



Surveillance thérapeutique des traitements anticancéreux

T Gougnard, C Charlier, G Plomteux

(Reçu le 23 mars 2000 ; accepté le 25 avril 2000)

résumé Les doses de médicaments utilisés dans les traitements anticancéreux se calculent le plus souvent à l'aide de critères cliniques, parfois en utilisant des abaques fournissant la posologie en fonction de la surface corporelle mais rarement en tenant compte des paramètres pharmacocinétiques classiques, comme on le fait habituellement pour optimiser le traitement avec d'autres classes pharmacologiques (antibiotiques, antiépileptiques,...). Parce que l'intervalle thérapeutique est faible et que d'importantes variations intra- et interindividuelles des caractéristiques pharmacocinétiques existent, les médicaments anticancéreux constituent pourtant une classe pharmacologique dont la posologie devrait être définie par un contrôle thérapeutique classique.

Bien entendu, la détermination du taux plasmatique des anticancéreux ne suffit pas toujours à prédire leur efficacité pharmacologique et leur toxicité. Pour y parvenir, il est nécessaire de recourir à la détermination de la surface sous la courbe (AUC) obtenue à partir de plusieurs concentrations sanguines mesurées à distance du moment d'administration. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

surveillance thérapeutique / drogue anticancéreuse / pharmacocinétique

Introduction

La définition des posologies des médicaments anticancéreux n'est pas toujours chose facile pour le Clinicien. En effet :

- dans l'arsenal thérapeutique disponible, les substances appartiennent à des classes pharmacologiques très différentes (agents alkylants, antimétabolites, antibiotiques antimitotiques, alcaloïdes, enzymes,...) [39] ;
- les médications anticancéreuses sont le plus souvent utilisées avec d'autres médicaments (anti-émétiques, antalgiques, anti-infectieux, anti-inflammatoires,...), rendant significatif le risque d'interactions pharmacocinétiques [8, 23, 27, 32] ;
- enfin, des résistances multiples aux drogues anticancéreuses (*multiple drug resistance* ou MDR) ne sont pas rares [36].

L'application des notions de chronothérapie a grandement amélioré la compliance des patients et, de ce fait, le succès des chimiothérapies [28].

Cependant, l'utilisation du contrôle thérapeutique dans le domaine des anticancéreux est peu fréquente. L'adaptation posologique des médicaments anticancéreux se limite le plus souvent au recours à des abaques (fournis par l'industrie pharmaceutique) indiquant la dose à administrer en fonction de la surface corporelle du patient (*body surface area* ou BSA) [9, 17].

Intérêt de la surveillance thérapeutique des traitements anticancéreux

Pour plusieurs raisons, il y a intérêt à réaliser un contrôle thérapeutique dans les traitements anticancéreux.

summary Drug monitoring of anticancer chemotherapies. Drug doses used in anticancer treatments are mostly calculated by the use of clinical criteria, sometimes by using nomograms providing a posology based on the body surface area (BSA) but rarely by taking into account classical pharmacokinetic parameters, as usually for optimizing the treatment with other pharmaceutical classes of drugs (antibiotics, antiépileptics,...). Because the narrow therapeutic index and important intra- and interindividual variations of the pharmacokinetic parameters, anticancer drugs could constitute a pharmacological class for which the posology could be defined by a classical therapeutic drug monitoring.

Of course, the determination of the plasmatic level of anticancer drug does not always permit to predict their pharmacological efficacy and toxicity. To reach it, it is necessary to calculate the area under the curve obtained on base of several blood concentrations. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

drug monitoring / cancer chemotherapy / pharmacokinetic

Absence de relation significative entre la posologie et les concentrations plasmatiques

Le *tableau I* indique, pour sept médicaments anticancéreux, des variabilités interindividuelles très importantes pour cer-

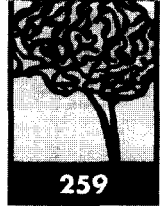


Tableau I. Variabilités pharmacocinétiques interindividuelles.

