

Gestion des chimiothérapies chez les patients hémodialysés

Management of chemotherapy in hemodialysis patients

Nicolas Janus¹, Vincent Launay-Vacher¹, Gilbert Deray², Antoine Thyss³, Juliette Thariat⁴

¹ Hôpital la Pitié-Salpêtrière, service ICAR, service de néphrologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<janus@psl.aphp.fr>

² Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, service de néphrologie, 75013 Paris, France

³ Centre Antoine-Lacassagne, service d'oncologie, 06200 Nice, France

⁴ Centre Antoine-Lacassagne, service de radiothérapie oncologie, 06200 Nice, France

Article reçu le 9 juillet 2011,
accepté le 7 octobre 2011

Tirés à part : N. Janus

Pour citer cet article : Janus N, Launay-Vacher V, Deray G, Thyss A, Thariat J. Gestion des chimiothérapies chez les patients hémodialysés. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 371-80.

doi : 10.1684/bdc.2011.1483.

Résumé. **Introduction.** L'augmentation croissante de l'incidence des cancers en dialyse a été étudiée depuis les années 1970. Ainsi, les oncologues, les néphrologues et les pharmaciens sont de plus en plus confrontés à la problématique de l'utilisation des cytotoxiques chez les patients hémodialysés qui représentent un million de patients à travers le monde et environ 36 000 patients en France. Chez les patients hémodialysés, les questions sont de deux ordres. D'une part, les patients hémodialysés n'ont plus de fonction rénale fonctionnelle, exposant ainsi ces patients à un risque de surdosage et à des effets indésirables en cas de non-adaptation posologique. D'autre part, la possible dialysance des médicaments doit être prise en compte afin de planifier au mieux l'administration des médicaments par rapport aux séances de dialyse et d'éviter une épuration trop précoce des médicaments par la dialyse et donc une inefficacité. **Méthode.** Cette revue de la littérature fait le point sur la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité des traitements anticancéreux chez le patient hémodialysé en utilisant sur Pubmed les mots clés : rein, dialyse, hémodialyse, insuffisance rénale terminale ainsi que le nom de chaque médicament. **Résultats.** Il n'existe sur ce sujet que des cas isolés ou de courtes séries de cas dans la littérature. Une adaptation posologique en hémodialyse est nécessaire pour 57,1 % des médicaments et 64,3 % doivent être administrés après les séances de dialyse. **Conclusion.** Les traitements anticancéreux sont faisables en dialyse. Un grand nombre de médicaments nécessitent une adaptation posologique et/ou une chronologie d'administration ajustée par rapport aux séances de dialyse tenant compte de leur dialysance. Des scores de fragilité, tels que ceux proposés en gériatrie, sont probablement nécessaires pour guider la décision thérapeutique. ▲

Mots clés : chimiothérapie, thérapies ciblées, hémodialyse, pharmacocinétique, recommandations d'adaptation posologique

Abstract. **Background.** The increased incidence of cancer in dialysis patients has been discussed since the mid-70s. Consequently, oncologists, nephrologists and pharmacists are increasingly facing challenging situations of cytotoxic drug handling in dialysis patients. In dialysis patients, two main issues must be considered. First, renal function of hemodialysis (HD) patients is no longer functional. Therefore, these patients may necessitate drug dosage reduction, namely drug prescription, must be cautiously checked before administration with appropriate dosage adjustment whenever necessary to ensure efficacy while avoiding overdosage and related side effects. Secondly, drug clearance by dialysis must be taken into account for appropriate chemotherapy timing in order to avoid drug removal, which may result in a loss of efficacy. **Methods.** We reviewed the international literature on the pharmacokinetics, efficacy, tolerance and dosage adjustment of anti-cancer drugs used on hemodialysis cancer patients, using the key words: kidney, renal, dialysis, hemodialysis, end-stage renal disease and the name of each drug. **Results.** Only case reports and small series were found. 57.1% of the drugs need dosage adjustment and 64.3% should be administered after the dialysis session. **Conclusion.** Cancer treatment is feasible in dialysis patients. Some drugs require dosage adaptation while others can be given as in patients with normal kidney function. These patients need coordinated care between oncologists, nephrologists and pharmacists to optimize drug delivery and logistics. Frailty scores, like in oncogeriatrics, should be built to optimally adapt cancer treatments in these dialysis patients. ▲

Key words: cytotoxic drugs, targeted therapies, hemodialysis, pharmacokinetics, dosing recommendations

