

# Quel est l'impact des anomalies biologiques hépatiques sur la pharmacocinétique et la tolérance des médicaments cytotoxiques ?<sup>[1]</sup>

## *What is the impact of abnormal liver function tests on pharmacokinetics and toxicity of cytotoxic agents?*

● V. Boige\*, D. Malka\*, M. Ducreux\*

### P O I N T S F O R T S

- Les processus d'activation/détoxication de nombreux cytotoxiques ont lieu principalement dans le foie, et toute perturbation du bilan biologique hépatique risque d'altérer le métabolisme et/ou l'excrétion de ces médicaments, donc d'en modifier la tolérance.
- L'étude de la pharmacocinétique et de la tolérance des agents anticancéreux chez les malades présentant des perturbations des tests hépatiques est rarement effectuée de manière systématique, et les adaptations de posologie qui en découlent sont souvent imprécises et non consensuelles.
- Mieux que les tests biologiques hépatiques standard ou le calcul de la surface corporelle, l'étude systématique des capacités métaboliques hépatiques des malades devrait pouvoir servir de base pour adapter la posologie des médicaments anticancéreux métabolisés par le foie.

**D**e nombreux médicaments anticancéreux subissent une biotransformation hépatique aboutissant à la formation de métabolites actifs ou, au contraire, à une détoxication. Le métabolisme de ces cytotoxiques fait alors intervenir, à des degrés divers, plusieurs types de réactions physicochimiques comme les réactions d'oxydoréduction ou d'hydrolyse impliquant les enzymes de phase I ou cytochromes P450, et les réactions de conjugaison, principalement de glucuronidation via les enzymes dits "de phase II", aboutissant à des conjugués plus hydrosolubles, habituellement moins actifs et rapidement excrétés. Il s'agit là d'une voie de transformation commune à beaucoup de médicaments, et aux xénobiotiques en général. Les agents anticancéreux peuvent également faire l'objet d'un transport

hépatobiliaire, lui-même étroitement dépendant du débit sanguin et de la vitesse de captation hépatique, de la liaison aux protéines cytosoliques, des capacités métaboliques et de la sécrétion hépatocyttaire. Ces paramètres étant fréquemment altérés à des degrés divers au cours des maladies du foie, on conçoit aisément que la pharmacocinétique de certains cytotoxiques s'en trouve modifiée. Ces variations de pharmacocinétique doivent être connues et aboutir, si cela est nécessaire, à une adaptation de posologie, afin de ne pas risquer d'augmenter les toxicités souvent limitantes des médicaments anticancéreux dont l'index thérapeutique est étroit. Des anomalies biologiques hépatiques sont très fréquemment observées chez les malades atteints de cancer. Les causes de ces altérations sont souvent mal élucidées, car la gravité de la maladie sous-jacente n'incite pas à la mise en œuvre d'explorations parfois invasives et pas toujours fructueuses sur le plan des conséquences thérapeutiques. Elles sont le plus souvent multifactorielles, impliquant à des degrés divers la cholestase intra- ou extra-hépatique, la dénutrition, source de stéatose et d'hypoalbuminémie, et les toxicités hépatiques d'origine iatrogène chez des malades fréquemment polymédiqués. Il peut également s'agir d'une cirrhose compliquée ou non d'un carcinome hépatocellulaire. Les répercussions de ces dysfonctionnements hépatiques peuvent être une diminution du métabolisme et de la clairance du cytotoxique par le biais d'une réduction de la masse fonctionnelle hépatique et de la cholestase, une augmentation de la fraction libre des molécules fortement liées à l'albumine en cas d'hypoalbuminémie, aboutissant parfois à une augmentation des toxicités du médicament. En pratique courante, les conséquences des anomalies biologiques hépatiques sur le métabolisme et la tolérance des cytotoxiques sont mal connues, imprévisibles et rarement à l'origine d'adaptations posologiques systématiques et rigoureuses qui soient fondées sur les résultats des études pharmacocinétiques.

Le but de cette mise au point est de faire la synthèse des essais thérapeutiques ayant pour objectif d'étudier la pharmacocinétique des principaux cytotoxiques en cas de perturbations du bilan biologique hépatique, et de discuter les adaptations posologiques recommandées pour chacun d'entre eux ([tableau I](#)). La

.../...

\* Institut Gustave-Roussy, service de gastroentérologie, 39, rue Camille Desmoulin, 94400 Villejuif.

[1] Article paru dans *Hépatogastro* 2000 ; 7, 6 : 413-20.

**Tableau I. Métabolisme, voie d'excrétion des principaux agents anticancéreux et influence des perturbations biologiques hépatiques sur leur posologie.**

