

Toxicités rénales et cancer (adaptation posologique, chimiothérapie et thérapies ciblées)

23/03/2018

Contributeurs

- **Coordination** : Vincent Launay-Vacher (Service ICAR, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris).
- **Groupe de travail** :
 - **Néphrologie** :
 - David Ribes (CHU de Toulouse).
 - **Oncologie** :
 - Nicolas Jovenin (Institut Jean Godinot, Reims).
 - Florian Scotté (Hôpital Foch, Suresnes)
 - Audrey Eche-Gass (IUCT Oncopole, Toulouse)

Ce référentiel a pour but d'optimiser la prise en charge, médicamenteuse notamment, en milieu oncologique afin de limiter l'impact néfaste de l'insuffisance rénale sur les soins apportés aux patients atteints de cancers.

Il ne peut et ne doit se substituer à une interaction directe et fluide entre les médecins impliqués dans le traitement de ces patients et leurs confrères néphrologues. Au contraire, ce document est l'occasion pour nous d'encourager ces échanges interdisciplinaires, meilleure façon d'évaluer la sévérité de la maladie rénale et d'anticiper le risque de décompensation aiguë et ses conséquences.

La plupart des limites ou contre-indication mentionnées dans cet ouvrage sont relatives et méritent d'être discuté au cas par cas entre spécialistes des deux disciplines. Il souhaite également promouvoir certains outils informatiques particulièrement utiles de par leur mise à jour régulière, en particulier le site GPR.

Méthodologie

- Recherche dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des médicaments
- Recherche bibliographique sur la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité des médicaments chez le patient insuffisant rénal
- Recherche sur GPR (www.sitegpr.com)

Sommaire du Référentiel

- **Définition de l'insuffisance rénale chronique**
- **Evaluation de la fonction rénale chez les patients atteints de cancer**
- **Fréquence de l'insuffisance rénale chronique en Oncologie**
- **Conséquences de l'insuffisance rénale chronique**
- **Chimiothérapies & Rein**
 - Toxicité rénale des chimiothérapies et méthodes de prévention
 - Adaptation posologique des chimiothérapies
 - Source RCP (*Résumés des Caractéristiques du Produit*)
 - Source GPR (www.sitegpr.com)
- **Conduite à tenir**
- **Sources d'information**
- **Outils**
- **Bibliographie**
- **Annexes**

Définition de l'insuffisance rénale chronique

Définition de l'IRC

La maladie rénale chronique (MRC) ou insuffisance rénale chronique (IRC) est définie sur la base de l'existence depuis plus de 3 mois d'une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la formule CKD-EPI et/ou par la présence de marqueurs d'atteinte rénale.

Définition des KDOQI (USA), KDIGO (international), HAS et Agence de Biomédecine (France).



Common Toxicity Criteria for Adverse Events

NCI-CTCAE v4.03

Stage	Description	eGFR (mL/min/1.73m ²)
At Increased Risk	Risk factors for kidney disease <i>(e.g., diabetes, high blood pressure, family history, older age, ethnic group)</i>	More than 90
1	Kidney damage (protein in the urine) and Normal GFR	More than 90
2	Kidney damage and Mild decrease in GFR	60 to 89
3	Moderate decrease in GFR	30 to 59
4	Severe decrease in GFR	15 to 29
5	Kidney failure <i>(dialysis or kidney transplant needed)</i>	Less than 15

Grade 1	eDFG <90 et >60 Ou Pu supérieure à 2+; Ratio Pu/Créatinurie>0,5
Grade 2	
Grade 3	
Grade 4	
Grade 5	Décès

Définition de l'IRC

La maladie rénale chronique (MRC) de Stade 1 ou 2 est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la formule CKD-EPI normal (≥ 90) ou abaissé (compris entre 60 et 90) ET la présence de **marqueurs d'atteinte rénale organique**.

Marqueurs d'atteinte rénale :

- Anomalies morphologiques (à l'échographie ou autres examens...),
- Anomalies histologiques (une biopsie rénale)
- Anomalies biologiques :
 - protéinurie clinique¹,
 - albuminurie²,
 - hématurie,
 - leucocyturie.

¹Ratio albuminurie/créatininurie > 30 mg/mmol (> 300 mg/g) ou ratio protéinurie/créatininurie > 50 mg/mmol (> 500 mg/g) ou une protéinurie des 24 heures $> 0,5$ g.

²Un ratio albuminurie/créatininurie de 3 à 30 mg/mmol est considérée comme un marqueur de risque de maladie rénale chronique chez le diabétique de type 1 ou de type 2 et comme un marqueur indépendant de risque cardiovasculaire chez l'hypertendu.

Evaluation de la fonction rénale chez les patients atteints de cancer

Evaluation de la fonction rénale chez les patients atteints de cancer

Créatininémie seule = Insuffisant (sauf pour l'IRA)

Formule de Cockcroft-Gault = Non

Formule aMDRD = Oui ou Formule CKD-EPI = Oui

Formule MDRD

$$eDFG \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times (\text{âge})^{-0,203} \times (\text{Scr})^{-1,154}$$

x1,212 si Afro-Américain
x0,742 si sexe féminin
Scr=créatininémie (mg/dL)

*Résultat à convertir en ml/min à l'aide de la SC du patient pour
obtenir le eDFG en ml/min pour l'adaptation posologique*

Formule CKD-EPI

	Créatininémie		Équation
Afro-Américains	$\mu\text{mol/l (mg/dl)}$		
Femmes	≤ 62	$(\leq 0,7)$	$eDFG = 166 \times (\text{créat}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	> 62	$(> 0,7)$	$eDFG = 166 \times (\text{créat}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Hommes	≤ 80	$(\leq 0,9)$	$eDFG = 163 \times (\text{créat}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	> 80	$(> 0,9)$	$eDFG = 163 \times (\text{créat}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Caucasien et autres			
Femmes	≤ 62	$(\leq 0,7)$	$eDFG = 144 \times (\text{créat}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	> 62	$(> 0,7)$	$eDFG = 144 \times (\text{créat}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Hommes	≤ 80	$(\leq 0,9)$	$eDFG = 141 \times (\text{créat}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	> 80	$(> 0,9)$	$eDFG = 141 \times (\text{créat}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Evaluation de la fonction rénale chez les patients atteints de cancer

Cas particulier du patient cachectique

Indice de Masse Corporelle <18,5

Chez les patients cachectiques, aucune formule d'estimation basée sur la créatininémie ne permet une estimation fiable de la fonction rénale.

