

Gestion des thérapies ciblées chez les patients hémodialysés

Management of targeted therapies in hemodialysis patients

Nicolas Janus¹, Vincent Launay-Vacher¹, Gilbert Deray², Mohamed Shariful Islam³, Antoine Thyss⁴, Juliette Thariat⁵

¹ Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, service ICAR, service de néphrologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France <nicolas.janus@psl.aphp.fr>

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

³ Hôpital Pasteur, service de néphrologie, 06200 Nice, France

⁴ Centre Antoine-Lacassagne, service d'oncologie, 06200 Nice, France

⁵ Centre Antoine-Lacassagne, service de radiothérapie oncologie, 06200 Nice, France

Article reçu le 27 juillet 2011,
accepté le 7 octobre 2011

Tirés à part : N. Janus

Pour citer cet article : Janus N, Launay-Vacher V, Deray G, Islam MS, Thyss A, Thariat J. Gestion des thérapies ciblées chez les patients hémodialysés. *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 381-8.
doi : 10.1684/bdc.2011.1484.

Résumé. Introduction. L'augmentation croissante de l'incidence des cancers chez des patients en dialyse a été étudiée depuis les années 1970. Parallèlement, l'émergence des thérapies ciblées oblige les oncologues, néphrologues et les pharmaciens à s'interroger sur le maniement en dialyse de ces nouvelles classes de médicaments pour lesquels on dispose peu de données.

Méthode. Cette revue de la littérature fait le point sur la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité des principales thérapies ciblées en France, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinase. Cette revue a été réalisée en utilisant sur Pubmed les mots clés : rein, dialyse, hémodialyse, insuffisance rénale terminale ainsi que le nom de chaque médicament.

Résultats. De la même façon que pour les médicaments cytotoxiques, il n'existe dans la littérature que des rapports de cas isolés ou des séries de cas isolés. Il est cependant possible d'émettre quelques recommandations : il n'est pas nécessaire de modifier la posologie des anticorps monoclonaux de par leur nature même. En revanche, la pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase diffère d'un médicament à l'autre et il n'est pas possible de faire de recommandations globales. **Conclusion.** Le recours aux thérapies ciblées est possible chez les patients dialysés. Cependant, plusieurs médicaments nécessitent une attention particulière en situation de dialyse. De plus, dans la mesure où ces médicaments sont récents, il est important que les oncologues, néphrologues et les pharmaciens soient particulièrement vigilants dans l'évolution de leurs pratiques d'utilisation. La publication de toute information d'utilisation dans cette situation doit être encouragée. ▲

Abstract. Introduction. The increased incidence of cancer in dialysis patients has been discussed since the mid 1970s. Furthermore, the emergence of targeted therapies (TT) requires oncologists, nephrologists and pharmacists to question themselves about the handling of these new classes of drugs in dialysis patients. While the cytotoxic drugs have been used in oncology for a long time, these new molecules are recent and clinical studies on their management in dialysis patients are missing. **Methods.** We reviewed the international literature on the pharmacokinetics, efficacy, tolerance and dosage adjustment of TT used in hemodialysis cancer patients, using the following keywords: kidney; renal; dialysis; hemodialysis; end-stage renal disease and the name of each drug. **Results.** As described for cytotoxic drugs, there are only case reports or series published in the international literature. However, it is possible to propose some recommendations on TT handling in dialysis patients. It is not necessary to adapt the dose of monoclonal antibodies in dialysis patients. But it is important to consider that this "class effect" is not true for all the other classes of drugs. In fact, the pharmacokinetic of tyrosine kinase inhibitors varies from drug to drug. **Conclusion.** The use of TT is possible in dialysis patients. However, many drugs require special attention in dialysis. In addition, because these drugs are new, it is important that oncologists, nephrologists, and pharmacists remain up to date about the management of TT in dialysis patients. ▲