Cytotoxique	Principales voies métaboliques	Principales voies d'excrétion	Recommandations en cas de perturbation des tests hépatiques (données publiées)	Recommandations des experts en cas de perturbation des tests hépatiques (non publiées)
<b>Doxorubicine</b>	Métabolisme hépatique (cytochrome P450 + glucuronidation)	Biliaire	Diminuer la dose de 50 % si bilirubine > 35 µmol/l	Diminuer la dose de 50 % si bilirubine comprise entre 35 µmol/l et 50 µmol/l Ne pas administrer si bilirubine > 50 µmol/l Diminuer la dose de 50 % si ALAT > 100 UI/l
<b>Épirubicine</b>	Métabolisme hépatique (cytochrome P450 + glucuronidation)	Biliaire et urinaire	Diminuer la dose de 50 % si bilirubine > 35 µmol/l	Diminuer la dose de 50 % si bilirubine comprise entre 35 µmol/l et 50 µmol/l Ne pas administrer si bilirubine > 50 µmol/l
<b>5 fluoro-uracile</b>	Catabolisme hépatique	Biliaire	Non	Adaptation éventuelle en cas d'insuffisance hépatique
<b>Méthotrexate</b>	Métabolisme hépatique partiel en 7 hydroxy-méthotrexate	Urinaire	Non	
<b>Raltitrexed</b>	Métabolisme ubiquitaire en métabolites polyglutamés	Urinaire	Pas de données dans la littérature	
<b>Capécitabine</b>	Métabolisme hépatique	Urinaire	Non	
<b>Gemcitabine</b>	Cytidine déaminase tissulaire	Urinaire	Diminuer la dose en cas d'hyperbilirubinémie > 25 µmol/l à 800 mg/m <sup>2</sup> puis augmenter à 1 000 µmol/l si pas de toxicité hépatique	
<b>Cyclophosphamide</b>	Métabolisme hépatique (cytochrome P450 3A4)	Urinaire	Non	
<b>Étoposide</b>	Métabolisme hépatique (cytochrome P450 3A4)	Urinaire et biliaire	Non sauf si insuffisance rénale associée	Non sauf si insuffisance rénale associée
<b>Vincristine</b>	Métabolisme hépatique	Biliaire	Diminuer la dose en cas d'élévation des phosphatases alcalines et d'hyperbilirubinémie	Diminuer la dose de 50 % si bilirubine > 50 µmol/l
<b>Vinorelbine</b>	Métabolisme hépatique	Biliaire	Diminuer la dose en cas d'hyperbilirubinémie	Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique
<b>Paclitaxel</b>	Métabolisme hépatique (cytochrome P450 3A4 et 2C8)	Biliaire	Diminuer la dose en cas de bilirubine > 25 µmol/l et si transaminases > 2N	Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique
<b>Docétaxel</b>	Métabolisme hépatique (cytochrome P450 3A4)	Biliaire	Diminuer la dose si bilirubine > 25 µmol/l	Réduire de 25 % les doses si ASAT/ALAT > 1,5 N, si PAL > 2,5 N
<b>Irinotécan</b>	Métabolisme hépatique (cytochrome P450 3A4 + glucuronidation)	Élimination biliaire du SN-38 et en partie urinaire du CPT-11	Diminuer la dose si bilirubine > 25 µmol/l : 200 mg/m <sup>2</sup> si bilirubine comprise entre 25 et 51 µmol/l	
<b>Topotécan</b>	Peu ou pas métabolisé	Urinaire sous forme inchangée	Non	Non
<b>Cisplatine</b>	Non métabolisé	Urinaire	Non	
<b>Oxaliplatine</b>	Non métabolisé	Urinaire	Non	

.../...

principale limite des méthodes utilisées dans ce type d'essais est l'absence de sensibilité et de spécificité des tests réalisés pour évaluer la fonction hépatique. En effet, seuls les résultats du bilan biologique hépatique standard<sup>[2]</sup>, comme la bilirubinémie ou le taux sérique des transaminases, qui ne permettent pas de quantifier ni de différencier la cholestase et l'insuffisance hépatique, sont le plus souvent disponibles comme uniques témoins de la "dysfonction hépatique" (terme le plus souvent utilisé dans les publications anglo-saxonnes). Très peu d'études comportent des tests évaluant de manière quantitative ou semi-quantitative les fonctions hépatiques (1), et donc la sévérité de la maladie du foie.

## INHIBITEURS DE LA TOPO-ISOMÉRIASE II

### Anthracyclines

#### ● Doxorubicine (Adriblastine®)

La doxorubicine a un métabolisme exclusivement hépatique via les cytochromes P450, et une élimination biliaire (2). La nécessité d'une adaptation posologique en cas de dysfonction hépatique reposant sur la bilirubinémie et la clairance de la BSP (brome-sulphone-phtaléine) a été suggérée dès 1974 par l'équipe de Benjamin et al. (3). Depuis, la multiplicité des publications à ce sujet, dont les résultats ne sont pas toujours concordants, fait de la doxorubicine le cytotoxique le plus étudié en cas d'altération des tests hépatiques. Chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire, la toxicité de la doxorubicine semble directement liée au taux de bilirubinémie et non aux autres tests hépatiques standard (4). Une bilirubinémie élevée est associée à une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) ainsi qu'à une diminution de la clairance du produit, d'une part, et à une myélotoxicité plus importante, d'autre part. Cela suggère une relation pharmacodynamique significative entre l'exposition systémique et le degré de myélosuppression (4, 5). À la lumière de ces différents essais, une réduction de la posologie de la doxorubicine de 50 % n'est actuellement recommandée qu'en cas d'hyperbilirubinémie supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale.

Plus récemment, Twelves et al. ont étudié la pharmacocinétique de la doxorubicine en fonction des tests biologiques hépatiques usuels et de la clairance hépatique du vert d'indocyanine (ICG), reflet du débit sanguin et de la masse fonctionnelle hépatique (6). Ils ont trouvé chez 24 patients atteints de cancers d'origine variée avec métastases hépatiques, une clairance significativement diminuée (environ de moitié) en cas d'élévation associée de la bilirubinémie et des ASAT, et diminuée également, mais de façon non significative, en cas d'élévation isolée des ASAT. Ces variations sont identiques quel que soit le degré d'élévation des ASAT et de la bilirubine. L'analyse multivariée montrait qu'en valeur absolue, le taux des ASAT était le mieux corrélé à la clairance de la doxorubicine, alors que l'ICG ne l'était plus de manière significative et n'ajoutait rien à la valeur des tests standard. Il n'existait pas de corrélation avec le taux des phosphatases alcalines, mais l'interprétation de celui-ci n'était pas univoque chez

ces malades, dont certains avaient des métastases osseuses. Finalement, les auteurs suggéraient, d'après ces résultats, d'adapter la posologie quel que soit le degré d'élévation de la bilirubinémie, et également en cas d'élévation des ASAT.

