

Hydratation des patients sous Cisplatine : Proposition d'une harmonisation régionale.

- Bilan des variations régionales des protocoles d'hydratation :**

43 protocoles d'hydratation différents relevés en région pour les établissements concernés (2 à 11 protocoles différents au sein d'un même établissement).

Les différences relevées concernent tous les aspects de l'hydratation. Cf. tableau ci-dessous.

Volume	500ml à 6l Vmoyen en pré-hydratation = 1,5+/-0,6l Vmoyen en post-hydratation = 1,7+/-0,9l
Temps	Tmoyen de pré-hydratation = 5,8+/-7,2h (1 à 24h) Tmoyen de post-hydratation = 8,6+/-9,8h (1 à 48h)
Débit	Dmoyen en pré-hydratation = 544+/-328ml/h Dmoyen en post-hydratation = 328+/-340ml/h
Soluté	G5% = 22% des protocoles NaCl0,9% = 29% des protocoles G5% + NaCl0,9% = 41% protocoles Mannitol = 18% des protocoles
Ajouts	K = 68% des protocoles Mg = 28% des protocoles Ca = 26% des protocoles

- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Cisplatine (source Vidal®):**

Afin de réduire le risque d'insuffisance rénale qui peut être définitive, il est essentiel de maintenir une diurèse au moins égale à 3 litres par 24 heures.

Une hyperhydratation salée de 2 à 3 litres (100 ml/h) doit être instituée 8 à 12 heures avant la première injection de cisplatine, poursuivie tant que dure l'administration du produit et au moins pendant les 24 heures suivantes voire plus 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 chlorure de sodium.

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.

Le cisplatine doit être dilué dans une solution contenant une concentration en ions chlorure au moins égale à 0,04 mol/l, soit l'équivalent d'une solution de NaCl à 0,2 % (en effet, la stabilité du cisplatine en solution dépend de la concentration en ions chlorure).

Ainsi, pour préparer une perfusion de cisplatine, les solutions les plus couramment utilisées sont:

- NaCl 0,9 %
- Glucose 5 % contenant du NaCl à une concentration supérieure à 0,2 %.

Réflexion régionale pour une harmonisation des protocoles d'hydratation liés au cisplatine

1. Volume et répartition de l'hydratation

Le volume d'hydratation des patients sera fonction de la dose de cisplatine puisque sa toxicité est dose-dépendante et cumulative.

Cette variation du volume en fonction de la dose a été retrouvée dans la littérature et dans plusieurs travaux d'harmonisation.

Il est recommandé d'avoir à la fois une hydratation avant la perfusion de cisplatine et après la perfusion de cisplatine. [21,22,27,31,43,44,48,51,52]

La pré-hydratation doit débuter huit à douze heures avant le cisplatine, et la post-hydratation doit se poursuivre 24 à 36 heures après l'administration du cytotoxique. [21,22,27,31,43,44]

L'hydratation réalisée est dans la majeure partie des cas, une hydratation intra-veineuse, mais celle-ci est parfois associée à une hydratation per os la veille et le lendemain de la perfusion de cisplatine. [48,50,51,52]

Proposition régionale :

- Pour des doses de cisplatine ≤ 30 mg/m² : 2 litres

Pré-hydratation avec 500 ml de soluté et post-hydratation avec 1.5 litres.

- Pour des doses comprises entre 30 mg/m² et ≤ 70 mg/m² : 3 litres

Pré-hydratation avec 1 litre de soluté et post-hydratation avec 2 litres.

- Pour des doses > 70 mg/m² : 4 litres

Pré-hydratation avec 1.5 litres de soluté et post-hydratation avec 2.5 litres.

Hydratation complémentaire per os si possible

La proposition régionale comprend une pré- et une post-hydratation, mais avec les volumes et les débits choisis, celles-ci sont respectivement et au maximum de 6 h et 10 h, loin des recommandations [21,22,27,31,43,44]. C'est pourquoi, nous proposons d'associer à l'hydratation intra-veineuse, une hydratation *per os* la veille et le lendemain du cisplatine, pour couvrir le temps d'hydratation recommandé [44,48,50,52].

L'hydratation orale permet une souplesse dans la programmation des hospitalisations et surtout permet une meilleure qualité de vie au patient qui peut rester à domicile. Cependant, le suivi est plus compliqué et il est difficile de s'assurer que le patient a correctement réalisé son hydratation.

Le choix d'une eau gazeuse alcaline est préférable pour limiter le syndrome de lyse tumorale [44,48,50,52].