Introduction

Depuis les années 1940, il a été démontré que l'hémodialyse était un traitement efficace d'épuration extrarénale, mais c'est surtout au cours des années 1970 que l'utilisation de la dialyse s'est généralisée afin de prendre en charge efficacement les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou une insuffisance rénale chronique terminale. Aujourd'hui, plus d'un million de patients à travers le monde sont dialysés et environ 36 000 en France, selon le Registre REIN 2009. De plus, ces chiffres sont en augmentation, notamment à cause de l'augmentation de la prévalence de certaines affections, comme le diabète qui est un facteur de risque de détérioration rénale. Par ailleurs, l'amélioration des techniques d'épuration extrarénale au fil du temps a permis d'améliorer la survie des patients dialysés, passant d'une médiane de survie de 4,5 à 12,4 mois. De plus, avec l'importante prévalence de l'insuffisance rénale en oncologie [1, 2] et l'incidence importante de cancers en dialyse [3-5], les oncologues sont de plus en plus confrontés à des patients présentant un cancer et une insuffisance rénale terminale. Chez ces patients, la question de la prise en charge médicamenteuse revêt alors deux problématiques bien distinctes, celle de l'adaptation posologique et celle de la dialysance des médicaments lors des séances de dialyse. En effet, l'insuffisance rénale entraîne des modifications de la pharmacocinétique des médicaments pouvant être responsables de surdosage médicamenteux et nécessitant donc une adaptation posologique, y compris pour des molécules métabolisées par le foie [6, 7] (Thyss A. ASCO, 2011*). Par ailleurs, chez les patients hémodialysés, les séances de dialyses peuvent éliminer les médicaments, exposant cette fois-ci le patient à un sous-dosage en médicament. Les médicaments dialysables doivent donc être administrés après les séances de dialyse pour éviter que ceux-ci ne soient prématurément éliminés dans le liquide de dialyse. La difficulté chez ces patients réside donc dans le fait de savoir s'il faut oui ou non adapter la posologie (et si oui comment) et de déterminer le moment optimal d'administration du médicament par rapport à la séance d'hémodialyse. Le problème des patients en dialyse péritonéale ne sera pas détaillé dans cette mise au point.

Hémodialyse et médicaments

Les patients dialysés sont potentiellement exposés à un risque d'accumulation du médicament et donc aux effets indésirables dose-dépendants en cas de surdosage. En effet, l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques peuvent potentiellement être modifiés en chez ces patients, y compris pour des molécules métabolisées par le foie [6, 7]. Il est donc important d'adapter la posologie des médicaments. Toutefois, chez ces patients, la néphrotoxicité des médicaments n'est plus un problème dans la mesure où la fonction rénale ne peut plus se dégrader davantage (sauf dans les cas où il existe une fonction rénale résiduelle que le clinicien souhaite conserver).

L'hémodialyse chronique classique consiste habituellement en trois séances hebdomadaires de quatre heures chacune. L'hémodialyse a pour but d'éliminer les déchets de l'organisme qui s'accumulent chez les patients insuffisants rénaux terminaux. Toutefois, ces séances de dialyses peuvent également éliminer les médicaments dans le liquide de dialyse (ce qui définit la dialysance), exposant cette fois-ci le patient à un sous-dosage en médicament. Les médicaments dialysables doivent donc être administrés après les séances de dialyse pour éviter que ceux-ci ne soient éliminés dans le liquide de dialyse. En revanche, les médicaments non dialysables peuvent être administrés indifféremment avant ou après la séance de dialyse.

Ainsi, il est nécessaire de connaître la fraction de médicament dialysable afin de planifier au mieux l'administration des médicaments par rapport aux séances d'hémodialyse.

Plusieurs indices sont utilisés pour évaluer l'influence de l'hémodialyse sur la pharmacocinétique d'un médicament : le coefficient d'extraction, la clairance d'hémodialyse et le F_{HD} .

Le coefficient d'extraction est le pourcentage de médicament éliminé du sang à travers le dialyseur et représente l'aptitude d'un dialyseur à éliminer une substance.

La clairance d'hémodialyse (mL/min) représente l'élimination relative à la concentration sanguine en médicament entrant dans le dialyseur et prend en compte le flux sanguin.

Le coefficient d'extraction et la clairance d'hémodialyse permettent de mesurer la capacité d'un dialyseur à éliminer une substance du sang. Toutefois, ces deux indices ne permettent pas de déterminer et d'exprimer cette capacité par rapport à l'élimination globale du médicament par l'organisme et de connaître donc son impact en pratique clinique. En revanche, le F_{HD} permet de définir la participation relative de la clairance d'hémodialyse par rapport à la clairance corporelle totale du médicament pendant la séance d'hémodialyse. Si celui-ci est supérieur à 25 %, le médicament doit être considéré comme dialysable et doit donc être administré après la séance, les jours d'hémodialyse [8].

Une fois la dialysance ou la non-dialysance d'un médicament établi, il faut planifier son administration par rapport aux séances d'hémodialyse et aux modalités d'administration du médicament.

Les chimiothérapies

5-fluorouracile (5FU intraveineux)

Le 5-fluorouracile est majoritairement métabolisé par le foie en trois métabolites : le dihydrofluorouracile (DHFU), l'acide alpha-fluoro-uréidopropionique (FUPA) et l'alpha-fluoro-bêta-alanine (FBAL). L'excrétion urinaire du 5FU est minoritaire. En effet, 10 % de la dose administrée est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Cependant, le FBAL présente une activité pharmacologique [9] et 60 à 90 % de la dose administrée est retrouvée sous forme de métabolites, principalement le FBAL [10].