#### ● Épirubicine (Farmorubicine®)

L'épirubicine est métabolisée par le foie, puis excrétée dans la bile et les urines (7). Comme pour la doxorubicine, la plupart des études ont rapporté une diminution de la clairance de l'épirubicine en cas d'anomalie des tests hépatiques (8, 9). Il en est de même en cas de métastases hépatiques, avec une diminution de la clairance, une augmentation de l'ASC, et une plus forte toxicité de l'épirubicine (10). Twelves et al. ont également rapporté que la valeur des ASAT était davantage corrélée à la clairance de l'épirubicine que celle de la bilirubinémie, et qu'une valeur isolément élevée des ASAT diminuait de manière significative la clairance du médicament et, ce, de manière proportionnelle au degré d'élévation de celles-ci (11). Il semble qu'en cas de baisse de la synthèse hépatique des protéines telles que le fibrinogène ou l'albumine, le taux des dérivés glucuronides inactifs de l'épirubicine soit diminué, ce qui suggère une baisse des capacités de glucuronidation en cas d'insuffisance hépatique. Cela se traduit cliniquement par une meilleure réponse au traitement (8). Plus récemment, Gurney et al. se sont intéressés aux facteurs prédictifs de toxicité de l'épirubicine dans une population de 20 patients recevant une posologie fixe du médicament de 150 mg, alors que celle-ci, comme celle de tout cytotoxique, est habituellement adaptée à la surface corporelle (12). En analyse multivariée, seule la fonction hépatique évaluée par la détermination de la clairance de l'antipyrine<sup>[3]</sup>, du taux de prothrombine, et de la transferrine sérique était prédictive de la toxicité hématologique du produit, et non la surface corporelle ni le poids. L'ASC de l'épirubicine était corrélée à la clairance de l'antipyrine, au taux de prothrombine et au dosage sérique des sels biliaires, et sa clairance à celle de l'antipyrine. Ni la toxicité ni les paramètres pharmacocinétiques n'étaient liés aux tests biologiques hépatiques usuels. Les auteurs ont donc remis en question l'utilité du calcul de la surface corporelle pour ajuster la dose d'épirubicine à administrer chez les malades, et que cette dose pourrait plus judicieusement être adaptée aux résultats des tests évaluant la fonction hépatocellulaire.

### Épidophyllotoxines

Le métabolisme de l'étoposide (VP16) est, en partie, hépatique et met en jeu les cytochromes P450 3A. L'excrétion du dérivé glucuronide inactif est biliaire et urinaire (13). La perturbation des tests hépatiques, y compris l'élévation de la bilirubine, ne semble pas diminuer la clairance ni la demi-vie du médicament, à condition que le malade n'ait pas d'insuffisance rénale, puisque, dans ce cas, il existe une augmentation compensatrice de la clairance rénale du produit (14, 15). En cas d'altération des fonctions hépatiques, une adaptation de la posologie ne sera donc réalisée

<sup>[2]</sup> Tests hépatiques standard. Valeur sérique du taux de bilirubine, des transaminases (ALAT, ASAT), des phosphatases alcalines (PAL), de la gamma-glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ GT), de prothrombine (TP), d'albumine.

<sup>[3]</sup> Clairance de l'antipyrine : dosage sérique par méthode HPLC de l'antipyrine d'élimination exclusivement hépatique pendant 24 heures après administration orale.

que si une insuffisance rénale lui est associée. En revanche, l'hypoalbuminémie fréquemment observée au cours de l'insuffisance hépatique serait un facteur favorisant de toxicité du médicament par le biais d'une augmentation de la fraction active libre de celui-ci, ce qui justifie une surveillance hématologique attentive en raison du risque accru de neutropénie dans cette situation (16). Une étude menée sur 17 patients atteints de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose et traités par VP16 administré par voie orale confirme l'absence de différence significative concernant les principaux paramètres pharmacocinétiques et la toxicité hématologique entre les patients présentant une hyperbilirubinémie et un test MGEX<sup>[4]</sup> perturbé et ceux ayant une bilirubine et un test MGEX normaux ; cependant, l'albuminémie était normale chez tous les malades (17).

## ANTIMÉTABOLITES

**Le 5 fluoro-uracile (Fluorouracile<sup>®</sup>)** subit un catabolisme et une excrétion majoritairement hépatiques. Néanmoins, les grandes variabilités interindividuelles de la pharmacocinétique du 5-FU semblent peu ou pas liées à l'existence d'un dysfonctionnement hépatique tel qu'observé en cas de cirrhose avec carcinome hépatocellulaire, ou de métastases hépatiques (18, 19). En pratique, aucune adaptation posologique n'est recommandée en cas d'anomalie des tests hépatiques. Il en est de même pour le **méthotrexate** (20).