Il est conseillé, en fonction des possibilités locales :

1 : dosage de la créatininémie et de la cystatine C avec estimation du DFG par la formule CKD EPI incluant créatinine et cystatine C (accessible et faible surcoût). Au moins lors de l'évaluation initiale pour évaluer le delta entre les estimations)

2 : clairance de la créatinine mesurée : recueil urinaire des 24 heures et détermination de la clairance de la créatinine endogène

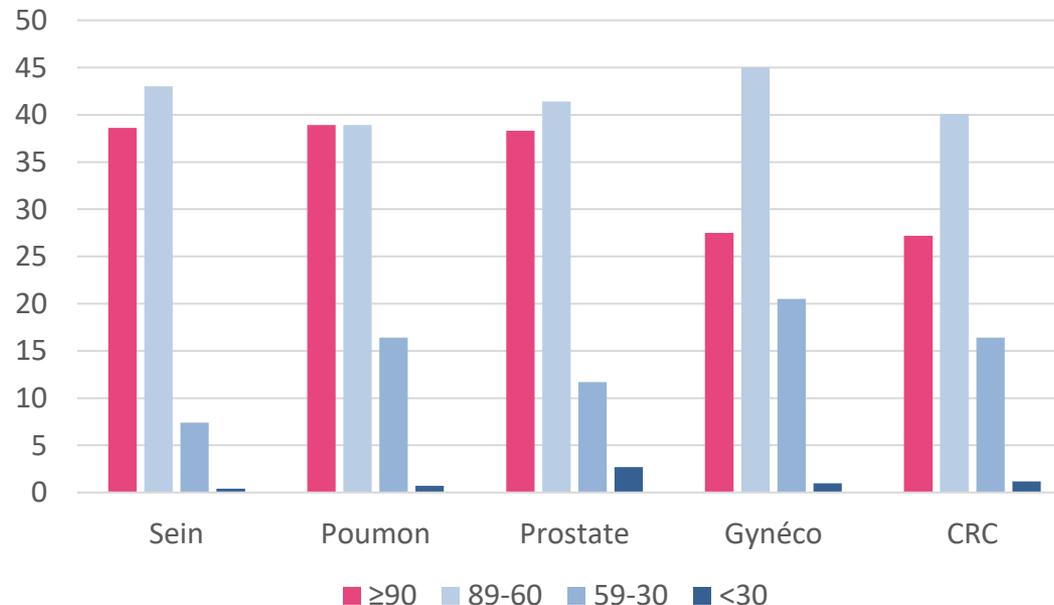
Fréquence de l'insuffisance rénale en Oncologie

Fréquence de l'IRC en Oncologie

La prévalence d'un DFG <90 varie de 50,2 à 72,0 %
en Oncologie
[1-6]

¹Launay-Vacher V et al. *Cancer* 2007; ²Launay-Vacher V et al. *Semin Nephrol* 2010; ³Janus N et al. *Br J Cancer* 2010; ⁴Canter D et al. *Urology*, 2011; ⁵Nakamura Y et al. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2011; ⁶Launay-Vacher V et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009.

En France, quel que soit le type de tumeur, une minorité de patients atteints de tumeur solide présente une fonction rénale normale



Launay-Vacher V et al. *Breast Cancer Res Treat* 2010;
Launay-Vacher V et al. *Lung* 2009;
Launay-Vacher V et al. *Clinical Genit Cancer* 2009;
Personal data IRMA-1

Conséquences de l'insuffisance rénale en Oncologie

Conséquences de l'IRC en Oncologie

L'IRC (eDFG <60) est associée à une réduction de la survie globale (HR : 1,27) [1,2]

L'IRC (eDFG <60) est associée à une augmentation de la mortalité liée au cancer [3]

Chaque diminution de 10 ml/min/1,73m² du eDFG est associée à une augmentation de 18 % de la mortalité spécifique [4]

¹Launay-Vacher V et al. Semin Nephrol 2010; ²Nakamura Y et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi.2011; ³Na SY, et al. Am J Nephrol.2011. ⁴Iff S, et al. Am J Kidney Dis 2014.

Conséquences de l'IRC en Oncologie

Si l'IRC n'a pas été diagnostiquée
OU
Si l'IRC a été diagnostiquée mais les
posologies mal ou pas adaptées

SUR-DOSAGE

Toxicité (extra-rénale/rénale)

- cures ultérieures retardées,
- modification de traitement
- arrêt de traitement
- passage en palliatif,
- aggravation de l'IR (en cas de médicaments néphrotoxiques)

Si l'IRC a été diagnostiquée
mais les posologies trop réduites

SOUS-DOSAGE

Perte d'efficacité

Adaptation de la posologie des médicaments selon la fonction rénale
(Dosage des médicaments, si nécessaire et si possible)

Chimiothérapies et Rein

Tolérance Rénale

Tolérance rénale

Les agents anticancéreux peuvent induire des insuffisances rénales par de multiples mécanismes

Mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des anticancéreux.

Mécanisme physiopathologique impliqué	Classe thérapeutique ou médicament
Insuffisance rénale fonctionnelle	Tous les anticancéreux induisant vomissements et diarrhée (cisplatine, cyclophosphamide)
Hypoperfusion rénale par atteinte hémodynamique	Interleukine 2 (par fuite capillaire)
Glomérulopathie	Adriamycine, mitomycine
Toxicité tubulaire directe	Cisplatine, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses, ifosfamide
Obstruction intratubulaire par précipitation du médicament ou de ses métabolites	Méthotrexate
Syndrome hémolytique et urémique	Mitomycine, 5-fluorouracile, gemcitabine
Anomalie du bilan de l'eau-hyponatrémie	Vincristine
Insuffisance rénale chronique par néphropathie interstitielle chronique (avec ou sans nécrose papillaire)	Nitrosourées
Néphropathie immunoallergique	Cisplatine, interféron, cytosine arabinoside

Eviter de prescrire des médicaments néphrotoxiques (dans la mesure du possible)
Attention aux médicaments OTC néphrotoxiques (AINS) et à l'automédication

Isnard-Bagnis C et al. Toxicité rénale des anticancéreux. EMC (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie, 18-066-D-10, 2006

Tolérance rénale et Prévention de la toxicité rénale du cisplatine

– Protocole d'hydratation (patient hospitalisé) :

L'hyperhydratation doit être réalisée à l'aide de sérum salé isotonique et doit être débutée au moins 12 h avant l'administration de cisplatine, poursuivie durant l'administration (diluer le cisplatine avec 1000 ml de sérum salé) et maintenue pendant les 24 heures suivant l'administration.

Avant et après l'injection du médicament, le volume du sérum salé à perfuser est généralement de 500 à 1000 ml par tranche de 2 à 4 heures à ajuster en fonction de l'état cardiaque et de la diurèse du patient.

La diurèse induite par une telle hydratation doit être au moins de 100 ml/heure. Si le patient présente une oligoanurie malgré cette hydratation, un avis néphrologique est nécessaire, l'utilisation des diurétiques est déconseillée.