2. Choix du soluté

Une expansion volémique intra-veineuse à l'aide d'une solution de chlorure de sodium isotonique est la solution la plus adaptée pour prévenir la toxicité rénale [27,31,32,43,53].

D'après le RCP du cisplatine, plusieurs solutés sont possibles tant que la concentration en ions chlorure est au moins égale à 0,04 mol/l (ou 4g/l) :

- NaCl 0.9%

- G5% contenant du NaCl à une concentration supérieure à 0,2 %

De nombreux patients possèdent des contraintes physio-pathologiques, nécessitant une limitation des apports sodiques. Le BIONOLYTE G5 %® : solution de glucose 5 % contenant 4 g/l de chlorure de sodium et 2 g/l de chlorure de potassium peut donc être utilisée : elle permet de s'adapter au plus grand nombre de patients, tout en apportant le minimum de chlorure de sodium nécessaire à la stabilisation du cisplatine.

3. Ajout d'ions

Seul un ajout systématique de magnésium est recommandé (sauf cas particuliers) car il permet de prévenir les hypomagnésémies et les autres troubles hydro électrolytiques liés à l'hypomagnésémie.

Argumentaire : L'hypomagnésémie accompagnant la tubulopathie est engendrée par une fuite excessive de magnésium due à un défaut de sa réabsorption tubulaire. La fuite urinaire de magnésium s'accompagne d'une fuite obligatoire de potassium et calcium, responsable d'une hypokaliémie quasi-constante, et parfois d'une hypocalcémie. Sans correction du déficit en magnésium, il est pratiquement impossible de corriger ces déficits potassique et calcique. [26,27,28,29,30].

- L'hypokaliémie est étroitement liée à l'hypomagnésémie. Elle est due à une sécrétion urinaire excessive de potassium due aux lésions tubulaires mais aussi à un défaut de fonctionnement de l'adénosine triphosphatase (ATPase) Na⁺ / K⁺ magnésiumdépendante, entraînant une augmentation de la perte de potassium intracellulaire. [26,27,28,29,30]

- L'hypocalcémie est induite par l'hypomagnésémie. Un défaut de magnésium entraîne une inhibition de la sécrétion de parathormone, provoquant une fuite urinaire de calcium et une baisse des taux de 1,25-dihydroxyvitamine D3. [26,27,28,29,30]

L'ajout supplémentaire de sulfate de magnésium est essentiel. L'ajout de chlorure de sodium, de chlorure de potassium ou de chlorure de calcium est possible si nécessaire.

4. Débit d'hydratation

Dans le RCP du cisplatine, il est préconisé un débit à 100ml/h.

Cependant, **un débit d'hydratation de 250 ml/h** a été choisi dans l'harmonisation régionale car retrouvé dans la littérature et dans plusieurs travaux d'harmonisation, et mieux adapté aux contraintes d'organisation des services de soins.

En cas d'hospitalisation de jour, il est augmenté à 500 ml/h. Ces débits d'hydratation dépassent largement le débit recommandé dans le RCP et dans l'article de l'ESCP qui est de 100 ml/h [21,22,43,44]. Néanmoins ils restent réalisables puisque lors de l'état des lieux des pratiques, ils ont été retrouvés dans de nombreux établissements de la région.

Argumentaire : Un débit de 250 ml/h est par ailleurs évoqué dans plusieurs articles [27,34,48,52]. Il en est de même pour un débit de 500 ml/h, retrouvé en particulier dans les sources bibliographiques décrivant des travaux d'uniformisation, comme celui de l'OMEDIT Centre [52] et celui réalisé au CHU de Tours [51]. Un débit si élevé est toujours conditionné par les contraintes organisationnelles [50,51,52], comme dans notre situation où il était essentiel pour les services concernés de ne pas trop modifier leur organisation et de pouvoir continuer les hospitalisations de jour.

Résumé des réflexions régionales pour l'hydratation :

- **Volume d'hydratation fonction de la dose de cisplatine** : 2 litres minimum au total, jusqu'à 4 litres pour les doses $>70\text{mg/m}^2$
- **Répartition de l'hydratation** : respecter une pré-hydratation et une post-hydratation
- **Soluté d'hydratation** contenant une concentration en ions chlorure au moins égale à 0,04 mol/l (ou 4g/l) : NaCl 0.9%, mélange G5% + NaCl, ou Bionolyte G5%
- **Temps d'hydratation** : fonction du débit de perfusion choisi : pré-hydratation de 2 à 6h à 250ml/h et post-hydratation de 6 à 10h à 250ml/h, complétée par une hydratation per os la veille et le lendemain du Cisplatine, ou hydratation IV seule : 8 à 12h avant et 24 à 36 h après (données RCP Cisplatine)
- **Débit de perfusion** : 250 ml/h à 500ml/h
- **Ions ajoutés** : magnésium en systématique, et si besoin potassium et calcium (pas de mannitol)