**La gemcitabine (Gemzar<sup>®</sup>)** est métabolisée par la cytidine déaminase tissulaire et son élimination est majoritairement urinaire (21). Les données publiées ont montré que la pharmacocinétique de la gemcitabine n'était pas modifiée en cas d'altérations modérées des tests hépatiques. Les toxicités ne semblaient pas accrues en cas d'élévation isolée des transaminases jusqu'à deux fois la normale. À l'inverse, une détérioration significative du bilan hépatique était observée en cas d'hyperbilirubinémie, faisant conclure à la nécessité d'une réduction (non précisée) des doses de gemcitabine dans cette situation (22). Ces données doivent cependant être interprétées avec prudence, car la détérioration des fonctions hépatiques observée sous gemcitabine chez des patients présentant déjà des anomalies des tests hépatiques avant traitement n'a pas une signification univoque. Elle peut être liée, par exemple, à la progression hépatique d'une maladie suffisamment évoluée pour entraîner une hyperbilirubinémie.

✓ **Le raltitrexed (Tomudex<sup>®</sup>)** est éliminé sous forme inchangée dans les urines ; sa posologie doit être adaptée à la clairance rénale du patient.

✓ **La capécitabine (Xeloda<sup>®</sup>)** est métabolisée par le foie. L'influence des perturbations biologiques hépatiques causées par la présence de métastases hépatiques sur la pharmacocinétique de cette molécule et de ses métabolites a été étudiée chez des malades recevant une dose unique de 1 255 mg/m<sup>2</sup> (23). Alors que les concentrations plasmatiques de capécitabine et de quatre de ses métabolites étaient plus élevées chez les patients présen-

tant des tests hépatiques anormaux, l'inverse était constaté en ce qui concerne la 5-deoxy-5-fluorocytidine (5-DFCR), premier métabolite du médicament. Cela suggère un effet délétère sélectif de la dysfonction hépatique sur l'activité des carboxylestérases (enzymes surtout présents dans les hépatocytes), qui permettent la transformation de la capécitabine en 5-DFCR. Cependant, les modifications observées en termes de pharmacocinétique n'avaient aucune traduction clinique, et aucune adaptation de dose n'était recommandée par cette étude.

## ALKYLANTS

### Cyclophosphamide (Endoxan<sup>®</sup>)

Malgré une biotransformation hépatique complexe impliquant notamment une hydrolyse par le cytochrome P450 3A4, la pharmacocinétique semble peu modifiée et la toxicité non augmentée chez les patients présentant une cirrhose, des métastases hépatiques ou un ictère (24). Aucune adaptation posologique n'est donc recommandée en cas d'anomalies du bilan hépatique.

### Sels de platine

Très peu de données pharmacocinétiques sont disponibles concernant les sels de platine en cas de perturbations biologiques hépatiques. Le **cisplatine** est éliminé par le rein, et aucune adaptation posologique ne semble nécessaire en cas d'anomalies des tests hépatiques (25). Cependant, la nécessité d'une hydratation importante lors du traitement, ajoutée à la toxicité rénale du cisplatine, rend son utilisation délicate en cas de cirrhose, du fait d'une rétention hydrosodée et d'une insuffisance rénale fonctionnelle fréquemment présentes chez les malades cirrhotiques. L'oxaliplatine, très utilisé dans le cancer colorectal métastatique, a une élimination essentiellement rénale. Les résultats de l'étude de Graham et al. ne montraient aucune corrélation entre la clairance de l'oxaliplatine et le taux sérique des ALAT chez 26 patients, alors que la clairance était liée de manière significative à la fonction rénale (26).

## TAXANES

### Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>)

Le paclitaxel est transformé en plusieurs métabolites hydroxylés via les cytochromes P450 3A4 et 2C8 (27). Il subit ensuite une excrétion biliaire et une élimination principalement fécale. Les données cliniques préliminaires ont montré une augmentation des concentrations sériques et une diminution de la clairance du produit en cas d'hyperbilirubinémie supérieure à 3 mg/100 ml, associées à une importante toxicité hématologique en cas de bilirubinémie très élevée (28). Les mêmes résultats avaient été observés en cas de métastases hépatiques, et ce même en l'absence d'hyperbilirubinémie majeure, avec une clairance d'autant plus diminuée que l'envahissement hépatique était plus important (29). Étant donné l'élévation tardive de la bilirubinémie en cas de métastases hépatiques, certains auteurs ont basé leur étude sur le taux sérique des transaminases qui, lorsqu'il est supérieur à deux fois la normale, est associé à une diminution de clairance et à une augmentation de la toxicité hématologique du paclitaxel

.../...

<sup>[4]</sup> Test MGEX : injection intraveineuse de 1 mg/kg de lidocaïne métabolisée par le cytochrome P450 3A4 suivie d'un dosage du métabolite (MGEX) dans le sang à la 15<sup>e</sup> minute.

.../...