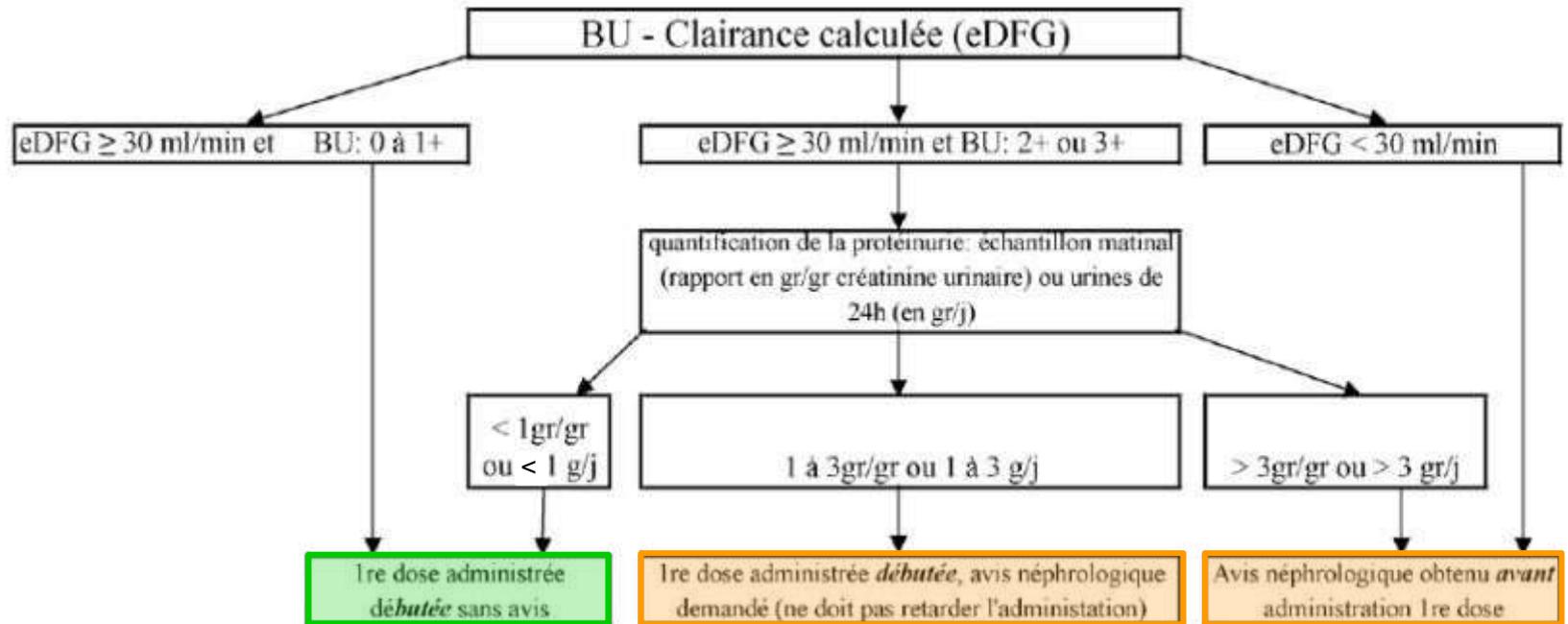
– Protocole d'hydratation (patient non-hospitalisé) :

Dans le cas où le patient est non-hospitalisé et reçoit la chimiothérapie en hôpital de jour, il est conseillé de recommander une hydratation abondante, per os, de préférence à l'aide d'une eau riche en sodium (Vichy Celestin® ou Vichy Saint-Yorre® par exemple) la veille et le lendemain de la chimiothérapie (2 à 3 litres par jour). Le jour de la chimiothérapie une hydratation par voie IV sera mise en place selon les règles citées ci-dessus.

Arany I et al. Semin Nephrol 2003. Launay-Vacher V et al. Cancer Chemother Pharmacol 2008 (Recommandations de l'European Society of Clinical Pharmacy ESCP). (13) Santoso JT et al. Cancer Chemother Pharmacol 2003. Isnard-Bagnis C et al Anticancer drugs. Clinical Nephrotoxins 2008.

Tolérance rénovasculaire des anti-VEGF

Conduite à tenir à l'initiation du traitement



Halimi JM, et al. Nephrol Ther 2008

Tolérance rénovasculaire des anti-VEGF

- Clairement un effet classe :
 - lié à l'inhibition de la voie du VEGF
 - commun à toutes les molécules antiVEGF

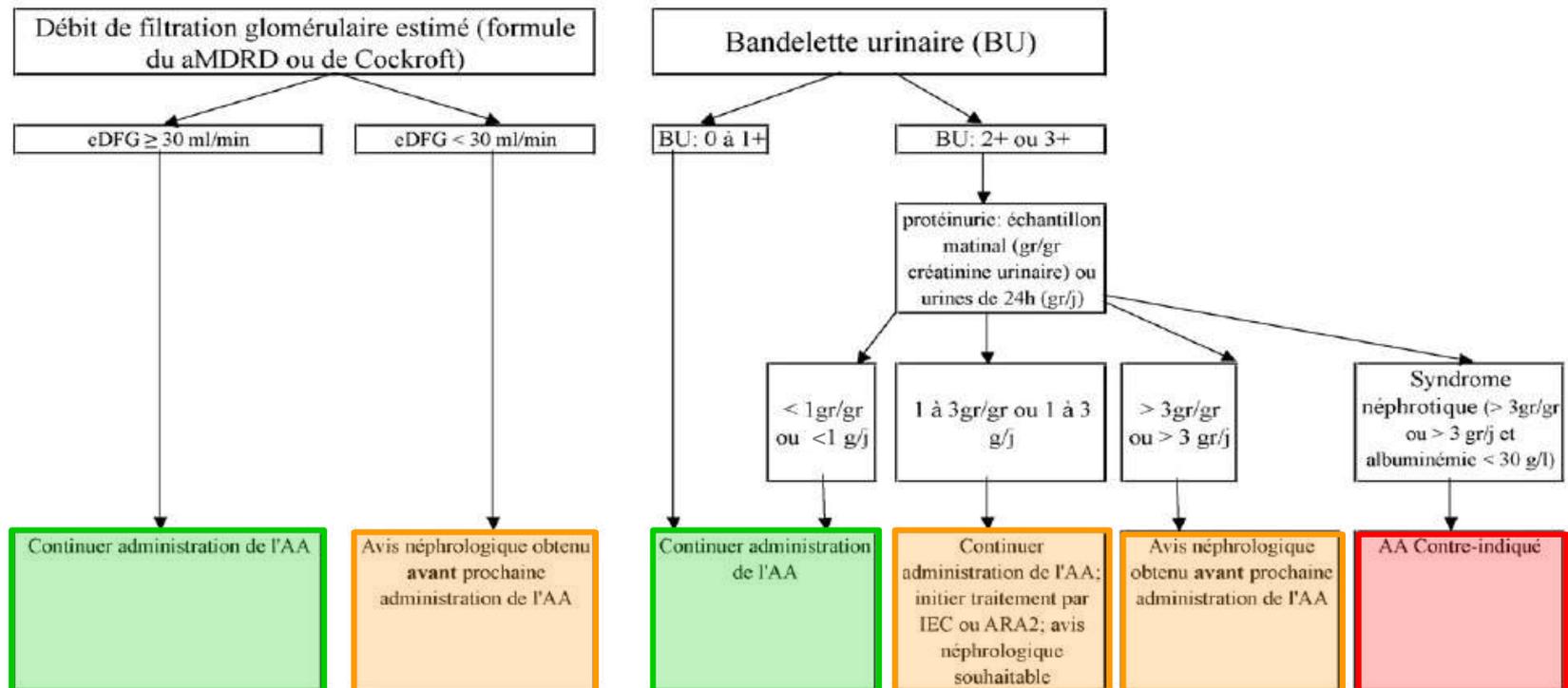
Table 1 Renal side effects of antiangiogenic therapies