Plusieurs études de pharmacocinétique rapportent le cas de patients hémodialysés ayant reçu des doses de 5FU 325 à 680 mg/m². Le traitement a été efficace et bien toléré et les paramètres pharmacocinétiques du 5FU et du DHU étaient semblables à ceux des patients à fonction rénale normale [11-15]. En revanche, les concentrations plasmatiques de FBAL sont plus importantes chez les patients hémodialysés [11], mais il semble que ce métabolite ne soit pas toxique et que son accumulation chez le patient hémodialysé n'entraîne pas d'effets toxiques [9, 16]. Le 5FU est dialysable [17, 18]. Au total, 5FU peut être administré à la posologie usuelle, après les séances d'hémodialyse

Capécitabine (prodrogue orale du 5-fluorouracile)

La capécitabine et plusieurs de ces métabolites actifs sont majoritairement excrétés par voie urinaire. En effet, 96 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines. La capécitabine est une prodrogue inactive subissant une cascade de réaction impliquant notamment à la fin une enzyme surexprimée dans les cellules tumorales et aboutissant à la forme active, le 5FU [19, 20]. Il est maintenant établi qu'il est nécessaire d'adapter la posologie de la capécitabine chez le patient insuffisant rénal. Dans une étude de la pharmacocinétique de la capécitabine réalisée chez des patients insuffisants rénaux non dialysés, il a été montré que l'insuffisance rénale n'avait pas de répercussion sur la pharmacocinétique de la capécitabine ou du 5FU. Toutefois, il a été observé une augmentation de l'exposition systémique de deux métabolites, le FBAL et la 5'-desoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) [21]. Après l'administration de la capécitabine, le 5'-DFUR est le précurseur direct du 5FU et le FBAL est le métabolite 5FU. L'accumulation de ces métabolites n'est pas anodine. En effet, si l'accumulation du FBAL n'est pas corrélée à la tolérance [9, 16], le 5'-DFUR est en revanche toxique [21]. Il est ainsi nécessaire de réduire la posologie du médicament chez le patient insuffisant rénal. Toutefois, il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de la capécitabine chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire inférieure à 30 mL/min/1,73 m² et chez le patient dialysé et le médicament est contre-indiqué chez ces patients [17].

Carboplatine

Le carboplatine est majoritairement (95 %) éliminé par voie rénale. Chez le patient insuffisant rénal, la posologie est directement corrélée au débit de filtration glomérulaire (DFG), ce qui permet d'atteindre l'*area under the curve* (AUC) cible (ou aire sous la courbe) avec des doses plus faibles que celles utilisées chez des patients normorénaux. Afin de déterminer la dose à administrer chez les patients insuffisants rénaux, Calvert *et al.* [22] ont développé la formule suivante : Dose (mg) = AUC × (DFG + 25). Chez le patient hémodialysé, il est préférable d'administrer le carboplatine

après la séance de dialyse, pendant la période où le DFG peut être considéré comme nul [23], d'autant plus que le carboplatine est dialysable [24]. Cette dialysance peut contribuer à améliorer la tolérance au traitement et plusieurs auteurs ont ainsi proposé d'administrer le médicament juste avant la session de dialyse. En pratique, il semble ainsi préférable d'administrer la carboplatine un jour sans dialyse de telle façon que la séance de dialyse suivante intervienne dans les 12 à 24 heures après l'administration du médicament [17, 18].

Cisplatine

Le cisplatine est majoritairement éliminé par voie rénale (90 %) [25]. Chez le patient hémodialysé, la néphrotoxicité du cisplatine n'est plus un élément limitant son utilisation, toutefois, ces patients sont toujours exposés aux effets indésirables extrarénaux comme l'anémie ou les neuropathies. Ainsi, comme chez le patient insuffisant rénal non dialysé, il est toujours nécessaire d'adapter la posologie du cisplatine en dialyse. La clairance du cisplatine est similaire à celle observée chez des patients normorénaux après administration unique de 30 mg. Toutefois, une chute importante de la fraction libre de cisplatine a été rapportée chez un patient hémodialysé [26]. Dans une étude, un patient hémodialysé a été traité par 25 mg/m² de cisplatine après les séances de dialyse [27]. Dans une autre étude, plusieurs patients hémodialysés ont reçu quatre administrations de 50 mg de cisplatine pendant 15 jours, suivi de deux administrations de 80 mg. Les concentrations plasmatiques n'étaient jamais supérieures à 3,2 µg/mL [28]. Par ailleurs, il existe plusieurs études dans lesquelles des patients hémodialysés ont reçu des doses variées de cisplatine. Ainsi, deux patients HD ont reçu 40 mg/m² suivi de 80 mg/m² de cisplatine et trois patients ont reçu 80 mg/m² d'emblée. Chez ces patients, la tolérance au médicament était similaire à celle observée chez des patients ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, on peut proposer de réduire de 50 % la posologie initiale de cisplatine chez le patient hémodialysé et d'administrer une dose de 25-50 mg/m² toutes les trois à six semaines [17, 18]. Par ailleurs, le cisplatine est fortement lié aux protéines plasmatiques et la forme libre [25] (et donc active) est dialysable. Ainsi, lors des séances d'hémodialyse, la forme libre est précocement épurée [17, 18] et la forme liée ne compense pas la perte, exposant le patient à un sous-dosage en

cisplatine et donc à une inefficacité du traitement. Il est donc essentiel d'administrer le cisplatine soit après la séance les jours d'hémodialyse soit un jour sans dialyse.

Cyclophosphamide

Environ 70 à 80 % de la dose administrée de cyclophosphamide est métabolisé par le foie en au moins six métabolites actifs, chacun ayant des propriétés pharmacocinétiques différentes [29]. Ainsi, 30 à 60 % de la dose de cyclophosphamide administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolites [29]. Les propriétés antitumorales du médicament sont liées aux métabolites actifs, ces derniers seront toutefois neutralisés. Chez le patient insuffisant rénal, la pharmacocinétique du cyclophosphamide et de ses métabolites sont modifiés [30, 31]. En effet, le médicament a été administré à la posologie de 0,5 à 1 mg/m² sur une heure en intraveineux, sept heures avant la séance d'hémodialyse. Les auteurs rapportent que la clairance de la cyclophosphamide était plus faible chez les patients hémodialysés que chez les patients normorénaux. De plus, l'AUC de la cyclophosphamide était augmentée chez les patients dialysés.