(30). Venook et al. ont publié récemment une étude de phase I, dont le but était de définir la dose maximale tolérée et la pharmacocinétique du paclitaxel chez les patients présentant des anomalies biologiques hépatiques (31). Un total de 81 patients, dont 26 atteints de cancer primitif du foie, et présentant soit une élévation isolée des ASAT (plus de deux fois la normale), soit une élévation associée de la bilirubinémie (supérieure à une fois et demie la normale), ont été traités par paclitaxel. La principale toxicité dose-limitante était la neutropénie ; survenue chez 27 malades et responsable de trois décès toxiques par sepsis, elle a nécessité une réduction de doses de paclitaxel de 35 à 55 % par rapport à la dose recommandée chez les patients dont le bilan hépatique est normal. Ces faits ont été observés en cas d'hyperbilirubinémie, mais aussi en cas d'hypertransaminasémie isolée. Hélas, du fait de l'hétérogénéité des patients en termes de biologie hépatique et de paramètres pharmacocinétiques, et en raison du caractère sévère et imprévisible des toxicités observées malgré les diminutions des doses, aucune recommandation précise n'a pu être faite quant à la posologie adéquate du paclitaxel à prescrire en fonction du taux de bilirubine ou des transaminases. Chao et al. ont publié les résultats d'une étude de phase II réalisée chez 20 patients atteints de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose traités par paclitaxel à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 3 heures toutes les 3 semaines (32). Tous les patients avaient une bilirubinémie normale, mais des transaminases élevées à moins de cinq fois la normale. Une hypoalbuminémie, un allongement du taux de prothrombine et un taux de rétention du vert d'indocyanine supérieur à 20 % étaient observés chez respectivement 6, 6 et 4 patients. Seul le taux de rétention du vert d'indocyanine supérieur à 20 % était corrélé à une élévation de l'ASC, à une diminution de la clairance et à une augmentation significative des toxicités du médicament. Deux décès toxiques secondaires à une neutropénie fébrile ont été observés. Il est donc nécessaire de diminuer la posologie du paclitaxel en cas d'insuffisance hépatique, mais également si l'on constate une hyperbilirubinémie supérieure à une fois et demie la normale et une hypertransaminasémie supérieure à deux fois la normale. Les doses à administrer dans ces situations restent à déterminer.

#### Docétaxel (Taxotere®)

Le docétaxel est métabolisé exclusivement par le cytochrome 3A4, essentiellement présent dans les microsomes hépatiques, et excrété par voie biliaire (33). Bien que la toxicité du docétaxel ne soit pas clairement corrélée aux paramètres pharmacocinétiques, une diminution de la clairance du docétaxel et un risque augmenté de toxicité sévère en cas de métastases hépatiques et d'élévation des enzymes hépatiques (transaminases et phosphatases alcalines) ont été rapportés (34, 35). Les résultats préliminaires d'une étude de phase I réalisée chez 13 patients présentant soit une élévation de la bilirubinémie, soit une élévation isolée des ASAT et des PAL suggèrent que la posologie du docétaxel devrait être diminuée en cas d'hyperbilirubinémie, puisque les 3 patients avec hyperbilirubinémie traités par 60 mg/m<sup>2</sup> (soit 60 % de la dose théorique) ont présenté des toxicités sévères. L'étude pharmacocinétique montrait chez ces malades une ASC comparable à celle obtenue avec une posologie normale de docé-

taxel en l'absence d'anomalie biologique hépatique (36). La toxicité du docétaxel serait davantage corrélée à l'activité du cytochrome 3A4 évaluée quantitativement par l'érythromycine "breath test" qu'aux valeurs des tests hépatiques ou à la présence de métastases hépatiques (37).

#### VINCA-ALCALOIDES

La **vincristine** et ses dérivés sont métabolisés par le foie et excrétés dans la bile (38). Deux études ont montré une élévation de l'ASC et une diminution de la clairance du médicament en cas d'élévation des PAL et des GGT (39, 40). L'augmentation de l'ASC chez ces patients était associée à une toxicité neurologique plus importante. Bien que le degré d'élévation des PAL n'ait pas été précisément défini, et qu'il s'agisse des seules données disponibles chez des malades présentant des anomalies biologiques hépatiques, il semble raisonnable de diminuer la dose de vincristine en cas de cholestase. En ce qui concerne la **vinorelbine** (Navelbine®), sa clairance est également diminuée chez les patients porteurs de localisations secondaires hépatiques avec une biologie hépatique et/ou un test MGEX perturbés, la clairance étant corrélée de manière significative au test MGEX et à la bilirubinémie (41). Là encore, une adaptation de la dose est recommandée en cas d'anomalies importantes des tests biologiques hépatiques, mais on ne peut actuellement définir précisément le seuil à partir duquel les doses doivent être diminuées ni la dose recommandée. Une étude multicentrique de phase I est en cours afin d'élucider ce point.

#### INHIBITEURS DE LA TOPO-ISOMÉRIASE I

##### Irinotécan (Campto®)

Le métabolisme hépatique de l'irinotécan est complexe (figure 1) : il est tout d'abord biotransformé en SN-38, qui est le principal métabolite actif, par les carboxylestérases contenues dans les microsomes hépatiques (42). Il est également transformé en métabolites inactifs, principalement l'APC et le NPC, via le cytochrome 3A4 (43). Le SN-38 est glucuroconjugué par l'UDP-glucuronosyl-transférase 1.1 hépatique, et excrété en majorité par la bile. Les pharmacocinétiques respectives du CPT11, du SN-38 et du SN-38G sont très variables d'un sujet à l'autre (40). Les données préliminaires issues des principales études de phase I ont montré que la bilirubinémie et la GGT sérique sont négativement corrélées à la clairance totale de l'irinotécan (44). Par ailleurs, une étude a rapporté deux cas de toxicité hématologique et digestive sévère chez les patients atteints de maladie de Gilbert (45). Chez ces deux patients, il existait, au décours de chaque cycle de CPT11, une élévation transitoire de la bilirubinémie totale prédominant sur la bilirubine libre (respectivement de 89 et de 178 %), suivie d'une neutropénie et d'une diarrhée tardive de grade IV. L'étude pharmacocinétique a révélé dans les deux cas un index biliaire<sup>[5]</sup> très élevé (environ deux fois l'index habituel),

<sup>[5]</sup> Index biliaire du CPT11 : aire sous la courbe du CPT11 multipliée par le rapport entre aire sous la courbe du SN-38 (métabolite actif) sur aire sous la courbe du SN-38G (glucuronide).



