordonnances

préimprimées. Par contre, ces analyses ont été réalisées sur un petit nombre de doses. Bien que plusieurs facteurs limitent la généralisation des résultats, ils sont intéressants du point de vue de l'uniformisation de la prise en charge de l'effet indésirable.

À la lumière de ces résultats, il serait intéressant de savoir si des ajustements réalisés plus tôt au cours de la thérapie ont un réel effet sur la durée et l'intensité de la neuropathie ressentie par le patient de même que sur le développement d'une neuropathie irréversible. Une étude prospective à cet effet pourrait être réalisée. De plus, le tableau ajouté aux ordonnances pourrait être mis à jour selon la nouvelle version du CTCAE et pourrait faire l'objet d'une nouvelle étude destinée à le valider. La documentation des effets indésirables aux dossiers des patients demeure un enjeu primordial, car elle permet aux autres intervenants concernés de faire un meilleur suivi et de réagir opportunément.

## Financement

Chantal Guillemette est titulaire de la Chaire de recherche du Canada en pharmacogénomique. Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

## Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

## Références

1. Drug Manual : Oxaliplatine. 2001. [en ligne] [http://www.bccancer.bc.ca/Nr/Rdonlyres/D0132051-8601-4b5e-89a0-5bb3b4739c83/57557/Oxaliplatinmonograph\\_1june2012\\_Formatted.Pdf](http://www.bccancer.bc.ca/Nr/Rdonlyres/D0132051-8601-4b5e-89a0-5bb3b4739c83/57557/Oxaliplatinmonograph_1june2012_Formatted.Pdf) (site visité le 10 décembre 2013).
2. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF et coll. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol* 1998;16:2739-44.
3. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et coll. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
4. Diaz-Rubio E, Sastre J, Zaniboni A, Labianca R, Cortes-Funes H, de Braud F et coll. Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study. *Ann Oncol* 1998;9:105-8.
5. Kemeny N, Garay CA, Gurtler J, Hochster H, Kennedy P, Benson A et coll. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4753-61.
6. Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, Schilf A, Gastiburu JJ, Brienza S et coll. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-Ohp) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996;7:95-8.
7. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et coll. Folfiri followed by Folflox6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized Gercor study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
8. Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5(Suppl 1):S38-46.
9. Alejandro LM, Behrendt CE, Chen K, Openshaw HetShibata S. Predicting acute and persistent neuropathy associated with oxaliplatin. *Am J Clin Oncol* 2013;36:331-7.
10. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et coll. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-51.
11. Extra JM, Marty M, Brienza S, Misset JL. Pharmacokinetics and safety profile of oxaliplatin. *Semin Oncol* 1998;25(2 Suppl 5):13-22.
12. Common terminology criteria for adverse events V3.0 (CTCAE), Cancer Therapy Evaluation Program. 2006 [en ligne] [http://ctep.cancer.gov/Protocoldevelopment/Electronic\\_Applications/Docs/Ctcae3.Pdf](http://ctep.cancer.gov/Protocoldevelopment/Electronic_Applications/Docs/Ctcae3.Pdf) (site visité le 12 juin 2013).
13. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Fleisch M, Buyse M et coll. Optimox1: a randomized study of folfox4 or folfox7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a Gercor Study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400.
14. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007;25:4028-9.
15. Chau I, Cunningham D. Treatment in advanced colorectal cancer: what, when and how? *Br J Cancer* 2009;100(17):1704-19.
16. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M et coll. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The Gercor Optimox2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-33.
17. Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Semin Oncol* 2002;29(5 Suppl 15):21-33.
18. Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Delva R, Guerin-Meyer V, Ifrah N, Morel A et coll. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(12 Pt 1):4055-61.

19. Krijn N, Tol J, Koopman M, Werter MJ, Imholz AL, Valster FA et coll. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;47:369-74.
20. Gamelin L, Boisdrion-Celle M, Morel A, Poirier AL, Berger V, Gamelin E et coll. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol* 2008;26:1188-9.
21. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB et coll. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01c3. *Cancer* 2008;112:2802-8.
22. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O et coll. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of effox, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23:200-5.
23. Lin PC, Lee MY, Wang WS, Yen CC, Chao TC, Hsiao LT et coll. N-Acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Support Care Cancer* 2006;14:484-7.
24. Lu P, Fan QX, Wang LX, Wang X, Zong HetWang RL. Prophylactic effect of amifostine on oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with digestive tract tumors. *Ai Zheng* 2008;27:1117-20.
25. Von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F et coll. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter Phase II study. *Invest New Drugs* 2007;25:173-80.
26. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Ico-nomou G, Koutras A, Makatsoris T et coll. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology* 2006;67:2253-5.
27. Mitchell PL, Goldstein D, Michael M, Beale P, Friedlander M, Zalberg J et coll. Addition of gabapentin to a modified folfox regimen does not reduce oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:146-51.
28. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R et coll. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-12.
29. Durand JP, Brezault C, Goldwasser F. Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine. *Anticancer Drugs* 2003;14:423-5.
30. Kautio AL, Haanpaa M, Leminen A, Kalso E, Kautiainen H, Saarto T. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *Anticancer Res* 2009;29:2601-6.
31. Kautio AL, Haanpaa M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:31-9.
32. Saif MW, Syrigos K, Kaley Kmlsufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res* 2010;30:2927-33.
33. Saif MW, Hashmi S. Successful amelioration of oxaliplatin-induced hyperexcitability syndrome with the antiepileptic pregabalin in a patient with pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:349-54.
34. Uwah AN, Ackler J, Leighton JC Jr, Pomerantz S, Tester W. The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:275-9.

## Abstract

**Objectives:** This study was aimed at comparing the proportion of dosage adjustments for oxaliplatin-induced neuropathy before and after the addition of an adjustment table (adapted from the table of the Groupe d'étude en oncologie du Québec) to preprinted prescriptions. The secondary objectives were to determine the proportion of all the doses that were evaluated and graded, to describe the care team's compliance with the time of adjustment and the dosage adjustment table, and to determine the cumulative dose at which neuropathy develops.

**Methodology:** This descriptive, cross-sectional study concerned 395 oxaliplatin doses mentioned in the FOLFOX6, modified FOLFOX6, FOLFIRINOX and XELOX protocols received by two groups, according to their exposure or nonexposure to the table.

**Results:** The proportion of adjustments for neuropathy did not differ between the two groups (7.9 % vs. 6.0 %;  $p = 0.541$ ). There was an increase in pharmacist grading (3.4 % vs. 12.3 %;  $p = 0.001$ ). In addition, compliance with the time algorithm (60.0 % vs. 90.5 %;  $p = 0.045$ ) and the percentage of administered doses (50 % vs. 90.5 %;  $p = 0.012$ ) appeared to be better. The median dose at which persistent neuropathy developed was 280 mg/m<sup>2</sup> for diabetics and 348 mg/m<sup>2</sup> for nondiabetics.

**Conclusion:** When detecting and evaluating neuropathy, management was more uniform after the addition of the table to preprinted prescriptions. A detailed description placed in the chart is the most effective way to ensure appropriate monitoring of chemotherapy-related toxicities.

**Key words:** Adjustment nomogram, dose adjustment, neuropathy, oxaliplatin