Drug	Renal side effect	Prevalence/relative risk	References
Bevacizumab	Proteinuria	23–64%/1.4–2.2	[1]
	Proteinuria more than 3.5 g/day	6.5%	[9]
	Cryoglobulinemic glomerulonephritis or membranoproliferative glomerulonephritis (confirmed on renal biopsy)	Two cases	[10,11]
	Hypertension	11–36%/3.0–7.5	[1,9,12]
	Acute interstitial nephritis	One case	[13]
	Thrombotic microangiopathy	One case	[14]
	Thrombotic microangiopathy + IgA nephropathy	One case	[15]
Sunitinib	Hypertension	18%	[16]
	Hypertension	14 cases	[17]
	Thrombotic microangiopathy	One case	[14]
Sorafenib	Proteinuria	Six cases	[4]
	Hypertension	43–75%	[18,19]
	Acute interstitial nephritis	One case	[20]
Axitinib	Proteinuria	One case	[4]
	Hypertension	50–100%	[21]
	Proteinuria	23–70%	

Launay-Vacher V, Deray G. *Anticancer Drugs* 2009

Tolérance rénovasculaire des anti-VEGF

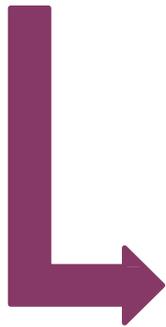
Conduite à tenir en cours de traitement



Halimi JM, et al. Nephrol Ther 2008

Chimiothérapies, Thérapie Ciblées et Rein

Adaptations posologiques



- GPR (www.sitegpr.com)
- Coordination du traitement avec le Néphrologue

• Adaptation posologique

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC	
	Vidal®	Littérature
		Les données de la littérature pouvant, par définition, évoluer, il est recommandé de consulter les informations mises à jour, via GPR , lorsque les cellules sont en surbrillance.
Altrétamine	Pas de données	Pas de données
Axitinib	<60 : Pas de données	Pas de données
Azacitidine	Pas de données	Pas de données
Bendamustine	90-10 : Pas d'adaptation posologique <10 : Rien	PolyCT : 90-30 : pas d'adaptation <30 : 60 mg/m ² à J1 et J2 MonoCT : 90-30 : pas d'adaptation <30 : Pas de données
Bévacizumab	Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Bléomycine	« Diminuer la posologie »	60-15 : 7,5 à 15 mg/m ² <15 et HD : 5 à 10 mg/m ²
Bortézomib	>20 : Pas d'adaptation posologique <20 : Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Busulfan	Pas de données, mais pas d'adaptation posologique	Pas d'adaptation posologique

• Adaptation posologique

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC	
	Vidal®	Littérature Les données de la littérature pouvant, par définition, évoluer, il est recommandé de consulter les informations mises à jour, via GPR , lorsque les cellules sont en surbrillance.
Capécitabine	60-30 : 1250 mg/m ² /j <30 : Contre indiqué	60-30 : 937,5 mg/m ² toutes les 12h <30 : Pas données suffisantes
Carboplatine	Calvert & Egorin	Calvert
Carmustine	Pas de données	Peu de données
Cétuximab	Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Chlorambucil	Pas de données	60-15 : 1,5 à 9 mg/jour en ttcontinu <15 et HD : 1 à 6 mg/jour en ttcontinu
Cisplatine	<60 : Contre-indiqué	60-15 : 25 à 50 mg/m ² tts les 3-6 semaines <15 et HD : 25 mg/m ²
Cladribine	Pas de données	50-10 : 0,1 mg/kg par jour pendant 5 jours <10 : Pas de données
Clofarabine	60-30 : - 50% <30 : Contre indiqué	Pas de données

• Adaptation posologique

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC	
	Vidal®	Littérature
		Les données de la littérature pouvant, par définition, évoluer, il est recommandé de consulter les informations mises à jour, via GPR , lorsque les cellules sont en surbrillance.
Cyclophosphamide	« Prudence » (Pas de doses précisées)	<15 et HD : 375 à 3000 mg/m ² en IV
Cytarabine	Pas de données	Faibles doses : Pas d'adaptation posologique Fortes doses : 60-30 : 1 à 2 g/m ² toutes les 12h Fortes doses : <30 : 1 g/m ² toutes les 12h
Daunorubicine	Pas d'adaptation posologique	Pas d'adaptation posologique
Dénosumab	Pas d'adaptation posologique	Pas d'adaptation posologique
Docétaxel	Aucune données chez l'IR sévère	MonoCT : 90-15 : Pas d'adaptation <15 et HD : Pas de données PolyCT : 90-15 : Pas d'adaptation <15 et HD : 65 mg/m ²
Doxorubicine	>30 : Pas d'adaptation posologique <30 : Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Epirubicine	« la dose administrée sera réduite » (Pas de dose)	Pas d'adaptation posologique
Eribuline	>40 : Pas d'adaptation posologique <40 : Réduction de posologie (pas de doses précisées)	60-30 : 1,1 mg/m ² à J1 et J8 <30 : Pas de données disponibles
Erlotinib	>30 : Pas d'adaptation posologique <30 : Pas de données	Pas d'adaptation posologique

• Adaptation posologique

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC	
	Vidal®	Littérature
Etoposide	<60 : « Réduire les doses » (Pas de dose précisée)	60-15 : 37,5-112,5 mg/m ² /j pdt 1-3 jours <15 et HD : 25-75 mg/m ² /j pdt 1-3 jours
Everolimus	Pas d'adaptation posologique	Pas d'adaptation posologique
Fludarabine	70-30 : - 50 % < 30 : Contre indiqué	Per Os : Pas de données IV : 60-30 : 20 mg/m ² /jour IV : <30 : 15 mg/m ² /jour
Fluorouracile	Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Gemcitabine	Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Hydrocarbamide	« Une diminution de la posologie devra être envisagée »	LMC (Posologie d'entretien) : 60-15 : 7,5 à 15 mg/kg/jour <15 et HD : 3 à 6 mg/kg/jour
Ibandronate	80-50 : Pas d'adaptation posologique 50-30 : 4 mg/h* toutes les 3-4 semaines <30 : 2 mg/h* toutes les 3-4 semaines *Volume de perfusion= 500 ml	Hypercalcémie maligne : 60-30 : 2 à 4 mg 30-15 : 0,6 à 1,3 mg <15 et HD : 0,6 à 1,3 mg Autres indications en oncologie : 60-30 : 6 mg toutes les 3-4 semaines 30-15 : 2 mg toutes les 3-4 semaines <15 et HD : 2 mg toutes les 3-4 semaines

