

Hydratation des patients sous cisplatine : enquête de pratiques et élaboration d'un protocole

Hydration of Patients Treated with Cisplatin: Practical Investigation and Establishment of a Protocol

Guillaume Saint-Lorant,¹ Jeannick Madelaine,² Marie-Pierre Galais,³ Thierry Lobbedez⁴ et
Valérie Chédru-Legros¹

1 Pharmacie Centrale, CHU de Caen, Caen, France

2 Service de Pneumologie, CHU de Caen, Caen, France

3 Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU de Caen, Caen, France

4 Service de Néphrologie, CHU de Caen, Caen, France

Résumé

Contexte : L'administration de cisplatine nécessite une hyperhydratation du patient pour prévenir les effets néphrotoxiques de la molécule.

Matériels et méthodes : Une enquête menée auprès de différents établissements (centres hospitaliers universitaires [CHU], centres hospitaliers généraux [CHG], centres de lutte contre le cancer [CLCC]) a montré une grande variabilité des protocoles d'hydratation. Un groupe de travail pluridisciplinaire constitué au CHU de Caen, comprenant des oncologues, néphrologues et pharmaciens, a élaboré localement un protocole consensuel, à partir d'une analyse bibliographique (Medline®) et des domaines de compétences de chacun.

Conclusion : Ce protocole a été validé par le Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles de l'établissement.

Mots clés : cisplatine, néphrotoxicité, hydratation, enquête, protocole

Abstract

Background: Administration of cisplatin requires hyperhydration of the patient to prevent nephrotoxic effects of this molecule.

Materials and methods: A survey done in different hospitals – university hospitals, general hospitals and cancer institutes – has shown a large variability in the hydration protocols. A multidisciplinary group was set up in our university hospital comprising oncologists, nephrologists and pharmacists. This group has developed a consensual local protocol from a bibliographic analysis (Medline®) and from the personal experience of each member.

Conclusion: This protocol was approved by our hospital's Committee of Drugs and Medical Devices.

Keywords: cisplatin, nephrotoxicity, hydration, investigation, protocol

Texte reçu le 22 avril 2004 ; accepté le 21 mars 2005

Introduction

Le cisplatine est un agent cytotoxique appartenant à la famille des alkylants utilisés pour le traitement de tumeurs solides.^[1,2] Éliminé à 90 % par voie rénale, il peut être impliqué dans la survenue d'une insuffisance rénale.^[3] En France, en 2003, 9 cas d'insuffisance rénale aiguë imputés au cisplatine ont été déclarés dans le fichier informatisé de pharmacovigilance de

l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). L'insuffisance rénale est dans la plupart des cas la conséquence d'une nécrose tubulaire aiguë, survenant 8-10 jours après le début du traitement. L'altération de la fonction rénale, évaluée par la mesure ou le calcul de la clairance de la créatinine et par la créatininémie, est le plus souvent réversible. Cependant plusieurs observations d'insuffisance rénale chronique ont été rapportées lorsque la dose cumulée dépasse 800 mg/m².^[1] La

néphrotoxicité résulte d'une toxicité cellulaire directe par alkylation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et d'un phénomène de vasoconstriction préglomérulaire.^[4] Plusieurs anomalies hydro-électrolytiques ont été décrites au cours des traitements par les sels de platine : l'hypomagnésémie, l'hypocalcémie et l'hypokaliémie sont les anomalies les plus fréquemment observées.^[5]

Malgré la mise en place de mesures de prévention, la toxicité rénale du cisplatine reste un problème. Outre l'identification des facteurs de risque (tableau I) et l'adaptation posologique en cas d'altération de la fonction rénale appréciée en partie par la clairance de la créatinine,^[1] la prévention de la toxicité rénale nécessite une hydratation avec une solution contenant du chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 %. Il n'existe pas à notre connaissance de consensus concernant les modalités de prévention de la toxicité rénale des sels de platine. Notre objectif étant de proposer un protocole de prévention locorégional standardisé, nous avons réalisé une enquête sur l'état des lieux dans différents établissements et une revue de la littérature.

Matériel et méthode

Dans le cadre du Comité du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles de notre établissement, un groupe de travail pluridisciplinaire – comprenant un pneumologue et un gastro-entérologue compétents en oncologie, un néphrologue et deux pharmaciens – a été constitué en vue d'élaborer un consensus pour une pratique hospitalière locorégionale.