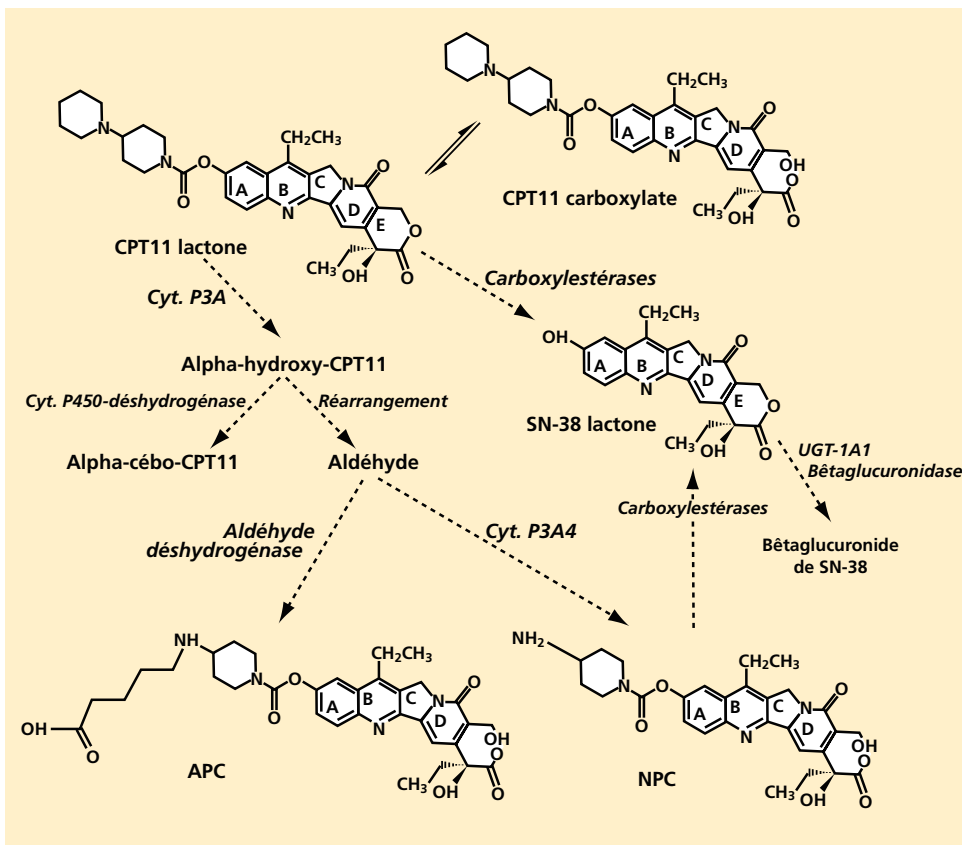


Figure 1. Biotransformation du CPT11 : exemple de métabolisme hépatique complexe.

témoignant d'une plus faible proportion de SN-38, glucuronidé (SN-38G) et d'une plus forte concentration biliaire de SN-38, probablement à l'origine de la toxicité digestive observée. Au vu de ces résultats, Wasserman et al. ont recherché de manière rétrospective, chez des patients non cholestatiques traités par CPT11 à dose variable, une corrélation entre le taux initial de bilirubinémie ou son élévation transitoire après traitement par CPT11, d'une part, et l'existence d'une neutropénie ou d'une diarrhée, d'autre part (46). Le taux de bilirubinémie libre ainsi que le rapport bilirubine libre sur bilirubine conjuguée étaient corrélés de manière significative à la sévérité de la neutropénie. La probabilité de diarrhée de grade 3-4 était significativement liée à la bilirubinémie totale initiale et à l'existence d'une élévation transitoire de la bilirubine totale. Les auteurs ont conclu à l'existence d'un phénomène compétitif entre le CPT11 et la bilirubine sur la voie enzymatique de l'UGT 1.1 (uridine diphosphate glucuronosyl-transférase 1.1) et recommandent une adaptation des doses de CPT11 en fonction du taux de bilirubine libre. Un essai de phase I réalisé à l'Institut Gustave-Roussy a eu pour but de déterminer la pharmacocinétique et la dose maximale tolérée d'irinotécan administré en monothérapie toutes les trois semaines, chez les patients présentant une hyperbilirubinémie dans un contexte de cholestase (47). La dose initiale de CPT11 était de 350 mg/m<sup>2</sup> en cas de bilirubine inférieure à une fois et demie la normale, de 175 mg/m<sup>2</sup> en cas de bilirubine comprise entre une fois et demie

et trois fois la normale, et de 100 mg/m<sup>2</sup> en cas de bilirubine supérieure à trois fois la normale. Lorsque la bilirubine était comprise entre une fois et demie et trois fois la normale, une escalade de dose a été réalisée à 240 mg/m<sup>2</sup>. Étant donné l'existence de toxicités limitantes observées chez 3 patients sur 5 à ce dernier palier, la dose a été diminuée à 200 mg/m<sup>2</sup>. Les données de pharmacocinétique ont montré une augmentation de l'ASC du CPT11 et du SN-38 ainsi qu'une diminution de la clairance du CPT11 corrélée de manière très significative au degré d'élévation de la bilirubine et des phosphatases alcalines. Ces résultats ont donc montré la nécessité d'adapter la dose de CPT11 à partir d'un taux de bilirubine supérieur à une fois et demie la normale, la dose recommandée en cas de bilirubinémie comprise entre une fois et demie et trois fois la normale étant de 200 mg/m<sup>2</sup>. Aucune recommandation n'a pu être faite au-delà, en raison du faible nombre de malades traités à ce palier de dose.