• Adaptation posologique

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC	
	Vidal®	Littérature
		Les données de la littérature pouvant, par définition, évoluer, il est recommandé de consulter les informations mises à jour, via GPR , lorsque les cellules sont en surbrillance.
Idarubicine	<60 : « Adaptation posologique nécessaire » (Pas de dose)	60-15 : 9 mg/m ² /j (J1,J3) ou 6 mg/m ² /j(J1,J5) <15 et HD : 6 mg/m ² /j (J1,J3) ou 4 mg/m ² /j(J1,J5)
Ifosfamide	« Réduction posologique », « prudence » (Pas de doses proposées) <30 : Contre-indiqué	<15 et HD : 3,75 à 6 g/m ² /jour en ttcontinu
Irinotécan	Pas recommandé en cas d'IR	Pas de données
Lapatinib	>60 : Pas d'adaptation de dose <60 : Pas de données	Pas de données
Lénalidomide	30-50 : -60 % 15-30 : -70 % <15 et HD : -80 %	30-60 : 10 mg/jour 15-30 : 15 mg/48h <15 et HD : 15 mg/48h
Melphalan	« Diminuer la dose initiale » (Pas de doses précisées)	60-15 : 0,15 mg/kg/j pendant 5 j <15 et HD : 0,1 mg/kg/j pendant 5 j
Méthotrexate	Pas de données <30 : Contre indiqué	60-30 : 25-40 mg/m ² (tumeurs solides) 30-15 : 15-25 mg/m ² (tumeurs solides) <15 : Contre indiqué
Mitomycine	Pas de données	<15 et HD : 7,5 à 11,25 mg/m ² tt les 4 à 8 sem (IV) <15 et HD : pas d'adaptation (V. endovésicales)
Mitoxantrone	N'apparaît pas nécessaire de réduire la posologie chez l'IR	Pas d'adaptation posologique

• Adaptation posologique

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC	
	Vidal®	Littérature
		Les données de la littérature pouvant, par définition, évoluer, il est recommandé de consulter les informations mises à jour, via GPR , lorsque les cellules sont en surbrillance.
Oxaliplatine	IR léger-moderé : Pas d'adaptation IR sévère : CI	90-15 : Pas d'adaptation <15 et HD : Contre-indiqué
Paclitaxel	Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Pamidronate	60-30 : Pas d'adaptation <30 : Ne pas administrer	60-30 : -Hypercalcémie maligne : 15 à 90 mg/cure -Autre indications en Oncologie : 60-90 mg toutes les 3 à 4 semaines <30 : - Hypercalcémie maligne : 15 à 60 mg/cure -Autre indications en Oncologie : 60 mg toutes les 3 à 4 semaines
Panitumumab	Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Pémétréxed	60-45 : Pas d'adaptation <45 : Contre indiqué	60-45 : Pas d'adaptation <45 : Contre indiqué
Procarbazine	IR Sévère : Contre indiqué	Pas de données
Rituximab	Pas de données	Pas d'adaptation posologique

• Adaptation posologique

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC	
	Vidal®	Littérature
		Les données de la littérature pouvant, par définition, évoluer, il est recommandé de consulter les informations mises à jour, via GPR , lorsque les cellules sont en surbrillance.
Sorafénib	60-30 : Pas d'adaptation de dose <30 : Pas de données	Pas de données
Streptozocine	IR : Contre indication	Pas de données
Sunitinib	Pas d'adaptation posologique de la dose initiale	Adaptation posologique en théorie
Tégafur	Pas de données	Pas d'adaptation posologique
Témozolomide	« Pas de données », réduction de dose « peu probable »	Pas de données
Temsirolimus	Pas d'adaptation posologique	Pas d'adaptation posologique
Thalidomide	Pas de données	<60 : 100 mg/j
Tioguanine	Diminuer la posologie	Pas d'adaptation posologique
Topotécan	<60 : Pas recommandé	60-15 : 0,38 à 0,75 mg/m ² /j <15 et HD : 0,19 à 0,38 mg/m ² /j
Trastuzumab	Données limitées mais pas d'adaptation posologique	Pas d'adaptation posologique

• Adaptation posologique

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC	
	Vidal®	Littérature
		Les données de la littérature pouvant, par définition, évoluer, il est recommandé de consulter les informations mises à jour, via GPR , lorsque les cellules sont en surbrillance.
Vandétanib	60-30 : Adaptation (200 mg?) <30 : Pas recommandé	60-30 : 200 mg/jour <30 : Pas recommandé
Vinblastine	Aucune données	Pas d'adaptation posologique
Vincristine	Aucune données	Pas d'adaptation posologique
Vinorelbine	Pas d'adaptation posologique	<15 et HD : 20 mg/m ² (IV)
Zolédronate	Hypercalcémie maligne et créatininémie <400 µmol/l : Pas d'adaptation Autre indication en Oncologie : 60-50 : 3,5 mg toutes les 3-4 semaines 50-40 : 3,3 mg toutes les 3-4 semaines 40-30 : 3,0 mg toutes les 3-4 semaines <30 : Pas recommandé	Hypercalcémie maligne : 60-50 : 3,5 mg 50-40 : 3,3 mg 40-30 : 3,0 mg <30 : Pas recommandé Autre indication en Oncologie : 60-50 : 3,5 mg toutes les 3-4 semaines 50-40 : 3,3 mg toutes les 3-4 semaines 40-30 : 3,0 mg toutes les 3-4 semaines <30 : Pas recommandé

Conduite à tenir en cancérologie

Conduite à tenir

Calculer le eDFG avec la formule MDRD ou CKD-EPI :
 - Au diagnostic
 - Avant chaque cure

eDFG <90

NON

Fonction rénale normale
 Prise en charge usuelle

OUI

eDFG <60

eDFG ≥ 60

Une adaptation posologique peut être nécessaire

Patient à risque de toxicité rénale

Pas d'adaptation posologique

Déterminer la juste dose :
 - RCP
 - Recommandations/Guidelines

- Mesures de prévention
 - Surveiller DFG et Créatininémie

EXCEPTION : Carboplatine
 Dose ajustée au DFG par la formule de Calvert



Sources d'Information



www.sitegpr.com

GPR

www.sitegpr.com

Site internet regroupant l'ensemble des recommandations d'adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal

- Accès réservé au professionnels de santé
- Inscription gratuite
- Accès gratuit pour les professionnels de santé exerçant en France

[Voir les annexes pour plus d'informations](#)

The screenshot displays the GPR website interface. At the top, there is a navigation bar with the GPR logo and menu items: ACTUEL, REN, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, GROSSESSE ET ALLAITEMENT, and QUI SOMMES NOUS?. Below this is a main banner area with the title 'LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT' and a 'INSCRIPTION GRATUITE' button. The banner contains several articles, including one dated 13 février 2018 about 'LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT' and another dated 7 janvier 2018 titled 'MERCI POUR VOTRE CONFIANCE !'. Below the banner is a section titled 'LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT' with three main filters: 'REN', 'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES', and 'GROSSESSE ET ALLAITEMENT'. Each filter has a search box and a 'En savoir plus' link. At the bottom, there are logos for SFFIOT, SFH, and COO, along with a 'NOUS CONTACTER' button.