Pendant la période du 01/11/2003 au 28/02/2004, les pharmaciens de centres de lutte contre le cancer (CLCC), de centres hospitaliers universitaires (CHU) et centres hospitaliers généraux (CHG) ont été interrogés par un des pharmaciens du groupe de travail par téléphone sur les modalités de la prévention systématique de la néphrotoxicité du cisplatine chez les sujets ayant une fonction rénale normale à l'aide d'une grille de questions ouvertes : en fonction de la dose de cisplatine (mg/m²), quel est le volume total de l'hydratation, sa répartition, la nature du soluté perfusé et les ajouts en ions éventuellement ajoutés (tableau II). Le résumé des caractéristiques du produit (RCP)^[6] validé par l'Afssaps concernant le cisplatine, a été pris en compte, et une revue de la littérature a été effectuée à l'aide de la base de données Medline® (recherche le 18 février 2004 en utilisant les mots clés suivants : cisplatine et/ou hydratation et/ou néphrotoxicité et/ou mannitol et/ou furosémide et/ou glucose, cytoprotecteurs, saline et/ou cisplatine).

Résultats

Les établissements contactés se répartissent comme suit : 20 CLCC, 26 CHU et 2 CHG. Parmi les 48 pharmaciens contactés, 23 ont répondu (9 CLCC et 14 CHU) en transmettant leurs protocoles par écrit (tableau II).

La recherche bibliographique a permis de recueillir 32 articles, tous ont été analysés et les résultats sont présentés dans le tableau III.

Le RCP du cisplatine, validé par l'Afssaps, recommande la pratique suivante lors de l'administration du cisplatine :

Tableau I. Facteurs de risque favorisant la néphrotoxicité du cisplatine

Facteur de risque	Précisions ou exemples	Mécanisme
Dose de cisplatine > 100 mg/m ² ^[1]		Action cellulaire directe par alkylation de l'ADN et vasoconstriction préglomérulaire
Intervalle entre 2 cures < 3 semaines ^[1]		Concentration sanguine de cisplatine élevée
Voie d'administration intraveineuse directe ^[1]		
Sujet âgé ^[1]		Diminution des capacités fonctionnelles du rein
Facteurs physiopathologiques ^[1]	Insuffisance rénale préalable	Diminution des capacités fonctionnelles du rein
	Déshydratation	Hypovolémie
Associations médicamenteuses	Diurétiques : mannitol, furosémide ^[1]	Hypovolémie
		L'augmentation de la diurèse diminue le temps de contact entre le produit et les cellules tubulaires
		Mannitol : expansion du secteur extracellulaire, parfois mal tolérée si cardiopathie ; tubulopathie hypo-osmotique
	Médicaments néphrotoxiques (IEC, sartans, AINS, ciclosporine, interleukine, sels d'or, D-pénicillamine, mitomycine C, interféron, aminosides, etc.)	

ADN = acide désoxyribonucléique ; AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC = inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Tableau II. Protocoles d'hydratation recensés au cours de l'enquête