Ainsi, il est nécessaire de réduire la posologie de cyclophosphamide de 25 % chez les patients hémodialysés [17, 18]. De plus, comme le cyclophosphamide est dialysable, il convient d'administrer le médicament après la séance d'hémodialyse [17, 18].

Docétaxel

Le docétaxel est faiblement éliminé par le rein [32]. Deux publications rapportent le cas de patients dialysés traité par docétaxel. Dans la première, un patient hémodialysé traité pour un cancer de la prostate a reçu plusieurs administrations 35 mg/m² sur 15 jours [33]. Les auteurs ont rapporté une bonne tolérance, mais aucune information n'a été donnée sur son efficacité. Dans le second cas, le docétaxel (65 mg/m²) a été associé à du carboplatine, le traitement a été efficace, toutefois il a été observé une thrombocytopénie et leucopénie de grade 2. Ainsi, il semble prudent de débiter le traitement de docétaxel utilisé en association à la posologie réduite de 65 mg/m² au lieu des 100 mg/m² chez le patient à fonction rénale normale [17, 18]. Par ailleurs, le docétaxel n'est pas dialysable, le médicament peut être administré indépendamment des séances d'hémodialyse [17, 18].

Doxorubicine

La doxorubicine est une antracycline de première génération. Il existe peu de données quant à son utilisation chez le patient insuffisant rénal, mais dans la mesure où la doxorubicine et son principal métabolite ne sont pas majoritairement éliminés par voie rénale [34], il est théoriquement peu probable qu'une réduction de dose soit nécessaire chez le patient insuffisant rénal et chez le patient dialysé. De plus, les demi-vies d'élimination de la doxorubicine et son métabolite chez les patients insuffisants rénaux sont comparables à celles des patients à fonction rénale normale [35], et bien que les AUC de ces deux composés soient plus élevées chez les patients insuffisants rénaux [35], il n'est pas nécessaire de modifier la posologie du médicament chez les patients hémodialysés [17, 18]. Enfin, dans la mesure où il n'existe aucune donnée sur la dialysance de la doxorubicine et son principal métabolite, il est préférable par précaution d'administrer le médicament après la séance les jours d'hémodialyse ou un jour sans dialyse [17, 18].

Épirubicine

L'épirubicine est une anthracycline de seconde génération et est de la même famille que la doxorubicine. Ainsi, comme la doxorubicine, l'épirubicine est faiblement éliminée par le rein (9 %) [36]. Dans une publication, une patiente hémodialysée et présentant un cancer du sein a été traitée par épirubicine à la posologie hebdomadaire de 30 mg/m² pendant 16 semaines. Les auteurs rapportent ainsi que le traitement fut efficace et bien toléré avec notamment une absence de leucopénie, thrombocytopénie et de cardiotoxicité [37]. Ainsi, chez le patient hémodialysé, l'épirubicine peut être administrée à la posologie usuelle [17, 18]. En revanche, en l'absence de données sur la dialysance du médicament, l'épirubicine sera administrée soit après les séances de dialyse, les jours d'hémodialyse, soit un jour sans dialyse [17, 18].

Étoposide

Environ 40 % de la dose d'étoposide administrée sont excrétés par voie rénale [38]. Plusieurs études ont rapporté que l'étoposide pouvait être administré chez le patient hémodialysé en combinaison avec le cisplatine, d'une part [39], et avec la doxorubicine et la cyclophosphamide, d'autre part [40]. Cependant, une augmentation de l'AUC et de la demi-vie d'élimination

de l'étoposide ont également été rapportées chez les patients hémodialysés [23]. De plus, plusieurs études réalisées chez des patients hémodialysés ont montré qu'il était nécessaire de réduire la posologie de l'étoposide chez ces patients afin de limiter les toxicités hématologiques [41-43]. Ainsi, il est recommandé de réduire la posologie d'étoposide de 50 % chez les patients hémodialysés [17, 18]. Enfin, le médicament, du fait qu'il n'est pas dialysable [43], peut être administré indifféremment avant ou après les séances d'hémodialyse [17, 18].

Gemcitabine

La gemcitabine est rapidement transformée après son administration en un composé inactif, la 2,2-difluorodeoxycytidine (dFdU). La gemcitabine est faiblement éliminée par voie urinaire (< 10 %). En revanche, son métabolite, le dFdU est à 90 % éliminé par voie rénale. Plusieurs études rapportent une bonne tolérance de la gemcitabine chez des patients hémodialysés après administration à la posologie habituelle de 1 000 mg/m² des jours sans dialyse [44, 45]. De plus, les paramètres pharmacocinétiques de la gemcitabine n'étaient pas modifiés chez ces patients. En revanche, la demi-vie d'élimination du dFdU était cinq à dix fois plus importante chez les patients hémodialysés, ainsi que l'AUC du dFdU [45]. Ainsi, même si la pharmacocinétique de la gemcitabine n'est pas altérée, les modifications observées pour son métabolite sont importantes. Le dFdU n'est pas actif, toutefois il peut être responsable d'effets indésirables et il est préférable de suivre la tolérance au traitement et de maintenir la dose de médicament afin de ne pas réduire l'efficacité au traitement [45, 46]. Si la dialysance de la gemcitabine est inconnue, celle du dFdU est en revanche établie. Ainsi, il est recommandé en pratique d'administrer le médicament six à 12 heures avant une séance d'hémodialyse [17, 18]. Ce schéma permet en effet de préserver l'efficacité de la gemcitabine et de réduire l'exposition en dFdU, potentiellement responsable d'effets indésirables [45].