Proposition de protocoles harmonisés :

Cisplatine	La veille du cisplatine	Le jour du cisplatine		Le lendemain du cisplatine
Faibles doses : $\leq 30\text{mg/m}^2$	<p>Prescription au patient de 1,5l d'eau alcaline</p> <p>Salvetat[®], Badoit[®], Arcens[®], Quézac[®], Arvie[®], Vichy Saint Yorre[®], Vichy Célestin[®], Sainte Marguerite[®]</p>	<p>S'assurer que le patient a bien bu la veille</p> <p>Cisplatine</p> <p>←→</p> <p>Pré-hydratation : 2h</p> <p>0,5l Bionolyte G5%[®] Ajouter 1,5g MgSO₄</p>	<p>Post-hydratation : 6h</p> <p>1,5l Bionolyte G5%[®] Ajouter 1,5g MgSO₄</p>	<p>Prescription au patient de 1,5l d'eau alcaline</p> <p>Salvetat[®], Badoit[®], Arcens[®], Quézac[®], Arvie[®], Vichy Saint Yorre[®], Vichy Célestin[®], Sainte Marguerite[®]</p>
Doses moyennes : $> 30\text{mg/m}^2$ et $\leq 70\text{mg/m}^2$	<p>Prescription au patient de 1,5l d'eau alcaline</p> <p>Salvetat[®], Badoit[®], Arcens[®], Quézac[®], Arvie[®], Vichy Saint Yorre[®], Vichy Célestin[®], Sainte Marguerite[®]</p>	<p>S'assurer que le patient a bien bu la veille</p> <p>Cisplatine</p> <p>←→</p> <p>Pré-hydratation : 4h</p> <p>1l Bionolyte G5%[®] Ajouter 1,5g MgSO₄</p>	<p>Post-hydratation : 8h</p> <p>2l Bionolyte G5%[®] Ajouter 1,5g MgSO₄</p>	<p>Prescription au patient de 1,5l d'eau alcaline</p> <p>Salvetat[®], Badoit[®], Arcens[®], Quézac[®], Arvie[®], Vichy Saint Yorre[®], Vichy Célestin[®], Sainte Marguerite[®]</p>
Fortes doses : $> 70\text{mg/m}^2$	<p>Prescription au patient de 1,5l d'eau alcaline</p> <p>Salvetat[®], Badoit[®], Arcens[®], Quézac[®], Arvie[®], Vichy Saint Yorre[®], Vichy Célestin[®], Sainte Marguerite[®]</p>	<p>S'assurer que le patient a bien bu la veille</p> <p>Cisplatine</p> <p>←→</p> <p>Pré-hydratation : 6h</p> <p>1,5l Bionolyte G5%[®] Ajouter 1,5g MgSO₄</p>	<p>Post-hydratation : 10h</p> <p>2,5l Bionolyte G5%[®] Ajouter 1,5g MgSO₄</p>	<p>Prescription au patient de 1,5l d'eau alcaline</p> <p>Salvetat[®], Badoit[®], Arcens[®], Quézac[®], Arvie[®], Vichy Saint Yorre[®], Vichy Célestin[®], Sainte Marguerite[®]</p>

Variantes proposées :

- Pour une hospitalisation de jour : diminution du temps d'hydratation en augmentant le débit de perfusion à 500ml/h
- Pour les patients nécessitant un apport plus important de NaCl : en cas d'associations à d'autres médicaments néphrotoxiques, ou fortement émétisants : il est proposé, lors de la phase de pré-hydratation, d'utiliser 1l d'une solution de chlorure de sodium 0,9% pour remplacer une partie ou la totalité du BIONOLYTE G5%®.
- Pour les patients présentant des troubles hydro-électrolytiques : ajout de chlorure de calcium en cas d'hypocalcémie (fréquent en pneumologie) ou autres ions si besoin.