Bibliographie

- Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol.*2003; 23(5): 460-4
- Beuzebec P, Le Tourneau C, Gligorov J, Janus N, Spano JP, Ray-Coquard I, Deray G, Launay-Vacher V. [Renal insufficiency and breast cancer]. *Bull Cancer* 2012; 99(3): 309-15.
- Faluyi OO, Masinghe SP, Hayward RL, Clive S. Accuracy of GFR estimation by the Cockcroft and Gault, MDRD, and Wright equations in Oncology patients with renal impairment. *Med Oncol* 2012; 29(2): 755-60.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296-305
- Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, Lecomte T, Levy B, Mourad JJ, Nochy D, Oudard S, Rieu P, Sahali D. [Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy]. *Nephrol Ther* 2008; 4(7): 602-15.
- Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, Wynendaele W, Canon JL, Lybaert W, Nortier J, Deray G, Wildiers H. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 2010; 103(12): 1815-21.
- Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M; International Society of Geriatric Oncology. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1314-21.
- Launay-Vacher V, Deray G. Hypertension and proteinuria: a class-effect of antiangiogenic therapies. *Anticancer Drugs* 2009; 20(1): 81-2.
- Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzebec P, Deray G; Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007; 110(6):1376-84.
- Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N, Gligorov J, Ray-Coquard I, Oudard S, Pourrat X, Morere JF, Beuzebec P, Deray G; Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study Group. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70(2): 124-33.
- Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol.* 2010; 30(6): 548-56.
- Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M. [Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance for 1-year mortality].
- Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2011;53(1):38-45
- Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RL, Schafer I, Hannigan EV. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52(1): 13-8.
- Thariat J, Janus N, Barrière J, Launay-Vacher V. [Renal tolerance of targeted therapies]. *Bull Cancer.* 2012 Mar 1;99(3):317-22.
- Zimmer-Rapuch S, Lheureux S, Brocard F, Janus N, Launay-Vacher V, Ray-Coquard I. [Anticancer drugs management in renal insufficiency patients].
- *Bull Cancer* 2012; 99(3): 323-31.

Glossaire

- **AINS** = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- **aMDRD** = Abbreviated Modification of Diet in Renal Disease
- **Clcr** = Clairance de la créatinine
- **CT** = Chimiothérapie
- **DFG** = Débit de Filtration Glomérulaire
- **HD** = Hémodialysé
- **HR** = Hazard ratio
- **ICAR** = Information Conseil Adaptation Rénale
- **IRA** = Insuffisance Rénale Aigue
- **IRC** = Insuffisance Rénale Chronique
- **KDOQI** = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
- **KDIGO** = Kidney Disease: Improving Global Outcomes
- **MRC** = Maladie Rénale Chronique
- **OTC** = *Over the counter* (Médicament en libre accès)
- **RCP** = Résumé des Caractéristiques du Produit

Annexes

Annexe : Evaluation de la fonction rénale chez les patients atteints de cancer

De nombreuses études démontrent la supériorité (plus précise) de la formule aMDRD sur la formule de Cockcroft-Gault, dans toutes les disciplines, y compris en oncologie.

- Parmi les études les plus récentes en oncologie : *Faluyi et al.*
- Attention aux unités : MDRD donne un résultat en ml/min/1,73m², les autres formules en ml/min.

Table 5 Comparison of fractional differences from isotopic GFR of estimates by various equations

Patients	Fractional difference (%)			
	C&G	MDRD (absolute)	MDRD (per 1.73 m ²)	Wright
Total (n = 62)	20.5 (14.3–26.8)	18.7 (13.0–24.4)	23.3 (16.1–30.6)	26.2 (18.8–33.6)
Monodentate platinum (n = 29)	20.1 (14.4–25.8)	16.8 (11.4–22.3)	21.1 (12.7–28.7)	25.3 (17.6–32.9)
No monodentate platinum (n = 33)	20.9 (9.9–31.9)	20.3 (10.5–30.2)	25.7 (13.6–37.7)	27.0 (14.4–39.6)

Fractional differences are presented as means with 95% confidence intervals of the mean in parenthesis

Faluyi OO et al. Med Oncol 2011

Faluyi et al ont rapporté que aMDRD était plus précise que Cockcroft et Gault avec des différences observées moins importantes entre le DFG estimé avec une méthode isotopique et aMDRD (encadré vert) que entre le DFG isotopique et Cockcroft-Gault

Annexe : Prévalence de l'insuffisance rénale en cancérologie

- France : études IRMA-1 et IRMA-2^{1,2} :
 - 4684 et 4945 patients (tumeurs solides uniquement)
 - DFG <90 : **52,9 %** et **50,2 %**
 - DFG <60 : **12,0 %** et **11,8 %**
- Belgique : étude B-IRMA³ :
 - 1218 patients (tumeurs solides uniquement)
 - DFG <90 : **64,0 %**
 - DFG <60 : **16,1 %**
- Etats-Unis⁴ :
 - 1114 patients (cancer du rein)
 - DFG <90 : **72,0 %**
 - DFG <60 : **22,0 %**
- Japon⁵ :
 - 231 patients (tumeurs solides)
 - DFG <60 : **25,0 %**
- Autriche⁶ :
 - 1100 patients (tumeurs solides uniquement)
 - DFG <60 : **14,7 %** (MDRD) et **16,1 %** (CKD-EPI)
- Chez les sujets âgés atteints de cancer⁷ :
 - Sous-groupe étude IRMA-1¹ : 1553 patients âgés de plus de 65 ans
 - 65,2 % ont un DFG anormal : <90
 - 19,5 % ont une IRC : <60

¹Launay-Vacher V et al. *Cancer* 2007;

²Launay-Vacher V et al. *Semin Nephrol* 2010;

³Janus N et al. *Br J Cancer* 2010;

⁴Canter D et al. *Urology*. 2011;

⁵Nakamura Y et al. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;

⁶Königsbrügge O et al. *Thromb Res* 2014;

⁷Launay-Vacher V et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008.