Etablis- sement n°	Type d'établis- sement	Dose de cisplatine (mg/m ²)	Volume total de l'hydrata- tion (L)	Répartition des volumes J0 = jour du cisplatine (L)			Soluté de perfusion	Ajouts
				J0	J1	J2		
1	CHU	50	3,5		3,5		Plasmalyte®	2 × 500 mg CaCl ₂
1	CHU	75	4,5		4,5		Plasmalyte®	2 × 500 mg CaCl ₂ , 250 mL mannitol 20 %
1	CHU	100	4,5		4,5		Plasmalyte®	2 × 500 mg CaCl ₂ , 250 mL mannitol 20 %
1	CHU	100	7,5	1,5	4,5	1,5	Plasmalyte®	2 × 500 mg CaCl ₂ , 250 mL mannitol 20 %
1	CHU	100	7	3	3	1	Glucose 5 %	NaCl : 3 g/24h, MgSO ₄ 15 % : 2 amp/24h, KCl : 2 g/24h
1	CHU	100	7,5	3	3	1,5	Glucose 5 %	NaCl : 3g/24h, MgSO ₄ 15 % : 2 amp/24h, KCl: 2 g/24h
1	CHU	70	8	2	2,25		Boissons Glucose 5 %	250 mL mannitol 10 %, NaCl ₄ g/24h, KCl 2 g/24h
2	CLCC	D*	4,5		3 L + 1,5 L NaCl 0,9%		Bionolyte®	1 amp MgSO ₄ , 2 g NaCl, mannitol 20 %
3	CLCC	D*	7	2,5	2,5	2	IonoK®	3 Mg + 3 Ca
4	CLCC	80-100	4		3 L + 1 L NaCl 0,9%		Plasmalyte G 5®	10 mL MgSO ₄ , 30 mL gluconate de Ca
5	CLCC	20-50	2,1		2 L + 0,1 L de glucose		NaCl 0,9 %	2 amp de Mag2®, 4 amp de KCl
5	CLCC	50	4,1		3 L + 1,1 L / glucose		NaCl 0,9 %	3 amp de Mag2®, 6 amp de KCl, 1 amp Ca
6	CLCC	100	3		2		Glucose 5 %	Mannitol 10%, 2 g KCl, 4 g NaCl
7	CLCC	D*	4,5	1,5	2 L + 1 L NaCl 0,9%		Polyionique G5®	4 amp MgSO ₄ , 4 amp CaCl ₂ , mannitol 10 %
8	CLCC	Dose < 50	2		2		Glucose 5 %	8 g NaCl, 4 g KCl, 2 amp Plitican®, 1 amp gluconate de Na, 1 amp MgSO ₄
8	CLCC	50 < dose < 100	3,5	1,5 L NaCl 0,9 %	2		Glucose 5 %	8 g NaCl, 6 g KCl, 6 amp Plitican®, 1 amp gluconate de Ca, 1 amp MgSO ₄
8	CLCC	Dose > 100	4,5	1,5 L NaCl 0,9 %	3		Glucose 5 %	8 g NaCl, 7g KCl, 9 amp Plitican®, 4 amp MgSO ₄
9	CLCC	D*	9	3	3	3	Ringer lactate	
10	CLCC	D*	4,25	2 (0,25 L NaCl 3 %) 2L			SLF 26	2 à 3 amp de MgSO ₄
11	CHU	75	2,5		2 L + 0,5 L NaCl		Glucose 5 %	6 g NaCl, 4 g KCl, 2 g MgSO ₄
11	CHU	60	3,25		3 L + 0,25 L NaCl		Polyionique®	2 g Mag2®, 5 mL CaCl ₂ 10 %
12	CHU	Dose > 60	7,5	2	3,5	2	Glucose 5 %	0,5 L mannitol 10 %, 15 g NaCl, 7,5 g KCl, 6 g Mg, 1 g gluconate de Ca
13	CHU	80	4,5		4,5		Glucose 5 %	0,5 L mannitol 10 %, 16 g NaCl 0,9 %, 8 g KCl, 2 g CaCl ₂
14	CHU	50	2		1	1	Glucose 5 %	
15	CHU	75	4		3 L + 0,5 L NaCl		Bionolyte®	0,5 L mannitol 10 %, 1 g CaCl ₂ , 1 amp MgSO ₄
16	CHU	100	4,75		4 L + 0,25 L NaCl		Glucose 5 %	0,5 L mannitol 10 %, 2 g/L NaCl, 1 g/L MgSO ₄ , 0,5 g/L gluconate de Ca
17	CHU	75	5,5	1	3 L + 0,25 L NaCl 3 %	1	Plasmalyte 3G5®	0,25 L mannitol 10 %
17	CHU	70	3 L/m ²		3 L/m ² + 0,25 NaCl		NaCl 0,9 %	2g KCl/L, 1 g MgCl ₂ /L
18	CHU	100	3-4		3-4		Polyionique G5®	MgCl ₂ 10 % 10 mL 2 amp/L
18	CHU	75-100	2		2		NaCl 0,9 %	MgCl ₂ 10 % 10 mL 2 amp/L
18	CHU	40-75	2		2		Polyionique G5®	MgCl ₂ 10 % 10 mL 2 amp/L
18	CHU	20	1,5		1,5		Polyionique G5®	MgCl ₂ 10 % 10 mL 2 amp/L

Tableau II. Protocoles d'hydratation recensés au cours de l'enquête (suite)