Irinotécan

Après son administration l'irinotécan est métabolisé par une carboxylestérase en un métabolite actif, le SN-38. La part d'excrétion urinaire du SN-38 et de l'irinotécan est inférieure à 20 % de la dose administrée [47, 48]. Quelques cas rapportent une mauvaise tolérance de

l'irinotécan administré à la posologie de 180 mg/m² chez des patients hémodialysés, notamment avec la survenue de diarrhées de grade 4 et de neutropénie fébrile, ce dernier effet indésirable pouvant même survenir chez ces patients à la posologie de 120 mg/m² [49]. Ainsi, dans une autre étude, des doses plus faibles ont été testées chez ces patients, notamment la posologie de 50 mg/m² augmentée par la suite à 80 mg/m², puis à 100 mg/m². Cependant, des diarrhées de grade 4 étaient rapportées à cette dose [48]. Par conséquent, il est prudent de débiter le traitement à la posologie de 50 mg/m² par semaine un jour sans dialyse ou après la séance, les jours d'hémodialyse [50], l'irinotécan étant partiellement dialysable [49].

Oxaliplatine

L'oxaliplatine est principalement éliminé par voie rénale [51]. Plusieurs données ont montré qu'il n'était pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients insuffisants rénaux non dialysés [51]. Toutefois, les données relatives à son utilisation chez les patients hémodialysés sont très limitées. Plusieurs publications rapportent des cas de patients hémodialysés ayant reçu des doses allant de 32 à 85 mg/m² [52-54]. Toutefois, les effets du traitement à ces différentes posologies en termes d'efficacité et de tolérance sont contradictoires. En effet, certains patients dialysés ont pu être traités à la posologie usuelle de 85 mg/m² alors que pour d'autres patients une réduction de dose à 60-70 mg/m² voir à 32 mg/m² a été nécessaire en raison d'une mauvaise tolérance. Par ailleurs, deux publications rapportent le cas de deux patients hémodialysés ayant reçu des doses de 40 mg/m² [14] et de 60-85 mg/m² [55]. Dans ces deux cas, la séance de dialyse avait lieu après l'administration d'oxaliplatine. Dans les deux publications, le traitement était bien toléré [14, 55] et efficace [14]. Ainsi, l'ensemble de ces cas regroupant différents dosages et schémas d'administration, il est difficile d'émettre de recommandations précises quant à son utilisation chez les patients dialysés. Dans la mesure où l'oxaliplatine est dialysable [53, 56], il est préférable d'administrer l'oxaliplatine après la séance, les jours d'hémodialyse ou un jour sans dialyse [53].

Par conséquent, l'oxaliplatine n'est pas recommandé chez les patients dialysés. Cependant, dans le cas où son administration serait indispensable, une dose de 85 mg/m² peut être proposée. Toutefois, compte-tenu

des données disponibles dans la littérature, il est possible que ce traitement à cette posologie soit mal toléré chez les patients dialysés.

Paclitaxel

Le paclitaxel est un taxane majoritairement métabolisé par le cytochrome P450, la part de l'excrétion urinaire est inférieure à 10 %. Plusieurs études de pharmacocinétiques ont rapporté que les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel chez le patient hémodialysé sont comparables à ceux mesurés chez des patients à fonction rénale normale [57-59]. En effet, après l'administration de doses de 250 et 350 mg/m² des jours sans dialyse, les concentrations maximales et AUC se sont révélés être comparables avec ceux des patients à fonction rénale normale [57]. De plus, le paclitaxel a été bien toléré à des doses allant de 175 à 300 mg/m² chez les patients hémodialysés [39, 58-60]. Le paclitaxel n'est pas dialysable [57]. Ainsi, le paclitaxel peut être administré à la posologie usuelle chez le patient hémodialysé, avant ou après la session d'hémodialyse [17, 18].

Vinorelbine

La vinorelbine est faiblement éliminée par voie urinaire sous forme inchangée [61]. Dans un cas rapporté, un patient hémodialysé à la posologie intraveineuse de 25 mg/m² par semaine n'a pas bien toléré son traitement avec notamment la survenue d'une neutropénie. La posologie fut alors réduite de moitié puis re-augmentée à 20 mg/m² par semaine avec cette fois-ci une bonne tolérance [62]. Ainsi, il est nécessaire de réduire la posologie intraveineuse de la vinorelbine et de débiter le traitement à la posologie de 20 mg/m² après la séance un jour de dialyse ou un jour sans dialyse, en l'absence de données sur sa dialysance [17, 18]. Il n'existe, en revanche, aucune donnée quant à l'utilisation de la vinorelbine par voie orale.

Trabectédine

La pharmacocinétique de la trabectédine, traitement anticancéreux relativement récent n'a été rapportée que dans un seul cas clinique de patient dialysé traité à la dose usuelle sur 24 heures avec prémédication par corticoides et avant les séances de dialyses. Par comparaison avec une population à fonction rénale normale, le patient présentait une C_{max} et une AUC plus élevées, avec une clairance, une demi-vie ter-

Tableau 1. Proposition de gestion des chimiothérapies chez le patient hémodialysé.