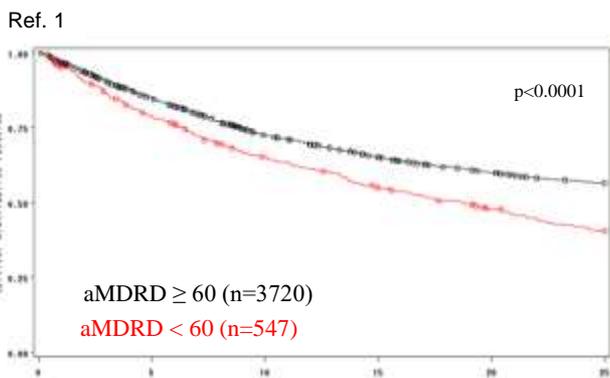
Annexe : L'IRC est un facteur de risque indépendant de mortalité en oncologie

Fonction Rénale

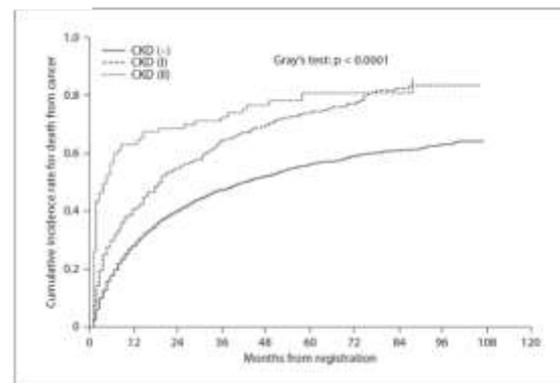
Réduction Survie Globale

Augmentation Mortalité Spécifique

<60



Ref. 2



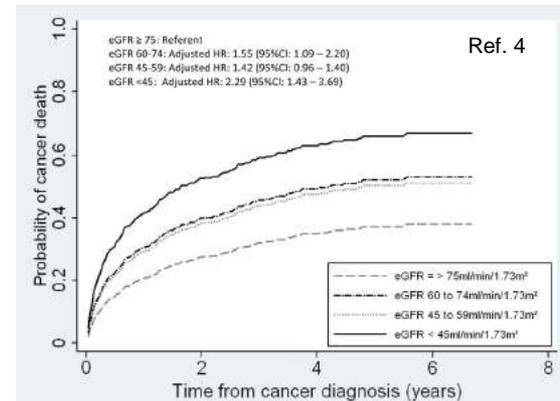
<70-75

Ref. 3

Insuffisance rénale et HR mortalité

AMMDRD a. Test	HR	p	AMMDRD b. Test	HR	p
DFG ≥ 90 vs DFG ≥ 90	HR=1.03 [0.93-1.13]	$p=0.05$	DFG ≥ 90 vs DFG ≥ 90	HR=1.03 [0.93-1.14]	$p=0.05$
DFG ≥ 90 vs DFG ≥ 90	HR=1.04 [0.94-1.16]	$p=0.05$	DFG ≥ 90 vs DFG ≥ 90	HR=1.04 [0.94-1.16]	$p=0.05$
DFG < 70 vs DFG ≥ 90	HR=1.16 [1.03-1.31]	$p=0.02$	DFG < 70 vs DFG ≥ 70	HR=1.16 [1.06-1.31]	$p=0.03$
DFG ≥ 60 vs DFG ≥ 90	HR=1.23 [1.07-1.42]	$p=0.04$	DFG ≥ 60 vs DFG ≥ 60	HR=1.16 [1.03-1.27]	$p=0.001$
DFG < 50 vs DFG ≥ 90	HR=1.27 [1.06-1.53]	$p=0.005$	DFG < 50 vs DFG ≥ 50	HR=1.27 [1.05-1.49]	$p=0.001$
DFG ≥ 40 vs DFG ≥ 90	HR=1.50 [1.23-1.83]	$p<0.0001$	DFG ≥ 40 vs DFG ≥ 40	HR=1.50 [1.25-1.81]	$p<0.0001$
DFG ≥ 30 vs DFG ≥ 90	HR=1.53 [1.23-1.92]	$p=0.0002$	DFG ≥ 30 vs DFG ≥ 30	HR=1.53 [1.24-1.86]	$p=0.0001$

Ref. 4



Annexe : La non-adaptation des doses chez l'IR atteint de cancer est associée à une réduction de la survie

– Étude prospective observationnelle monocentrique :

- 143 patients cancer colorectal métastatique
- Tous ont une créatininémie normale
- Tous sont traités par :
 - Capécitabine 1000 mg/m², 2 fois/jour, D1-D14, Q3W
 - Oxaliplatine 130 mg/m², D1, Q3W
- Fonction rénale estimée à l'issue du suivi :
 - 28 % ont une fonction rénale normale (>90)
 - 35 % ont une IRC (<60)
- Les patients IRC traités à dose usuelle :
 - Ont plus de toxicités dose-dépendantes
 - Ont plus d'interruptions de traitement (52 % vs. 26 %)
 - Ont une survie sans progression réduite

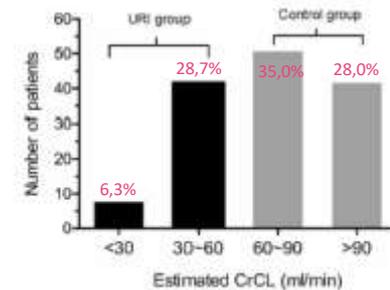


Fig. 1 Renal insufficiency distribution in mCRC patients with normal SCr (<1.4 mg/dl). Black: unidentifed renal insufficiency (URi) group, Gray: control group

Toxicities	CrCL <60 ml/min (n=49)	CrCL >60 ml/min (n=94)	Univariate OR (95% CI, P-value)	Adjusted OR (95% CI, P-value)
Cytopenia, % (95% CI)				
Grade 3 to 4	76.9 (57-96)	41.2 (31-51)	3.31 (2.07-5.31, <0.001)	3.01 (1.79-5.11, <0.001)
Diarrhea, % (95% CI)	20 (11-31)	19 (11-28)	1.07 (0.58-1.97, 0.84)	1.02 (0.51-2.06, 0.96)
Grade 1 to 2	34 (25-43)	29 (20-37)	1.37 (1.17-1.59, <0.001)	1.34 (0.93-1.93, 0.09)
Grade 3 to 4	18 (11-27)	11 (6-17)	2.49 (1.18-5.25, 0.002)	2.01 (0.81-4.99, 0.14)
Neutropenia, % (95% CI)	22 (13-32)	17 (12-23)	1.47 (0.93-2.31, 0.11)	1.31 (0.89-1.94, 0.20)
Grade 3 to 4	8 (5-13)	5 (3-7)	1.17 (0.54-2.53, 0.71)	1.09 (0.47-2.60, 0.85)
Neutropenic, % (95% CI)	19 (12-27)	9 (6-12)	3.47 (1.87-6.46, <0.001)	3.01 (1.79-5.11, <0.001)
Grade 3 to 4	8 (5-13)	5 (3-7)	2.37 (0.91-6.19, 0.08)	2.14 (0.89-5.16, 0.10)
HT (grade 3), % (95% CI)	15 (9-21)	12 (8-16)	1.26 (0.67-2.40, 0.44)	1.08 (0.51-2.30, 0.83)
Grade 3 to 4	18 (11-27)	12 (8-16)	3.07 (1.47-6.42, <0.001)	2.39 (0.86-6.61, 0.09)
Phase III events, % (95% CI)	18 (11-27)	29 (21-38)	1.28 (0.73-2.27, 0.36)	0.91 (0.52-1.56, 0.74)
Grade 3 to 4	12 (7-18)	19 (13-27)	1.37 (0.71-2.67, 0.34)	1.13 (0.72-1.78, 0.58)