Etablissement n°	Type d'établissement	Dose de cisplatine (mg/m ²)	Volume total de l'hydratation (L)	Répartition des volumes J0 = jour du cisplatine (L)			Soluté de perfusion	Ajouts
				J0	J1	J2		
19	CHU	100	4		4		Polyionique G5®	4 × 1 g Mag2®
19	CHU	50-60	3		3		Polyionique G5®	3 × 1 g Mag2®
20	CHU	100	3		2		Glucidion®	1 L mannitol 10 %, 2 g MgCl ₂
21	CHU	100	10	3	4	3	Ionok®	4 amp MgSO ₄ , 4 amp CaCl ₂
21	CHU	100	3		3		NaCl 0,9 %	3 amp CaCl ₂ , 3 amp MgCl ₂ , 6 g KCl
22	CHU	100	3-5	2-3	1-2		Bionolyte®	3 amp CaCl ₂ 10 % 10 mL, 3 amp MgSO ₄ 10 % 10 mL
23	CHU	100	3		3		NaCl 0,9 %	2 g KCl/L

amp = ampoule ; Ca = calcium ; CaCl₂ = chlorure de calcium ; CHU = hospitalier universitaire ; CLCC = centre de lutte contre le cancer ; D* = quelle que soit la dose ; KCl = chlorure de potassium ; Mg = magnésium ; MgCl₂ = chlorure de magnésium ; MgSO₄ = sulfate de magnésium ; NaCl = chlorure de sodium.

« Maintenir une diurèse au moins égale à 3 litres par 24 heures. Une hyperhydratation salée de 2-3 litres (100 mL/h) doit être instituée 8-12 heures avant la première injection de cisplatine, poursuivie tant que dure l'administration du produit et au moins pendant les 24 heures suivantes si les nausées et les vomissements persistent. Cet objectif, compte tenu de la fréquence des vomissements après administration du produit, justifie le recours à des perfusions intraveineuses sous forme de soluté isotonique de NaCl ; si l'hydratation orale est impossible ou insuffisante dans les huit jours qui suivent l'administration du produit, il ne faut pas hésiter à re-perfuser le patient.

L'utilisation systématique de mannitol et du furosémide n'est pas conseillée car leur efficacité n'est pas démontrée et ils peuvent, par l'hypovolémie qu'ils engendrent, accroître la toxicité ».

Discussion

Enquête de pratiques

L'enquête montre une grande variabilité des pratiques d'hydratation des patients sous cisplatine d'un établissement à l'autre (répartition et composition de l'hydratation, nature et volume du soluté d'hydratation, ions ajoutés, utilisation de diurétiques). Le RCP contre-indique l'administration de cisplatine « si la clairance de la créatinine calculée (formule de Cockcroft et Gault) ou mesurée est inférieure à 60 mL/min, la seule mesure de la créatininémie n'est pas un bon reflet de la fonction rénale ». En effet, la créatininémie doit être interprétée en fonction de l'âge et de la masse musculaire. En pratique clinique, la créatininémie et la formule de Cockcroft et Gault permettent d'apprécier la fonction rénale.

Dans 13 % des protocoles recueillis, le volume d'hydratation est le même quelle que soit la dose de cisplatine administrée. Trente-six pour cent des protocoles comportent une préhydratation, 26 % une posthydratation alors qu'il est primordial de perfuser de façon prolongée le rein avant et après l'administration du cisplatine. Concernant la nature du soluté de perfusion, le soluté de perfusion est le glucose à 5 % dans 31 % des protocoles et du NaCl à 0,9 % dans 15 % des cas. Le mannitol, déconseillé, est utilisé dans 31 % des protocoles. Des ions sont additionnés au soluté de perfusion dans tous les protocoles sauf deux. Du calcium est ajouté dans 46 % des cas et le magnésium dans 72 % des protocoles sous la forme de différents sels : sulfate (46 %), chlorure (25 %) ou pidolate (18 %).