	AUC	CL	T1/2	Vd
Carboplatine	3 X	1,5 X	1,3 X	2 X
Melphalan	3,3 X	7 X	3 X	1,5 X
Méthotrexate	2 X	6 X	1,3 X	2,7 X
5-fluorouracile	8 X	9 X	3 X	4 X
Doxorubicine	1,6 X	3 X	1,5 X	2 X
Vincristine	11 X	12 X	2 X	1,5 X
Etoposide	1,5 X	1,5 X	1,5 X	1,5 X

AUC : aire sous la courbe ; CL : clairance totale ; T1/2 : demi-vie plasmatique ; Vd : volume de distribution.

taines données pharmacocinétiques : l'aire sous la courbe, la clairance totale, la demi-vie plasmatique et le volume de distribution [4, 7, 18, 21]. Ainsi, pour la vincristine par exemple, l'AUC peut varier d'un facteur 11 pour une même posologie administrée à des individus différents. On ne peut donc établir une relation significative entre posologie et concentrations plasmatiques et seul le contrôle thérapeutique permettra la détermination de ces concentrations.

Corrélation entre surface corporelle et paramètres pharmacocinétiques

Plusieurs études récentes ont recherché la relation existant entre la surface corporelle et les paramètres pharmacocinétiques caractérisant les médicaments anticancéreux. Une relation faiblement significative a pu être mise en évidence pour le docetaxel et le paclitaxel. Mais pour tous les autres agents anticancéreux examinés, aucune relation n'a pu être établie [3, 18, 29, 40].

Corrélation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité et/ou la toxicité

Il n'est pas toujours facile de mettre en corrélation l'efficacité pharmacologique d'une substance anticancéreuse et un paramètre cinétique. Quelques études font cependant exception (tableau II) : clairance élevée pour le méthotrexate, surface sous la courbe pour le 5-fluorouracile, concentration plasmatique pour la doxorubicine et l'étoposide [4-6, 16, 18, 25, 31, 42].

Comme l'indiquent les données reprises au tableau III, l'apparition d'une toxicité organique peut être mise en relation avec un paramètre pharmacocinétique mesurable :

- l'hématotoxicité (leucopénie, thrombocytopénie) induite par le 5-fluorouracile, la doxorubicine, la vincristine et l'étoposide est proportionnelle à la valeur de l'aire sous la courbe (AUC) ;
- la néphrotoxicité du cisplatine est en rapport avec les concentrations plasmatiques obtenues 12 et 24 h après l'administration du produit ;
- la myélosuppression causée par le méthotrexate est proportionnelle à sa concentration plasmatique après 48 h.

Intervalle thérapeutique

Bien que certains auteurs affirment que les agents anticancéreux soient parmi les molécules qui présentent le plus faible intervalle thérapeutique [16, 38], il est souvent très difficile d'établir précisément des concentrations efficaces minimales et maximales.

En effet, même quand un intervalle thérapeutique est proposé, et sauf pour le méthotrexate et le 5-fluorouracile, des signes de toxicité peuvent apparaître chez certains malades à des concentrations qui, chez d'autres patients, s'avèrent thérapeutiques (tableau IV) [4, 14].

Disponibilité des méthodes de dosage

Le méthotrexate est dosé dans le plasma par méthode immunologique. Les dérivés du platine sont quantifiés par absorption atomique [24]. La part souvent importante des métabolites dans l'activité pharmacologique et dans la toxicité des anticancéreux [34] confère aux méthodes séparatives un attrait particulier (pour certaines molécules comme les anthracyclines [2, 45], il faut tenir compte d'une certaine instabilité physico-chimique). La chromatographie en phase liquide est la plus souvent utilisée [11]. Selon les caractéristiques d'absorbance, de pouvoir redox ou de fluorescence des substances, une détection UV-visible, électrochimique ou fluorescente peut être envisagée [15, 41]. Le couplage chromatographie en phase liquide - spectromètre de masse fournit de nouvelles perspectives [26] en permettant l'analyse rapide de composés chimiquement instables.

Tableau II. Corrélations pharmacocinétiques.