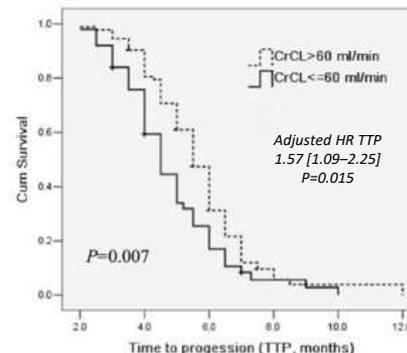


Table 3: Toxicity-associated adverse events and response rate

Characteristic	CrCL <60 ml/min (n=49)	CrCL >60 ml/min (n=94)	Univariate OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Dose interruption, % (95% CI 18-88)	52 (35-69)	26 (18-34)	3.86 (1.15-12.14)	1.72 (1.21-2.45)
Dose modification, % (95% CI 26-41)	34 (23-45)	34 (25-43)	2.11 (1.25-3.57)	1.98 (1.34-2.83)
Hospitalization, % (95% CI 9-38)	34 (23-45)	5 (3-7)	1.31 (0.85-1.78)	1.12 (0.69-1.81)

Annexe : La survie des patients IRC atteint de cancer traités à doses adaptées à la fonction rénale est la même que celle des patients normorénaux traités à doses usuelles

– Étude prospective observationnelle :

- 619 patientes cancer du sein adjuvant âge de plus de 65 ans
- Choix du protocole de traitement indépendamment de la fonction rénale :
 - CMF : 54 % IRC (<60)
 - AC : 58 % IRC (<60)
 - Capécitabine : 52 % IRC (<60)
- Dose adaptées au niveau de fonction rénale :
 - Dose usuelle si pas nécessaire de réduire la posologie
 - Dose adaptée au niveau de fonction rénale lorsque nécessaire
- Les patientes IRC traitées à dose adaptées :
 - Ont la même safety que les patientes normorénales traitées à doses usuelles
 - Ont la même survie sans récurrence que les patientes normorénales traitées à doses usuelles
 - Ont la même survie globale que les patientes normorénales traitées à doses usuelles

Endpoint	HR [95% CI]	P
Survie sans récurrence		
CMF	1,06 [0,86-1,33]	NS
AC	1,08 [0,90-1,28]	NS
Capécitabine	0,93 [0,80-1,08]	NS

CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile ; AC : Doxorubicine, Cyclophosphamide

Endpoint	HR [95% CI]	P
Survie Globale		
CMF	1,10 [0,87-1,41]	NS
AC	1,05 [0,87-1,27]	NS
Capécitabine	0,92 [0,78-1,09]	NS

CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile ; AC : Doxorubicine, Cyclophosphamide

Annexe :



(www.sitegpr.com)

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

REIN	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	GROSSESSE ET ALLAITEMENT
Estimation de la fonction rénale	Recherche par médicaments	Recherche par médicaments
Adaptations posologiques	IMED	En savoir plus
Recherche par médicaments		
Analyse d'ordonnance		
Toxicité rénale		
En savoir plus		

Parrainages

NOUS CONTACTER

Ce site respecte les principes de la charte HONcode. Vérifiez ici!



Annexe :



(www.sitegpr.com)

Estimation de la fonction rénale chez l'adulte

Âge*

 $\mu\text{mol/l}$ mg/l mg/dl **Créatininémie***

Homme Femme **Sexe***

 Poids (kg)

Afro-Américain Non Afro-Américain **Origine ethnique***

 Taille (cm)

CALCULER

* Champs obligatoires

[Consulter les références](#)

SURFACE CORPORELLE & IMC	Surface corporelle	1.66 m ²
	IMC	24.30 kg/m ²
FORMULE AMDRD	Débit de filtration glomérulaire	35.36 ml/min/1,73 m ²
	Stade de l'insuffisance rénale	Stade 3b
FORMULE AMDRD CORRIGÉE	Débit de filtration glomérulaire	34.00 ml/min
	Surface corporelle	1.66 m ²
		ADAPTATION POSOLOGIQUE
FORMULE CKD-EPI	Débit de filtration glomérulaire	35.61 ml/min/1,73 m ²
	Stade de l'insuffisance rénale	Stade 3b
FORMULE CKD-EPI CORRIGÉE	Débit de filtration glomérulaire	34.24 ml/min
	Surface corporelle	1.66 m ²
		ADAPTATION POSOLOGIQUE
FORMULE COCKCROFT & GAULT	Clairance de la créatinine	33.94 ml/min



Annexe :



(www.sitegpr.com)

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

REIN	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	GROSSESSE ET ALLAITEMENT
Estimation de la fonction rénale	Recherche par médicaments	Recherche par médicaments
Adaptations posologiques	IMED	En savoir plus
Recherche par médicaments	En savoir plus	
Analyse d'ordonnance		
Toxicité rénale		
En savoir plus		

Parrainages

Ce site respecte les principes de la charte NONcode. Vérifiez ici



Annexe :



(www.sitegpr.com)

Rein - adaptation posologique **1**

Recherche par DCI ou nom commercial

Vandetanib

Rein - adaptation posologique **2**

Recherche par DCI ou nom commercial

Vandetanib

VANDETANIB

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ
(Veuillez saisir le DFG (ml/min))
DFG (ml/min)

EN HÉMODIALYSE

EN DIALYSE PÉRITONÉALE CONTINUE AMBULATOIRE

HDWC

VANDETANIB **3**

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ
(Veuillez saisir le DFG (ml/min))
45

EN HÉMODIALYSE

EN DIALYSE PÉRITONÉALE CONTINUE AMBULATOIRE

HDWC

DCI	Vandetanib
Indication	
Voie d'administration	Per os
Posologie usuelle chez le patient normorénal	300 mg une fois par jour
Fonction rénale	45 ml/min
Posologie identifiée	300 mg une fois par jour
Commentaires	Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients dont le DFG est inférieur à 50 ml/min
Effets indésirables liés à un surdosage	Eruptions cutanées, diarrhées, hypertension, allongement du QT, torsades de pointes
Référence IRND	Cliquez pour consulter les références
Date de mise à jour	2 septembre 2016

EFFETS RÉNAUX

DEMANDE D'INFORMATIONS



Annexe :



LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

(www.sitegpr.com)

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

REIN	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	GROSSESSE ET ALLAITEMENT
Estimation de la fonction rénale	Recherche par médicaments	Recherche par médicaments
Adaptations posologiques	IMED	En savoir plus
Recherche par médicaments	En savoir plus	
Analyse d'ordonnance		
Toxicité rénale		
En savoir plus		

Parrainages







[NOUS CONTACTER](#)

 Ce site respecte les principes de la charte NONcode. Vérifiez ici