Volume de l'hydratation

La néphrotoxicité du cisplatine étant cumulative, trois cas de figures en fonction de la dose de cisplatine administrée ont été distingués : dose faible (20-30 mg/m²/j), moyenne (30-70 mg/m²/j) et forte (70-100 mg/m²/j). Afin d'obtenir une diurèse suffisante préconisée par les RCP du cisplatine, le groupe de travail a choisi : pour une posologie de 20-30 mg/m², un volume total d'hydratation de 4,5 litres ; pour une posologie de 30-70 mg/m², un volume de 6 litres ; et pour une posologie de 70-100 mg/m², un volume de 7 litres. Ce volume d'hydratation est réparti sur trois jours. Cependant, il est toujours possible de moduler le volume d'hydratation en fonction de l'existence de pathologies associées (cardiopathie, alcoolisme, etc.) ; une hydratation par voie orale^[14] les jours précédant l'administration de cisplatine, plus progressive, sera proposée. Le groupe de travail a insisté sur l'importance de la préhydratation qui vise à bien perfuser le rein avant l'administration du cytotoxique. La veille et le lendemain,

Il est conseillé au patient de bien s'hydrater à raison de 1,5 litres d'eau par jour, de préférence alcaline pour la prévention du syndrome de lyse tumorale.^[15]

Nature du soluté de dilution du cisplatine et du soluté d'hydratation

Soluté de dilution

Le groupe de travail a suivi les recommandations du RCP du cisplatine en choisissant de diluer le cisplatine dans 250 mL de NaCl à 0,9 %, le glucose risquant de faire précipiter le cisplatine.^[16] Le NaCl augmente la concentration en chlorures intracellulaires au niveau du tube contourné proximal et réduit ainsi la formation de complexes hydrates toxiques.^[13,17,18] Par ailleurs, le cisplatine est instable en solution en l'absence d'ions chlorures. La concentration minimale en chlorures doit être au moins égale à 0,3 % p/v (poids/volume).^[19]

Soluté d'hydratation

Une expansion volémique à l'aide de NaCl serait plus adaptée qu'une perfusion de glucose pour prévenir efficacement la néphrotoxicité du cisplatine.^[8-20]

Néanmoins, les contraintes physiopathologiques des patients pouvant imposer une limitation des apports sodiques doivent être prises en compte. Le groupe de travail a donc choisi, de façon consensuelle, comme soluté d'hydratation, une perfusion de glucose à 5 % additionnée de 4,5 g de NaCl et de 1,5 g de chlorure de potassium (KCl) [Plasmalyte 1AG5®]. Ceci correspond, pour une dose de cisplatine de 70-100 mg/m², à un apport de 22,5 g de NaCl, et un volume d'hydratation de 4 litres à J1 (jour 1) [au lieu de 36 g si le NaCl à 0,9 % avait été le seul soluté de perfusion]. Le cisplatine doit être perfusé sur une durée de 30-180 minutes sans interruption de l'hydratation.^[16] Du point de vue de

la chronopharmacologie, le cisplatine est mieux toléré lorsqu'il est administré à partir de 18 heures.^[21]

Ions rajoutés

Les perturbations biologiques pouvant être liées à l'administration du cisplatine sont une hypomagnésémie, une hypocalcémie en relation avec l'hypomagnésémie, une hypokaliémie et une hyperuricémie.

Une supplémentation en calcium ne présente pas d'intérêt particulier en préventif. En revanche, en cas d'hypokaliémie, une supplémentation en KCl est justifiée. L'hypomagnésémie peut persister pendant plusieurs mois, après des administrations discontinues du cisplatine.^[22] Deux études concluent qu'une supplémentation en magnésium devrait être administrée en préventif, en phase de préhydratation car le magnésium est nécessaire au maintien du potassium dans les cellules.^[23,24] La quantité de 3 g de magnésium à administrer par voie I.V. (intra-veineuse) permet de prévenir efficacement la survenue d'hypomagnésémies,^[25,26] celles-ci apparaissant particulièrement à partir de la troisième cure, il est recommandé de déterminer avant chaque cure la concentration plasmatique de cet électrolyte.

Molécules associées

Le furosémide est parfois prescrit de façon systématique dans les protocoles d'hydratation, ce qui peut constituer un facteur de risque de néphrotoxicité.^[27] Les seuls cas où il est indiqué sont l'existence d'un troisième secteur, le ralentissement brutal de la filtration glomérulaire (diurèse de 8 heures < 800 mL) ou lors d'une fonction cardiaque limite. Son utilisation ne doit en aucun cas être systématique.