Médicament	Principale voie d'élimination	Ajustement posologique Oui/non	Chronoposologie par rapport à la séance d'hémodialyse	Dose recommandée chez le patient hémodialysé
5FU	Respiratoire	Non	Après la séance	Dose usuelle
Capécitabine	Urinaire	Oui	Après la séance*	Pas de données*
Carboplatine	Urinaire	Oui	Après la séance	Dose = $AUC \times (25 + 0)^{21}$
Cisplatine	Urinaire	Oui	Après la séance	Réduction de 50-75 %
Cyclophosphamide	Urinaire	Oui	Après la séance	Réduction de 25 %
Docétaxel	Fèces	Oui	Avant ou après la séance	65 mg/m ²
Doxorubicine	Fèces	Non	Après la séance	Dose usuelle
Épirubicine	Fèces	Non	Après la séance	Dose usuelle
Étoposide	Fèces	Oui	Avant ou après la séance	Réduction de 50 %
Gemcitabine	Urinaire	Non	6-12 heures avant la séance	Dose usuelle
Irinotécan	Fèces	Oui	Après la séance	Dose usuelle
Oxaliplatine	Urinaire	Non	Après la séance*	Dose usuelle*
Paclitaxel	Fèces	Non	Avant ou après la séance	Dose usuelle
Vinorelbine	Fèces	Oui	Après la séance	IV : réduction de 20-33 %

*À éviter chez le patient hémodialysé ; **liaison aux protéines plasmatiques irréversibles.

minale et un volume de distribution plus faibles. La faible dialysance et l'absence de trabectédine détectable dans le dialysat suggéraient chez cette patiente que l'hémodialyse n'élimine pas significativement la trabectédine. La tolérance clinique et biologique était satisfaisante. À travers ce seul cas rapporté, il semble que la trabectédine puisse être administrée chez le patient dialysé et ce avant les séances et sans adaptation de dose. Cependant, la demi-vie d'élimination plus longue que chez le patient à fonction rénale normale n'est pas complètement expliquée. Des données supplémentaires sont donc nécessaires avec ce produit chez des patients dialysés.

Il n'existe actuellement pas suffisamment de données sur les autres chimiothérapies disponibles pour proposer des recommandations chez les dialysés. Les thérapies ciblées font l'objet d'un autre article. Dans le *tableau 1* sont présentées les recommandations d'adaptation posologique et de chronoposologie par rapport à la séance d'hémodialyse disponibles.

Conclusion

L'importante incidence de cancer en dialyse est clairement établie [3-5]. À cela s'ajoute l'importante

Dix points essentiels à retenir

1. L'incidence des cancers est plus fréquente en dialyse que dans la population générale.
2. Leur prise en charge nécessite une coordination entre oncologues, néphrologues et pharmaciens.
3. Les patients hémodialysés ne sont plus exposés à la néphrotoxicité des médicaments.
4. Les patients hémodialysés sont exposés à un risque iatrogénique extrarénal.
5. Il faut systématiquement se poser la question de la nécessité d'adapter ou non la posologie des médicaments anticancéreux chez les patients hémodialysés.
6. Adapter la posologie des médicaments anticancéreux en hémodialyse permet d'éviter un surdosage en médicaments.
7. Planifier l'administration des médicaments par rapport aux séances d'hémodialyse afin d'éviter un sous-dosage en médicament si celui est dialysable.
8. Les médicaments dialysables doivent être administrés après les séances de dialyse.
9. Les médicaments non dialysables peuvent être administrés avant ou après les séances d'hémodialyse.
10. En cas de doute sur la dialysance d'un médicament, il est préférable, par précaution, de l'administrer après les séances d'hémodialyse.

QROC

1. Les chimiothérapies à élimination rénale peuvent-ils être toxiques chez les patients dialysés ?

Oui, l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques peuvent potentiellement être modifiés en chez ces patients.

2. Le 5FU intraveineux et oral peut-il être administré chez le patient dialysé ?

Le 5FU intraveineux étant dialysable et ses métabolites apparaissant peu toxiques, la forme IV peut être administré à la posologie usuelle, après les séances d'hémodialyse. En revanche, la capécitabine et plusieurs de ces métabolites actifs sont majoritairement excrétés par voie urinaire est à ce jour contre-indiquée chez le patient dialysé.

3. Le cisplatine peut-il être utilisé chez le dialysé ?

Il est recommandé de réduire de 50 % la posologie initiale de cisplatine chez le patient hémodialysé et de l'administrer soit après la séance les jours d'hémodialyse soit un jour sans dialyse.

4. À quel moment le docétaxel doit-il être administré ?

Le docétaxel, non dialysable, est administrable indifféremment des séances de dialyses.

5. Les règles de prescription pour les hémodialyses sont-elles extrapolables aux patients en dialyse péritonéale ?

Non et les données sont actuellement insuffisantes pour proposer même des recommandations préliminaires.

prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez les patients atteints de cancer [1, 2]. Ces deux tendances contribuent fortement à augmenter le nombre de patients atteints d'un cancer et hémodialysés [63].

Ainsi les oncologues et les néphrologues sont de plus en plus confrontés à devoir recourir à des médicaments anticancéreux chez les patients hémodialysés. Il se pose alors la question de l'adaptation posologie et de la dialysance des médicaments pouvant entraîner un surdosage et un sous-dosage, respectivement. Cette revue de la littérature propose des recommandations pratiques pour plusieurs médicaments anticancéreux. Toutefois, la plupart de ces recommandations sont issues de cas rapportés ou de séries de cas et les études sur des effectifs plus importants, notamment des études de pharmacocinétiques, seraient nécessaires afin de proposer des recommandations plus robustes.