	PK	Efficacité pharmacologique
Méthotrexate	Clairance élevée	Augmentation du taux de rémission
5-fluorouracile	AUC faible	Croissance des métastases hépatiques
Doxorubicine	Conc. plasm. (3 h - bolus)	Durée de la rémission
Etoposide	Conc. plasm. (steady state) > 1.000 ng l ⁻¹	50 %
Etoposide	Conc. plasm. (steady state) > 1.000 ng l ⁻¹	50 %

PK : paramètre pharmacocinétique ; AUC : aire sous la courbe.



Tableau III. Corrélations pharmacodynamiques.

	PK	Toxicité
Cisplatine	Conc. plasm. (12 et 24 h.)	Néphrotoxicité
Méthotrexate	Conc. plasm. (48 h.)	Mucosité et myélosuppression
5-Fluorouracile	AUC > 30 mg L ⁻¹ h ⁻¹	Hématotoxicité (GB, PLT) et toxicité gastro-intestinale
Doxorubicine	AUC	Hématotoxicité (GB, PLT)
	AUC	

PK : paramètre pharmacocinétique ; AUC : aire sous la courbe ; GB : leucopénie ; PLT : thrombocytopénie.

Tableau IV. Index thérapeutiques.

	Concentrations thérapeutiques (µg L ⁻¹)	Concentrations « toxiques » (µg L ⁻¹)
Cisplatine	5 000	*
Méthotrexate	1 000 (24 h) - 400 (48 h)	> 500 (24 h) - > 200 (48 h)
5-Fluorouracile	300	400 (hématocrite) - 1 000 (hématocrite)
Doxorubicine	20	*
		*

* : Des signes de toxicité importante peuvent apparaître à des concentrations thérapeutiques.

Conclusion

Le Clinicien utilise habituellement peu les moyens mis à sa disposition pour optimiser les chimiothérapies anticancéreuses. La démarche permettant de mettre en place un contrôle thérapeutique efficace ne pourra se généraliser que lorsqu'on disposera d'un nombre suffisant d'études pour préciser la relation entre les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (PK/PD) [10, 20, 25, 33, 35]. Il serait donc intéressant d'apporter la preuve que l'activité et/ou la toxicité des médicaments anticancéreux présentent une corrélation avec leurs taux plasmatiques aussi significative qu'avec l'aire sous la courbe (AUC), paramètre cinétique le plus utilisé à l'heure actuelle [22, 30, 37], mais qui a le désavantage de nécessiter de multiples prélèvements biologiques.

Pour optimiser les traitements anticancéreux, il faut donc que Cliniciens et Biologistes soient prêts à unir leurs efforts pour prendre en considération l'ensemble des données pharmacocinétiques, les critères cliniques d'efficacité ou de toxicité, mais aussi les interactions médicamenteuses éventuelles [6, 8, 16, 19, 32, 44].

Les résultats déjà obtenus de cette façon, comme par exemple l'amélioration de la qualité des traitements au carboplatine chez les patients dialysés ou celle des traitements au méthotrexate chez les enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë lorsque l'on s'appuie sur les taux plasmatiques de ces médicaments [12, 13], constituent des éléments positifs pour poursuivre un effort de développement des méthodes de contrôle thérapeutique.

Références

- 1 Abrahm JL. The oncologist's expanding role. *Cancer* 1999 ; 85 (8) : 1645-1648
- 2 Beijnen JH, Wiese G, Underberg WJ. Aspects of the chemical stability of doxorubicin and seven other anthracyclines in acidic solution. *Pharm Weekbl (Sci)* 1985 ; 7 (3) : 109-116
- 3 Bruno R, Hille D, Riva A, Vivier N, ten Bokkel Huinnink WW, van Oosterom AT, Kaye SB, Vermeij J, Fossella FV, Valero V, Rigas JR, Seidman AD, Chevallier B, Fumoleau P, Burris HA, Ravdin PM, Sheiner LB. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 (1) : 187-196
- 4 Canal P. Anticancéreux. In : Labaune JP, ed. *Propriétés pharmacocinétiques des médicaments*. Paris : Masson ; 1991. P 169-183
- 5 Canal P, Chatelut E. Optimisation de dose en oncologie clinique. Relation pharmacocinétique-pharmacodynamie. *Bull Cancer* 1996 ; 83 (4) : 256-265
- 6 Canal P, Gamelin E, Vassal G, Robert J. Benefits of pharmacological knowledge in the design and monitoring of cancer chemotherapy. *Pathol Oncol Res* 1998 ; 4(3) : 171-178
- 7 Canal P, Gautie L, Gregoire N, Perdaems N, Chatelut E. Actualités en pharmacocinétique des médicaments anticancéreux. *Bull Cancer* 1999 ; 86(1) : 85-89
- 8 Daumas L. Anticancéreux : interactions pharmacocinétiques inattendues. *J Pharm Clin* 1993 ; 12 : 101-111
- 9 Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be know. *Arch Intern Med* 1916 ; 17 : 863-871
- 10 Egorin MJ. Overview of recent topics in clinical pharmacology of anticancer agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998 ; 42 suppl : S22-S30
- 11 El-Yazigi A, Ezzat A. Pharmacokinetic monitoring of anticancer drugs at King Faisal specialist hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Ther Drug Monit* 1997 ; 19 : 390-393
- 12 English MW, Lowis SP, Peng B, Boddy A, Newell DR, Price L, Pearson ADJ. Pharmacokinetically guided dosing of carboplatin and