#### Topotécan (Hycamtin®)

Le topotécan est majoritairement excrété par voie urinaire sous forme inchangée (48). Une partie du produit est excrété dans la bile. La pharmacocinétique et la dose maximale tolérée ne semblent pas modifiées chez les patients présentant des métastases hépatiques, une obstruction biliaire ou une cirrhose (49). Aucune adaptation de posologie ne doit donc être envisagée en cas de perturbations biologiques hépatiques.

.../...

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'influence des maladies du foie sur la pharmacologie et les toxicités des principaux médicaments anticancéreux, ainsi que les éventuelles adaptations posologiques qui en découlent sont dans l'ensemble peu documentées et imprécises. Le terme de "dysfonction hépatique" utilisé le plus fréquemment dans la littérature regroupe en fait un ensemble très hétérogène de maladies hépatiques mal caractérisées, car seules les anomalies biologiques hépatiques peu spécifiques qu'elles entraînent sont précisées dans la plupart des publications. Cela explique en grande partie la discordance des différents résultats, et la difficulté d'obtenir des recommandations précises et consensuelles sur les adaptations posologiques des cytotoxiques à réaliser en cas de maladie du foie. Cependant, il est fort probable que les choses évoluent dans les années à venir. En effet, le métabolisme des cytotoxiques est de mieux en mieux connu, et ce de manière précoce dans le développement des nouvelles molécules. Cette connaissance est fondamentale, car elle permettra d'appréhender les situations où le médicament risque d'être plus toxique, et de concevoir des essais de phase I visant à préciser la dose à recommander dans ces situations à risque. Ainsi, le calcul de la surface corporelle ne suffira peut-être plus à l'avenir à adapter la posologie des agents cytotoxiques. Il faudra évaluer les capacités métaboliques des malades et en tenir compte dans l'optique d'une chimiothérapie "à la carte", destinée à être la plus efficace et la moins toxique possible. ■

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Barbare JC. Quantification de la fonction hépatique : pourquoi et comment ? *Hepato-Gastro* 1998 ; 5 : 423-31.
2. Bachur NR. Adriamycin (NSC-123127) pharmacology. *Cancer Chemother Rep* 1975 ; 6 : 153-8.
3. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin chemotherapy - Efficacy, safety, and pharmacologic basis of an intermittent single high-dosage schedule. *Cancer* 1974 ; 33 : 19-27.
4. Johnson PJ, Dobbs N, Kalayci C et al. Clinical efficacy and toxicity of standard dose adriamycin in hyperbilirubinaemic patients with hepatocellular carcinoma : relation to liver tests and pharmacokinetic parameters. *Br J Cancer* 1992 ; 65 : 751-5.
5. Piscitelli SC, Rodvold KA, Rushing DA, Tewksbury DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 53 : 555-61.
6. Twelves CJ, Dobbs NA, Gillies HC, James CA, Rubens RD, Harper PG. Doxorubicin pharmacokinetics : the effect of abnormal liver biochemistry tests. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998 ; 42 : 229-34.
7. Wiebe VJ, Benz CC, DeGregorio MW. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of breast cancer. *Clin Pharmacokin* 1988 ; 15 : 180-93.
8. Robert J, David M, Granger C. Metabolism of epirubicin to glucuronides : relationship to the pharmacodynamics of the drug. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990 ; 27 : 147-50.
9. Speth PA, Linssen PC, Beex LV, Boezeman JB, Haanen C. Cellular and plasma pharmacokinetics of weekly 20-mg 4'-epi-adriamycin bolus injection in patients with advanced breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986 ; 18 : 78-82.
10. Camaggi CM, Strocchi E, Tamassia V et al. Pharmacokinetic studies of 4'-epi-doxorubicin in cancer patients with normal and impaired renal function and with hepatic metastases. *Cancer Treat Rep* 1982 ; 66 : 1819-24.
11. Twelves CJ, Dobbs NA, Michael Y et al. Clinical pharmacokinetics of epirubicin : the importance of liver biochemistry tests. *Br J Cancer* 1992 ; 66 : 765-9.
12. Gurney HP, Ackland S, GebSKI V, Farrell G. Factors affecting epirubicin pharmacokinetics and toxicity : evidence against using body-surface area for dose calculation. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 2299-304.
13. Clark PI, Slevin ML. The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. *Clin Pharmacokin* 1987 ; 12 : 223-52.
14. 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.
15. Hande KR, Wolff SN, Greco FA, Hainsworth JD, Reed G, Johnson DH. Etoposide kinetics in patients with obstructive jaundice. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 1101-7.
16. 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.
17. Aita P, Robieux I, Sorio R et al. Pharmacokinetics of oral etoposide in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999 ; 43 : 287-94.
18. Kawata S, Noda S, Imai Y et al. Hepatic conversion of 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil into 5-fluorouracil in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 1987 ; 22 : 55-62.
19. Fleming RA, Milano GA, Étienne MC et al. No effect of dose, hepatic function, or nutritional status on 5-FU clearance following continuous (5-day), 5-FU infusion. *Br J Cancer* 1992 ; 66 : 668-72.
20. Skoglund KA, Soderhall S, Beck O et al. Plasma and urine levels of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in children with ALL during maintenance therapy with weekly oral methotrexate. *Med Pediatr Oncol* 1994 ; 22 : 187-93.
21. Storniolo AM, Allerheiligen SR, Pearce HL. Preclinical, pharmacologic, and phase I studies of gemcitabine. *Semin Oncol* 1997 ; 24 (suppl. 7) : S7-2-S7-7.
22. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction : Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2780-7.
23. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 1696-702.
24. Juma FD. Effect of liver failure on the pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Eur J Clin Pharmacol* 1984 ; 26 : 591-3.
25. Anderson RJ, Schrier RW. Clinical use of drugs in patients with kidney and liver disease. Philadelphia : WB Saunders, 1881 ; 328-9.
26. Graham MA, Graham F, Cunningham D, Gamelin E. Pharmacokinetics of oxaliplatin in special patients populations. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 39 : 728.
27. Panday VR, Huizing MT, Willemse PH et al. Hepatic metabolism of paclitaxel and its impact in patients with altered hepatic function. *Semin Oncol* 1997 ; 24 (suppl. 11) : S11-34-S11-38.
28. Egorin M, Venook A, Jahan T et al. Plasma pharmacokinetics and biliary excretion of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction (abstract). *Ann Oncol* 1994 ; 5 (suppl. 5) : 482.
29. Wilson WH, Berg SL, Bryant G et al. Paclitaxel in doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer : a phase III trial of 96-hour infusion. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1621-9.
30. Seidman AD, Hochhauser D, Gollub M et al. Ninety-six-hour paclitaxel infusion after progression during short taxane exposure : a phase II pharmacokinetic and pharmacodynamic study in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1877-84.
31. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction : Cancer and Leukemia Group B 9264. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1811-9.
32. Chao Y, Chan WK, Birkhofer MJ et al. Phase II and pharmacokinetic study of paclitaxel therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Br J Cancer* 1998 ; 78, 1 : 34-9.
33. Royer I, Monsarrat B, Sonnier M, Wright M, Cresteil T. Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450 : interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs. *Cancer Res* 1996 ; 56 : 58-65.
34. Francis P, Bruno R, Seidman A et al. Pharmacodynamics of docetaxel (Taxotere®) in patients with liver metastases (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 ; 13 : 346.
35. Hudis CA, Seidman AD, Crown JP et al. Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 58-65.