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

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

Introduction

L'utilisation de la dialyse s'est généralisée depuis les années 1970 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 et environ 36 000 en France sont dialysés (Registre Rein 2009). L'amélioration progressive des techniques d'épuration extrarénale a permis d'améliorer la survie des patients dialysés. De plus, compte tenu de l'importante prévalence de l'insuffisance rénale en oncologie [1, 2] et de l'incidence importante des cancers chez les patients en dialyse [3-5], de plus en plus de patients présentent simultanément ces deux pathologies. Parallèlement, les anticorps monoclonaux ont pris une place importante dans le traitement des cancers. Ces anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines G, soit d'origine humaine et murine pour la partie variable (anticorps chimériques) soit complètement humanisés. Ils ciblent la tumeur selon l'affinité de l'anticorps pour son récepteur [6]. Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont de petites molécules qui ciblent une famille d'enzymes, les tyrosines kinases, qui sont les effecteurs de nombreuses voies d'activation cellulaires à la suite de surexpressions et/ou de mutations dans les tissus cancéreux [7]. Chez le patient dialysé, la question de la prise en charge médicamenteuse revêt alors deux problématiques bien distinctes : celle de l'adaptation posologique, rendue nécessaire à cause des modifications pharmacocinétiques observées chez ces patients, et celle de la dialysance des médicaments lors des séances de dialyse, exposant ainsi ces patients à un risque d'élimination précoce du médicament et donc à une perte d'efficacité. Cette seconde problématique est d'autant plus difficile à gérer que, d'une part, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des médicaments administrés de façon quotidienne ou biquotidienne et, d'autre part, que plusieurs types de dialyse existent.

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. En effet, il existe plusieurs méthodes permettant de réduire la posologie des médicaments en dialyse : la méthode de la dose permettant de réduire la dose unitaire, la méthode de l'intervalle augmentant le délai entre deux prises et la méthode mixte associant les deux premières méthodes. Le choix de la dose, de

la méthode et de la chronoposologie doivent reposer sur les données cliniques disponibles ainsi que sur les propriétés propres de chaque molécule et médicament. Le problème des patients en dialyse péritonéale ne sera pas détaillé dans cette mise au point.

Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux semblent être catabolisés dans les cellules du lit vasculaire (cellules endothéliales) [6]. Cependant, assez peu de données sont disponibles sur les voies d'élimination des anticorps monoclonaux.

Rituximab

En oncologie, le rituximab est indiqué dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens et des leucémies lymphoïdes chroniques.

Une étude de pharmacocinétique du rituximab réalisée chez un patient hémodialysé rapporte que les taux plasmatiques sont comparables à ceux des patients ayant une fonction rénale normale après administration de 375 mg/m² par semaine pour le traitement d'un lymphome B [8]. Dans le cas d'un patient atteint d'un lymphome B traité par le protocole R-CHOP avec du rituximab administré à 375 mg/m² tous les 21 jours, les auteurs rapportent une bonne tolérance ainsi qu'une bonne efficacité du traitement [9]. Par ailleurs, il existe plusieurs études, hors cancérologie, rapportant également une bonne efficacité et une bonne tolérance du rituximab administré à des posologies allant de 50 à 375 mg/m² chez des patients hémodialysés [10, 11]. Il ne semble donc pas nécessaire d'adapter la posologie du rituximab chez le patient dialysé [12, 13]. Le rituximab n'est pas dialysable en hémodialyse [8, 14]. L'administration du médicament peut donc être réalisée indifféremment avant ou après la séance d'hémodialyse ou bien un jour sans dialyse.

Cétuximab

Le kétuximab est un anti-EGFR indiqué dans le traitement de certains cancers colorectaux et des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Le métabolisme du kétuximab s'effectue principalement par biodégradation dans le foie et dans la peau en peptides de petites tailles ou en acides aminés éliminés par filtration glomérulaire [6, 15]. Dans une étude portant sur un patient hémodialysé traité par kétuximab à la posologie de 250 mg/m² par semaine, les paramètres

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3979073>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3979073>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)