- etoposide during peritoneal dialysis and hemodialysis. *Br J Cancer* 1996 ; 73 (6) : 776-780
- 13 Evans WE, Relling MV, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui CH. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 499-505
 - 14 Flanagan RJ. Guidelines for the interpretation of analytical toxicology results and unit of measurement conversion factors. *Ann Clin Biochem* 1998 ; 35 (2) : 261-267
 - 15 Fogli S, Danesi R, Innocenti F, Di Paolo A, Bocci G, Barbara C, Del Tacca M. An improved HPLC method for therapeutic drug monitoring of daunorubicin, idarubicin, doxorubicin, epirubicin, and their 13-dihydro metabolites in human plasma. *Ther Drug Monit* 1999 ; 21 : 367-375
 - 16 Galpin AJ, Evans WE. Therapeutic drug monitoring in cancer management. *Clin Chem* 1993 ; 39 (11) : 2419-2430
 - 17 Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 1970 ; 54 : 225-235
 - 18 Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs : a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 (9) : 2590-2611
 - 19 Hon YY, Evans WE. Making TDM work to optimize cancer chemotherapy : a multidisciplinary team approach. *Clin Chem* 1998 ; 44 (2) : 388-400
 - 20 Inaba M, Tashiro T, Sato S, Ohnishi Y, Tanisaka K, Kobayashi H, Kozuka M. In vitro-in vivo correlation in anticancer drug sensitivity test using AUC-based concentrations and collagen gel droplet-embedded culture. *Oncology* 1996 ; 53 (3) : 250-257
 - 21 Jacquet JM, Bressolle F, Galtier M, Bourrier M, Donadio D, Jourdan J, Rossi JF. Doxorubicin and doxorubicinol : intra- and inter-individual variations of pharmacokinetic parameters. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990 ; 27 (3) : 219-225
 - 22 Jakobsen P, Bastholt L, Dalmark M, Pfeiffer P, Petersen D, Gjedde SB, Sandberg E, Rose C, Nielsen OS, Mouridsen HT. A randomized study of epirubicin at four different dose levels in advanced breast cancer. Feasibility of myelotoxicity prediction through single blood-sample measurement. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991 ; 28 (6) : 465-469
 - 23 Kivistö KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents : implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995 ; 40 (6) : 523-530
 - 24 Kloft C, Appelius H, Siegert W, Schunack W, Jaehde U. Determination of platinum complexes in clinical samples by a rapid flameless atomic absorption spectrometry assay. *Ther Drug Monit* 1999 ; 21 : 631-637
 - 25 Kobayashi K, Jodrell DI, Ratain MJ. Pharmacodynamic-pharmacokinetic relationships and therapeutic drug monitoring. *Cancer Surv* 1993 ; 17 : 51-78
 - 26 Lachâtre F, Marquet P, Ragot S, Gaulier JM, Cardot P, Dupuy JL. Simultaneous determination of four anthracyclines and three metabolites in human serum by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *J Chrom B* 2000, accepté pour publication
 - 27 Levêque D, Wihlm J, Jehl F. Les interactions pharmacocinétiques des agents anticancéreux. *J Pharm Clin* 1992 ; 11 : 249-256
 - 28 Levi F. Cancer chronotherapy. *J Pharm Pharmacol* 1999 ; 51 (8) : 891-898
 - 29 Lowis SP, Pearson AD, Newell DR, Cole M. Etoposide pharmacokinetics in children : the development and prospective validation of a dosing equation. *Cancer Res* 1993 ; 53 (20) : 4881-4889