Tableau III. Résultats majeurs de la revue de la littérature

Soluté d'hydratation	Conclusion	Référence bibliographique
NaCl	Études préliminaires chez l'homme : le NaCl 0,9 % peut réduire la toxicité du cisplatine	7
NaCl	Hydratation avec NaCl 0,9 % avant l'administration de cisplatine : prévention efficace de la néphrotoxicité	8
	Surcharge en sodium et l'utilisation d'agents pharmacologiques (furosémide, dopamine, antagonistes calciques et mannitol) : efficacité limitée	
Mannitol	De nombreuses études confirment le pouvoir néphrotoxique potentiel de fortes doses de mannitol, particulièrement chez des patients insuffisants rénaux	9
Mannitol	Le mannitol contribue à la néphrotoxicité directe du cisplatine sur le rein	10
Mannitol	La néphrotoxicité aiguë du mannitol ne doit pas être ignorée	11
Furosémide	Le furosémide n'est « probablement » pas utile	12
NaCl versus NaCl + glucose	L'hydratation isotonique (NaCl 0,9 %) est supérieure à l'hydratation semi-isotonique (NaCl 0,45 % + glucose 5 %) dans la prévention des néphropathies induites par les produits de contraste	13

Tableau IV. Protocole d'hydratation élaboré par le groupe de travail

Dose de cisplatine (mg/m ² /j)	J0 Veille de l'administration du cisplatine	J1 Jour de l'administration du cisplatine avant cisplatine	J2 Lendemain	Volume total sur 3 jours (litres)
20-30	Boissons 1,5 L ^a	H-2 : 500 mL Plasmalyte 1AG5 [®] + 1 amp MgSO ₄ 15% 10 mL sur 2 h	Cisplatine dilué dans 250 mL NaCl sur 1 h et 1 L Plasmalyte 1AG5 [®] + 1 amp MgSO ₄ 15 % 10 mL sur 4 h	Boissons 1,5 L ^a 4,5
30-70	Boissons 1,5 L ^a	H-4 : 1 L Plasmalyte 1AG5 [®] + 1 amp MgSO ₄ 15 % 10 mL sur 4 h	Cisplatine dilué dans 250 mL NaCl sur 1 h et 2 L Plasmalyte 1AG5 [®] + 1 amp MgSO ₄ 15 % 10 mL sur 8 h	Boissons 1,5 L ^a 6
70-100	Boissons 1,5 L ^a	H-12 : 1 L Plasmalyte 1AG5 [®] + 1 amp MgSO ₄ 15 % 10 mL + 1 L NaCl sur 12 h	Cisplatine dilué dans 250 mL NaCl sur 1 h et 2 L Plasmalyte 1AG5 [®] + 1 amp MgSO ₄ 15 % 10 mL sur 12 h	Boissons 1,5 L ^a 7

a Demander au patient de boire abondamment, si possible des eaux alcalines : Salvat[®], Badoit[®], Arcens[®], Quezac[®], Arvie[®], Sainte-Marguerite[®], Vichy Celestin[®], Vichy Saint-Yorre[®]. Le patient peut également préparer de l'eau alcaline à partir de l'eau du robinet, en ajoutant 1 à 6 grammes de bicarbonate de sodium pour 1 litre d'eau. L'utilisation d'eaux alcalines permet de préserver le bon fonctionnement des reins et de prévenir les complications du syndrome de lyse tumorale.

Evaluer la fonction rénale avant chaque cure. Surveiller la diurèse pendant les trois jours. Tenir compte des pertes en eaux du patient : vomissements, diarrhées, pour réadapter le volume d'hydratation.

En cas d'insuffisance cardiaque, pour les posologies élevées de cisplatine (70-100 mg/m²), il est préférable de remplacer un des deux litres de Plasmalyte[®] (NaCl : 2 g/L) par 1 litre de NaCl à 0,9 % et d'allonger le temps de perfusion.

L'administration de furosémide et/ou de mannitol dans le cadre de l'hydratation n'est pas recommandée.

La perfusion d'iode ne doit pas être réalisée 48 heures avant et 48 heures après la perfusion de cisplatine.

Arrêter momentanément les médicaments favorisant l'hypovolémie et modifiant l'hémodynamique rénale : diurétiques, AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), sartans, etc. Eviter l'usage des médicaments néphrotoxiques (aminosides, vancomycine, etc.). Maintenir les médicaments favorisant une vasodilatation intrarénale (antagonistes calciques).