De plus, de la même façon qu'en oncogériatrie, il est probablement nécessaire d'établir des scores ou catégories de fragilité de ces patients polypathologiques

en dialyse et présentant un cancer afin d'optimiser la stratégie globale de prise en charge de façon à personnaliser le traitement. ▼

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

1. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, *et al.* Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007 ; 110 : 1376-84.
2. Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol* 2010 ; 30 : 548-56.
3. Sutherland GA, Glass J, Gabriel R. Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron* 1977 ; 18 : 182-4.
4. Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol Nephrol* 2002 ; 33 : 121-6.
5. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975 ; 1 : 883-6.
6. Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic changes in renal failure. *Presse Med* 2001 ; 30 : 597-604.
7. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 ; 65 : 757-73.
8. Launay-Vacher V, Izzedine H, Baumelou A, Deray G. F_{HD}: an index to evaluate drug elimination by hemodialysis. *Am J Nephrol* 2005 ; 25 : 342-51.
9. Akiba T, Okeda R, Tajima T. Metabolites of 5-fluorouracil, alpha-fluoro-beta-alanine and fluoroacetic acid directly injure myelinated fibers in tissue culture. *Acta Neuropathol* 1996 ; 92 : 8-13.
10. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diasio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res* 1987 ; 47 : 2203-6.
11. Rengelshausen J, Hull WE, Schwenger V, Göggelmann C, Walter-Sack I, Bommer J. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its catabolites determined by ¹⁹F nuclear magnetic resonance spectroscopy for a patient on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : E10.
12. Gusella M, Rebeschini M, Cartei G, Ferrazzi E, Ferrari M, Padriani R. Effect of hemodialysis on the metabolic clearance of 5-fluorouracil in a patient with end-stage renal failure. *Ther Drug Monit* 2005 ; 27 : 816-8.
13. Arai Y, Oyama T, Hotta K, Tomori A, Miyata Y. Successful treatment with 5-fluorouracil and cis-dichlorodiammineplatinum combined with 60 Gy of radiation in a case of advanced esophageal cancer complicated with chronic renal failure treated with hemodialysis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2008 ; 105 : 1482-8.
14. Watayo Y, Kuramochi H, Hayashi K, Nakajima G, Kamikozuru H, Yamamoto M. Drug monitoring during FOLFOX6 therapy in a rectal cancer patient on chronic hemodialysis. *Jpn J Clin Oncol* 2010 ; 40 : 360-4.
15. Saito Y, Shimada K, Ohno Y, *et al.* 5-FU/LV therapy is useful for hemodialysis patients with advanced gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011 ; 38 : 449-51.
16. Arellano M, Malet-Martino M, Martino R, Gires P. The anticancer drug 5-fluorouracil is metabolized by the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoroacetate. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 79-86.
17. Launay-Vacher V, Karie S, Deray G. *GPR Anticancéreux. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal*, 4^e ed. France : Méditions International, 2008.