 - 30 Marchiset-Leca D, Leca FR, Galeani A, Noble A, Iliadis A. A limited sampling strategy for the study of pirarubicin pharmacokinetics in humans. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995 ; 36 (3) : 233-238
 - 31 Marchiset-Leca D, Leca FR, Galeani A, Noble A, Catalin J. Pharmacokinetics and metabolism of pirarubicin in humans : correlation with pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995 ; 36(3) : 239-243
 - 32 McLeod HL. Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 45 (6) : 539-544
 - 33 Milano G, Etienne MC. Individualizing therapy with 5-fluorouracil related to dihydropyrimidine dehydrogenase : theory and limits. *Ther Drug Monit* 1996 ; 18 (4) : 335-340
 - 34 Olson RD, Mushlin PS, Brenner DE, Fleischer S, Cusack BJ, Chang BK, Boucek RJ Jr. Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 (10) : 3585-3589
 - 35 Porter D, Boddy A, Thomas H, Lind M, Newell D, Calvert AH, Robson L, Brampton M, Debbie A, Winograd B. Etoposide phosphate infusion with therapeutic drug monitoring in combination with carboplatin dosed by area under the curve : a cancer research campaign phase I/II committee study. *Semin Oncol* 1996 ; 23(6) : 34-44
 - 36 Robert J. Multidrug resistance in oncology : diagnostic and therapeutic approaches. *Eur J Clin Invest* 1999 ; 29(6) : 536-545
 - 37 Schleyer E, Kühn S, Rührs H, Unterhalt M, Kaufmann CC, Kern W, Braess J, Sträubel G, Hiddemann W. Oral idarubicin pharmacokinetics : correlation of trough level with idarubicin area under curve. *Leukemia* 1997 ; 11 (S5) : S15-S21
 - 38 Shanny Singh S, Cartmell A. Comprehensive pharmaceutical care of oncology patients : a management model. *Drug Benefit Trends* 1999 ; 11 (11) : 56-64
 - 39 Sikora K, Advani S, Koroltschouk V, Magrath I, Levy L, Pinedo H, Schwartzmann G, Tattersall M, Yan S. Essential drugs for cancer therapy : a World Health Organization consultation. *Ann Oncol* 1999 ; 10 (4) : 385-390
 - 40 Sonnichsen DS, Hurwitz CA, Pratt CB, Shuster JJ, Relling MV. Saturable pharmacokinetics and paclitaxel pharmacodynamics in children with solid tumors. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 (3) : 532-538
 - 41 Sqalli A, Labat C, Oustrin J, Houin G, Coulais Y, Bugat R, Carton P. Rapid quantitative determination of doxorubicin and its metabolites in biological samples. *Ann Biol Clin* 1989 ; 47 : 63-66
 - 42 Terwogt JM, Schellens JH, Huinink WW, Beijnen JH. Clinical pharmacology of anticancer agents in relation to formulations and administration routes. *Cancer Treat Rev* 1999 ; 25 (2) : 83-101
 - 43 van Warmerdam LJC, Van Tellinggen O, ten Bokkel Huinink WW, Rodenhuis S, Maes RAA, Beijnen JH. Monitoring carboplatin concentrations in saliva : a replacement for plasma ultrafiltrate measurement ? *Ther Drug Monit* 1995 ; 17 : 465-470
 - 44 van Warmerdam LJC. Tailor-made chemotherapy for cancer patients. *Neth J Med* 1997 ; 51 (1) : 30-35
 - 45 Wood MJ, Irwin WJ, Scott DK. Photodegradation of doxorubicin, daunorubicin and epirubicin measured by high-performance liquid chromatography. *J Clin Pharm Ther* 1990 ; 15 (4) : 291-300