MgSO₄ = sulfate de magnésium ; NaCl = chlorure de sodium

L'intérêt du mannitol en administration préventive n'est pas démontré.^[28] Par ailleurs, l'étude de Santos et al.^[29] montre que le mannitol associé à une hydratation salée protège moins bien que le NaCl à 0,9 % seul ; le mannitol pouvant provoquer une tubulopathie hypo-osmotique. Il est donc à écarter des protocoles d'hydratation des patients sous cisplatine. Un retard de diurèse peut révéler l'existence d'un troisième secteur, un dysfonctionnement de la pompe cardiaque ; il peut alors être souhaitable de retarder l'hydratation et le traitement de 24 heures. Le mannitol et les diurétiques risquent de provoquer une déplétion volémique favorisant ainsi une déshydratation.^[30]

Plusieurs agents cytoprotecteurs ont été proposés pour prévenir la néphrotoxicité du cisplatine : le glutathion, l'amifostine (Ethyol[®]), la N-acétylcystéine, l'orgotéine, la pénicillamine, la cimétidine, la prochlorpérazine, la glycine, le diéthyl-dithiocarbamate, les corticoïdes, le thiosulfate de sodium, le furosémide, le mannitol, les neuropeptides dont l'ORG 2766, les inhibiteurs des canaux calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et la fosfomycine.^[17,31] La place de ces substances reste encore à préciser, c'est pourquoi le groupe de travail a décidé de ne pas les retenir aujourd'hui.

L'amifostine est indiquée dans la prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine lorsque les doses sont comprises entre 60 et 120 mg/m² en association à des mesures d'hydratation adéquates chez les patients présentant des tumeurs solides avancées. Cette indication repose principalement sur l'étude randomisée de phase III de Kemp et al.^[32]

Après la validation consensuelle du protocole d'hydratation par le Comité des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles de l'établissement, certaines questions demeurent posées : un protocole d'hydratation contre la néphrotoxicité du cisplatine ne doit-il pas reposer uniquement sur le NaCl à 0,9 % avec rajouts ioniques en curatif et le volume d'hydratation ne doit-il pas être unique, par exemple basé sur le protocole à 100 mg/m² de cisplatine, et réduit uniquement en cas de trouble cardiovasculaire ?

Conclusion

L'enquête menée sur la prévention de la néphrotoxicité du cisplatine pour des patients n'ayant pas d'insuffisance rénale a illustré la disparité des pratiques y compris au sein d'un même établissement. Il est nécessaire de réaliser avant l'administration

u cisplatine une évaluation de la fonction rénale par la clairance de la créatinine calculée (formule de Cockcroft) ou par sa mesure, et de doser la kaliémie, la calcémie et la magnésémie. Une réhydratation et une posthydratation suffisantes doivent être réalisées : de 4,5 ; 6 et 7 litres respectivement pour des posologies de 20–30 mg/m², 30–70 mg/m² et 70–100 mg/m² de cisplatine avec un soluté d'hydratation supplémenté en ions (sodium, potassium). Les recommandations du groupe de travail de notre établissement ont permis la réalisation d'un protocole consensuel multicentrique (tableau IV). Le respect de ces pratiques est primordial pour une prévention efficace de la néphrotoxicité de cet anticancéreux chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, une adaptation posologique du cisplatine devra être réalisée. Le carboplatine peut être aussi une alternative dans ce cas. Si l'insuffisance rénale persiste, le recours aux sels de platine sera proscrit. Le cisplatine reste une référence dans certains cancers, en particulier les tumeurs germinales, les cancers de la sphère ORL (oto-rhino-laryngologique) et le cancer bronchique non à petites cellules.