18. SiteGPR. Available at: <http://www.sitegpr.com/> (consulté 28 avril 2011).
19. Chung YL, Troy H, Judson IR, et al. Noninvasive measurements of capecitabine metabolism in bladder tumors overexpressing thymidine phosphorylase by fluorine-19 magnetic resonance spectroscopy. *Clin. Cancer Res* 2004; 10: 3863-70.
20. Dhillon S, Scott LJ. Capecitabine: in advanced gastric or oesophagogastric cancer. *Drugs* 2007; 67: 601-10.
21. Poole C, Gardiner J, Twelves C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 225-34.
22. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748-56.
23. Li YF, Fu S, Hu W, et al. Systemic anticancer therapy in gynecological cancer patients with renal dysfunction. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 739-63.
24. Chatelut E, Rostaing L, Gualano V, et al. Pharmacokinetics of carboplatin in a patient suffering from advanced ovarian carcinoma with hemodialysis-dependent renal insufficiency. *Nephron* 1994; 66: 157-61.
25. Prestayko AW, D'Aoust JC, Issell BF, Crooke ST. Cisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II). *Cancer Treat Rev* 1979; 6: 17-39.
26. Tanabe N, Goto M, Morita H, et al. Pharmacokinetics of cis-diammine-dichlor-platin in a hemodialysis patient. *Cancer Invest* 1991; 9: 629-35.
27. Gorodetsky R, Vexler A, Bar-Khaim Y, Biran H. Plasma platinum elimination in a hemodialysis patient treated with cisplatin. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 203-6.
28. Kurisu A, Hata T, Owada A. Full-dose chemotherapy for esophageal cancer patient under hemodialysis. *Nephron* 2002; 92: 960.
29. de Jonge ME, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1135-64.
30. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495-501.
31. Juma FD, Rogers HJ, Troupe JR. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and some of its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 443-51.
32. Extra JM, Rousseau F, Bruno R, Clavel M, Le Bail N, Marty M. Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion. *Cancer Res* 1993; 53: 1037-42.
33. Mencoboni M, Olivieri R, Vannozzi MO, Schettini G, Viazzi F, Ghio R. Docetaxel pharmacokinetics with pre- and post-dialysis administration in a hemodialyzed patient. *Chemotherapy* 2006; 52: 147-50.
34. Gabizon A, Catane R, Uziely B, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer Res* 1994; 54: 987-92.
35. Yoshida H, Goto M, Honda A, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin and its active metabolite in patients with normal renal function and in patients on hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33: 450-4.
36. Weenen H, Lankelma J, Penders PG, et al. Pharmacokinetics of 4'-epi-doxorubicin in man. *Invest New Drugs* 1983; 1: 59-64.
37. Gori S, Rulli A, Mosconi AM, Sidoni A, Colozza M, Crinò L. Safety of epirubicin adjuvant chemotherapy in a breast cancer patient with chronic renal failure undergoing hemodialytic treatment. *Tumori* 2006; 92: 364-5.
38. Hande KR, Wedlund PJ, Noone RM, Wilkinson GR, Greco FA, Wolff SN. Pharmacokinetics of high-dose etoposide (VP-16-213) administered to cancer patients. *Cancer Res* 1984; 44: 379-82.
39. Watanabe R, Takiguchi Y, Moriya T, et al. Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 25-30.
40. Holthuis JJ, Van de Vyver FL, van Oort WJ, Verleun H, Bakaert AB, De Broe ME. Pharmacokinetic evaluation of increasing dosages of etoposide in a chronic hemodialysis patient. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1279-82.
41. Joel SP, Shah R, Clark PI, Slevin ML. Predicting etoposide toxicity: relationship to organ function and protein binding. *J Clin Oncol* 1996; 14: 257-67.
42. Inoue A, Saijo Y, Kikuchi T, et al. Pharmacokinetic analysis of combination chemotherapy with carboplatin and etoposide in small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Ann Oncol* 2004; 15: 51-4.
43. D'Incalci M, Rossi C, Zucchetti M, et al. Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancer Res* 1986; 46: 2566-71.
44. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, et al. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol* 1991; 9: 491-8.
45. Masumori N, Kunishima Y, Hirobe M, et al. Measurement of plasma concentration of gemcitabine and its metabolite dFdU in hemodialysis patients with advanced urothelial cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 182-5.
46. Kiani A, Köhne C-H, Franz T, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 266-70.
47. Gupta E, Vyas V, Ahmed F, Sinko P, Cook T, Rubin E. Pharmacokinetics of orally administered camptothecins. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 922: 195-204.
48. Stemmler J, Weise A, Hacker U, Heinemann V, Schalhorn A. Weekly irinotecan in a patient with metastatic colorectal cancer on hemodialysis due to chronic renal failure. *Onkologie* 2002; 25: 60-3.
49. Vénat-Bouvet L, Saint-Marcoux F, Lagarde C, Peyronnet P, Lebrun-Ly V, Tubiana-Mathieu N. Irinotecan-based chemotherapy in a metastatic colorectal cancer patient under haemodialysis for chronic renal dysfunction: two cases considered. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 977-80.
50. Janus N, Thariat J, Boulanger H, Deray G, Launay-Vacher V. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. *Ann Oncol* 2010; 21: 1395-403.
51. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2664-72.
52. Matoba S, Sawada T, Toda S, et al. Modified FOLFOX6 in a patient on hemodialysis with metastatic colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35: 673-5.
53. Ohnishi T, Kanoh T, Shiozaki K, et al. FOLFOX 4 in a patient with metastatic colorectal cancer on hemodialysis due to chronic renal failure. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34: 1299-302.
54. Fujita M, Koide T, Katayama T, et al. The pharmacokinetics and safety of oxaliplatin in a hemodialysis patient treated with mFOLFOX6 therapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009; 36: 1379-82.
55. Horimatsu T, Miyamoto S, Morita S, et al. Pharmacokinetics of oxaliplatin in a hemodialytic patient treated with modified FOLFOX-6 plus bevacizumab therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21499694> (consulté 14 juin 2011).

56. Shitara K, Munakata M, Muto O, *et al.* Hepatic arterial infusion of oxaliplatin for a patient with hepatic metastases from colon cancer undergoing hemodialysis. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 540-3.
57. Woo MH, Gregorik D, Shearer PD, Meyer WH, Relling MV. Pharmacokinetics of paclitaxel in an anephric patient. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999 ; 43 : 92-6.
58. Yokoyama Y, Futagami M, Higuchi T, Mizunuma H. Pharmacokinetic analysis of paclitaxel and carboplatin in a patient with advanced ovarian cancer during hemodialysis – case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006 ; 27 : 437-9.
59. Baur M, Fazeney-Doerner B, Olsen SJ, Ditttrich C. High dose single-agent paclitaxel in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer: a case report with pharmacokinetic analysis and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 564-70.
60. Mori M, Takeda E, Sakai K, *et al.* A case of non-small cell lung carcinoma successfully treated with carboplatin and weekly paclitaxel under renal dysfunction. *Can To Kagaku Ryoho* 2004 ; 31 : 2061-4.
61. Krikorian A, Rahmani R, Bromet M, Bore P, Cano JP. Pharmacokinetics and metabolism of navelbine. *Semin Oncol* 1989 ; 16 : 21-5.
62. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009 ; 5 : 450-62.
63. Thyss A, Janus N, Launay-Vacher V, *et al.* Management of systemic anticancer treatment in patients (pts) under chronic dialysis: a raising concern and an emerging population – preliminary results of the French CANDY (CANCer and DialYsis) study. *J Clin Oncol 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2011 ; 29(15 suppl (May 20 Supplement)) : e13562.