36. Baker SD, Ravdin P, Aylesworth C et al. A phase I and pharmacokinetic study of docetaxel in cancer patients with liver dysfunction due to malignancies (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 739.
37. Baker LH, Hirth JS, Carson E, Little R, Walkins PB. Cytochrome P450 3A activity as a predictor of docetaxel toxicity and response (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 718.
38. Jackson DV Jr, Castle MC, Bender RA. Biliary excretion of vincristine. *Clin Pharmacol Ther* 1978 ; 24 : 101-7.
39. Van den Berg HW, Desai ZR, Wilson R et al. The pharmacokinetics of vincristine in man : reduced drug clearance associated with raised serum alkaline phosphatase and dose-limited elimination. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982 ; 8 : 215-9.
40. Desai ZR, Van den Berg HW, Bridges JM, Shanks RG. Can severe vincristine neurotoxicity be prevented? *Cancer Chemother Pharmacol* 1982 ; 8 : 211-4.
41. Robieux I, Sorio R, Borsatti E et al. Pharmacokinetics of vinorelbine in patients with liver metastases. *Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 59 : 32-40.
42. Chabot GG, Robert J, Lokiec F, Canal P. Irinotecan pharmacokinetics. *Bull Cancer* 1998 ; numéro spécial : 11-20.
43. Dodds HM, Haaz MC, Riou JF, Robert J, Rivory LP. Identification of a new metabolite of CPT11 (irinotecan) : pharmacological properties and activation to SN-38. *J Pharmacol Exp Ther* 1998 ; 286 : 1-6.
44. Chabot GG, Abigeres D, Catimel G et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. *Ann Oncol* 1995 ; 6 : 141-51.
45. Wasserman E, Myara A, Lokiec F et al. Severe CPT11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome : two case reports. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 1049-51.
46. Wasserman E, Lokiec F, Myara A et al. Baseline serum bilirubin is a good predictor of CPT11 neutropenia : a pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) correlation (abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1998 ; 17 : 597.
47. Raymond E, Boige V, Faivre S et al. Dose adjustment and pharmacokinetic profile of irinotecan in cancer patients with hepatic dysfunction. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4303-12.
48. Dennis MJ, Beijnen JH, Grochow LB, van Warmerdam LJ. An overview of the clinical pharmacology of topotecan. *Semin Oncol* 1997 ; 24 (1, suppl. 5) : S5-12-S5-18.
49. O'Reilly S, Rowinsky E, Slichenmyer W et al. Phase I and pharmacologic studies of topotecan in patients with impaired hepatic function. *J Nat Cancer Inst* 1996 ; 88 : 817-24.

26th

3-6 décembre  
2003Annual San Antonio  
Breast Cancer Symposium

On Line

e-journal

les 3, 4, 5 et 6  
décembre 2003

dans votre e-mail

Chaque jour  
en direct

de San Antonio

Tous les jours, recevez les temps forts du congrès dans votre messagerie électronique. Un lien hypertexte vous permettra très facilement d'accéder au compte-rendu présenté sous forme de brèves et de courtes interviews.

## Vous désirez :

- recevoir directement le e-journal : contactez [dlaveyne@vivactis-media.com](mailto:dlaveyne@vivactis-media.com)
- accéder au site : connectez-vous à partir du 3 décembre 2003 sur [www.vivactis-media.com/congres/congres-sein.htm](http://www.vivactis-media.com/congres/congres-sein.htm)

À bientôt sur le Net !


 la lettre  
du cancérologue

 AstraZeneca   
ONCOLOGIE