Références

- Vennin P, Chazard M. Connaître, comprendre et prévenir les effets secondaires des sels de platine. *La Lettre du Cancerologue* 1993; 2 (8): 225-9
- Verschraegen M, van der Born K, Zwiers TH, et al. Simultaneous determination of intact cisplatin and its metabolite monohydrated cisplatin in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 772 (2): 273-81
- Blachley JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1981; 95 (5): 628-32
- Safirstein R, Winston J, Goldstein M, et al. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1986; 8 (5): 356-67
- Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. London: McGraw-Hill, 1998: 1262
- Résumé des caractéristiques du produit, cisplatine IBD3 Pharma consulting 1 mg/ml mis à jour le 12/01/2004. Available from URL: <http://www.afssaps.sante.fr> [Accessed 2005 Jan 28]
- Brillet G, Deray G, Bunker D, et al. Peut-on prévenir la toxicité rénale du cisplatine ? *Néphrologie* 1991; 12 (3): 143-6
- Matzke GR, Frye RF. Drug administration in patients with renal insufficiency: minimising renal and extrarenal toxicity. *Drug Saf* 1997; 16 (3): 205-31
- Visweswaran P, Massin EK, Dubose Jr TD. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (6): 1028-33
- Duarte CG, Zhang J, Ellis S. Effects of radiocontrast, mannitol, and endothelin on blood pressure and renal damage in the aging male spontaneously hypertensive rat. *Invest Radiol* 1999; 34 (7): 455-62
- Zhu X, Luo JA, Liu Z, et al. Changes of early renal function and after using mannitol in patients with cerebral apoplexy. *Human Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1997; 22 (2): 159-61
- Cornelison TL, Reed F. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 1993; 50 (2): 147-58
- Mueller C, Buckle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162 (3): 329-36
- Dana R, Kachhawa VS. Comparison of oral and intravenous hydration and diuretic choice for protecting cisplatin-induced nephrotoxicity. *Indian J Cancer* 1996; 33 (4): 168-70
- Turtureanu-Hanganu E. Emergency care: the tumor lysis syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2002; 106 (4): 705-11
- Madeline-Chambrin I, Desrayaud N, Latour JH, et al. Anticancéreux : utilisation pratique 5ème édition. Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament 2004; 25 (4-5): 176-80
- Deray G, Mercadal L, Launay-Vacher V, et al. Prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. *Anticancéreux*. Paris: Méditations International, 2001
- Moulin B. Effets rénaux des médicaments anticancéreux. *Bulletin de la Société de Toxicologie Clinique, infotox [en ligne] N°12*, (9 octobre 2000). Available from URL: <http://www.toxicologie-clinique.org> ou <http://www.chu-roen.fr/cap/dossier12.html> [Accessed 2004 Feb 19]
- Husson MC, Becker A. Médicaments anticancéreux. Tours: Editions Médicales Internationales, 1995
- Ozols RF, Jacob J, Wesley M, et al. Cisplatin in hypertonic saline. *Ann Intern Med* 1984; 100: 19-24
- Von Roemeling R. The therapeutic index of cytotoxic chemotherapy depends upon circadian drug timing. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 618: 292-311
- Toffaletti J. Electrolytes, divalent cations, and blood gases (magnesium). *Anal Chem* 1991; 63 (12): 192R-4R
- Kilbidge MS, Morris-Jones PH, Addison GM, et al. Prevention of cisplatin-induced hypomagnesemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1988; 5 (1): 1-6
- Rodriguez M, Solanki DL, Whang R. Refractory potassium repletion due to cisplatin-induced magnesium depletion. *Arch Intern Med* 1989; 149 (11): 2592-4
- Evans TR, Harper CL, Beveridge IG, et al. A randomised study to determine whether routine intravenous magnesium supplements are necessary in patients receiving cisplatin chemotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1995; 31A (2): 174-8
- Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, et al. Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia: results of a controlled trial. *Am J Clin Oncol* 1992; 15 (4): 348-51
- Dumas M, de Gislain C, d'Athis P, et al. Evaluation of the effect of furosemide on ultrafiltrable platinum kinetics in patients treated with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23 (1): 37-40
- Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331 (21): 1416-20
- Santos JT, Lucci JA, Coleman RL, et al. Saline, mannitol and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52 (1): 13-8
- Verschaeve V, Humblet Y, Jaboul M. Néphrotoxicité du cisplatine : quelle prévention en pratique ? *Louv Med* 1997; 116: 55-62
- Nisar S, Feinfeld DA. N-acetylcysteine as salvage therapy in cisplatin nephrotoxicity. *Ren Fail* 2002; 24 (4): 529-33
- Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomised control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14 (7): 2101-12

Correspondance et offprints : Guillaume Saint-Lorant, Pharmacie Centrale, CHU de Caen, 14033 Caen Cedex, France.
E-mail : guillaume.saint-lorant@wanadoo.fr