Cisplatine	Le jour du cisplatine					
	Augmentation du débit si hospitalisation de jour		Utilisation de chlorure de sodium isotonique		Ajout supplémentaire de calcium	
Faibles doses : $\leq 30\text{mg}/\text{m}^2$	Pré-hydratation : 1h 0,5l + ions	Post-hydratation : 3h 1,5l + ions	Pré-hydratation 1l NaCl 0,9% + ions	Post-hydratation 1,5l Bionolyte G5%® + ions	Pré-hydratation 0,5l + 1,5g MgSO ₄ 0,5g CaCl ₂	Post-hydratation 1,5l + 1,5g MgSO ₄ 1,5g CaCl ₂
Doses moyennes : $> 30\text{mg}/\text{m}^2$ et $\leq 70\text{mg}/\text{m}^2$	Pré-hydratation : 2h 1l + ions	Post-hydratation : 4h 2l + ions	Pré-hydratation 1l NaCl 0,9% + ions	Post-hydratation 2l Bionolyte G5%® + ions	Pré-hydratation 1l + 1,5g MgSO ₄ 1,5g CaCl ₂	Post-hydratation 2l + 1,5g MgSO ₄ 2g CaCl ₂
Fortes doses : $> 70\text{mg}/\text{m}^2$	Pré-hydratation : 3h 1,5l + ions	Post-hydratation : 5h 2,5l + ions	Pré-hydratation 1l NaCl 0,9% 0,5l Bionolyte G5%® + ions	Post-hydratation 2,5l Bionolyte G5%® + ions	Pré-hydratation 1,5l + 1,5g MgSO ₄ 1,5g CaCl ₂	Post-hydratation 2,5l + 1,5g MgSO ₄ 2,5g CaCl ₂

Références bibliographiques issues du travail de thèse de Pauline Savary, pharmacien :

21. Dictionnaire Vidal. *Vidal Hoptimal* [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.vidalhoptimal.fr>> (consulté le 9 janvier 2013).
22. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. *Thériaque* [en ligne] (modifié le 15 juillet 2013). Disponible sur : <http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#> (consulté le 26 août 2012).
26. BERLAND Y., DUSSOL B. Néphropathies médicamenteuses. In : *Néphrologie pour l'interne*. Paris : Elsevier-Masson, tome 4, p. 342-343.
27. ISNARD-BAGNIS C., MOULIN B., LAUNAY-VACHER V., *et al.* Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie et Thérapeutique*, 2005, vol. 1, p. 101-114.
28. ESCUDIER B. Tolérance rénale du cisplatine. *La Revue de Médecine Interne*, 1996, vol. 17, n°6, p. 450-451.
29. BACHMEYER C., DECROIX Y., MEDIONI J., *et al.* Coma, crise convulsive et troubles de l'oculomotricité hypomagnésémiques et hypocalcémiques après chimiothérapie par sels de platine. *La Revue de Médecine Interne*, 1996, vol.17, n°6, p. 467-469.
30. LAJER H., DAUGAARD G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treatment Reviews*, 1999, vol. 25, p. 47-58.
31. LAUNAY-VACHER V., ISNARD-BAGNIS C., JANUS N., *et al.* Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bulletin du Cancer*, 2008, vol. 95, p. 96-103.
32. MILLER R., TADAGAVADI R., RAMESH G., *et al.* Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*, 2010, vol. 2, p. 2490-2518.
34. CVITKOVIC E. Cumulative toxicities from cisplatin therapy and current cytoprotective measures. *Cancer Treatment Reviews*, 1998, vol. 24, p. 265-281.
43. LAUNAY-VACHER V., REY J.-B., ISNARD-BAGNIS C., *et al.* Prevention of cisplatin nephrotoxicity : state of the art and recommendations from the european society of clinical pharmacy special interest group on cancer care. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2008, vol. 61, p. 903-909.
44. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. Monographie du cisplatine. In : *Dossier du CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique, 6^{ème} édition*, 2008, XXIV, 5-6, p. 217-220.

48. SAINT-LORANT G., MADELAINE J., GALAIS M.-P., et al. Hydratation des patients sous cisplatine : enquête de pratiques et élaboration d'un protocole. *Thérapie*, 2005, vol. 60, n°5, p. 499-505.
50. URBAN T. Administration du traitement médical en pratique (y compris facteurs de croissance). *Revue des Maladies Respiratoires*, 2008, vol. 25, p. 3S151-3S159.
51. DUBOST E., DE LAGUERENNE A., ANDRE V., et al. Proposition de protocoles de prévention pour le cisplatine, l'ifosfamide et le cyclophosphamide. *Congrès du GERPAC*, 2008 (communication orale).
52. OMÉDIT Centre. *Fiche de bon usage. Protocoles d'hydratation pour les oxazaphosphorines : cisplatine, ifosfamide, cyclophosphamide* [en ligne]. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fiche_Protocoles-hydratation_oxazaphosphorines.pdf (consulté le 20 août 2012).
53. ALI B., AL MOUNDHRI M. Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, vol. 44, p. 1173-1183.