

**UNIVERSITE PARIS XI**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE CHATENAY MALABRY**

ANNEE : 2010

DES N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISES DE PHARMACIE**  
**HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de

**DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présenté devant le Jury Interrégional

Le : 10 décembre 2010

Par : **MAI BA Cam Uyen**

**TITRE DU MEMOIRE :**

**ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DES ANTI-CANCEREUX**  
**A LA FONCTION RENALE**

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur Patrice PROGNON

Membre : Dr Vanessa BLOCH

Membre : Dr Pierre DELANAYE

Membre : Dr Isabelle MONNET

Membre : Dr Stéphanie POULLAIN

# **DEDICACE**

*Je dédie respectueusement ce Mémoire à mon oncle,*

*Monsieur Nguyen Minh Tao*

*que je remercie de m'avoir aidée à réaliser mon souhait de faire des études à Paris*

Bài luận án này con xin trân trọng dành cho Cậu

Cám ơn Cậu đã cho con thực hiện nguyện vọng du học ở Paris

# **R E M E R C I E M E N T S**

*A. Monsieur le Professeur Prognon*

*Professeur à l'Université de Paris-Sud et  
Chef de Service de Pharmacie à l'Hôpital  
Européen Georges Pompidou*

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la Présidence de ce Mémoire.*

*Je vous serai toujours reconnaissante pour votre soutien tout au long de mes études de pharmacie ; lors de ma première année, en chimie analytique où j'ai commencé à vous « casser les pieds » avec mes questions, lors de ma deuxième année pendant le projet professionnel, où vous m'avez donné envie de faire l'internat après plus d'une heure et demi de lavage de cerveau, lors de ma cinquième année pendant les révisions du concours de l'internat, où je vous ai rendu votre lavage de cerveau avec toutes mes questions d'exercices de chimie analytique et pour lesquelles vous m'avez toujours répondu quasi immédiatement et sans perdre patience, et juste avant d'occuper le poste d'interne, j'ai fait le siège de votre bureau à l'HEGP, pour comprendre le mode d'emploi de l'interne !*

*Vous avez été présent tout au long de mon cursus. Alors quoi de plus naturel que je vous « casse les pieds » une nouvelle fois pour cette ultime étape.*

*Pour tout ceci je vous remercie bien humblement et avec une profonde admiration.*

*Au Docteur Poullain*

*Pharmacien, Praticien Hospitalier*

*Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil*

*Qui a accepté de superviser, de mettre en forme, de corriger ce Mémoire, malgré son emploi du temps si chargé.*

*Je te remercie de m'avoir permis de travailler sur un sujet de Mémoire qui me tenait à cœur, pour ta confiance en mes capacités, tes encouragements dès mes premiers jours au CHIC, et surtout pour ta gentillesse malgré le fait que je sois toujours débordé et à la limite du retard.*

*J'ai apprécié la liberté que tu m'as laissée pendant les trois semestres, dans le travail de routine, les diverses publications, j'ai eu de la chance de pouvoir partager ta rigueur, ta disponibilité et ta compréhension.*

*Au Docteur Bloch*

*Pharmacien, Maître de Conférences à l'Université*

*Paris 5*

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury*

*Au Docteur Monnet*

*Pneumologue, Praticien hospitalier*

*Service de Pneumologie*

*Centre Hospitalier Intercommunal*

*de Créteil*

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter de  
faire partie de ce jury et pour son aide  
dans le déroulement de l'étude.*

*Au Docteur Delanaye*

*Néphrologue*

*Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman*

*Liège, Belgique*

*Pour ses conseils précieux dans la compréhension de l'estimation de la fonction  
rénale.*

*Dix mille mercis pour avoir accepté d'être membre de mon jury, malgré la  
distance et votre emploi du temps. Sachez que j'apprécie fortement votre  
gentillesse et l'honneur que vous m'avez fait par votre présence.*

***Au Docteur Thébault***

*Pharmacien, Chef de Service Pharmacie  
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil*

*J'ai toujours apprécié de travailler sous votre direction pendant le laps de temps trop court des trois semestres d'internat, merci pour votre gentillesse et votre aide dans le démarrage de cette étude.*

***Aux Docteurs : Faixy-Callaert, Jaskowicz, Dassy***

*Pour leurs multiples encouragements*

***A l'équipe de la pharmacie du CHU de Créteil***

*Valou, Francine, Sandrine, Claire, Caroline, Lamia, Valérie, Aristène, Françoise, Mylène, Franck, Laetitia, Sophie, et les « mecs des solutés », un grand merci à tous pour m'avoir supportée*

***Au Service Oncologie du CHU de Créteil***

*Au Docteur Michel Martin, Chef de Service, à Isabelle Ekoume, Oncologue, aux infirmières et aides soignantes :  
Léonore, Sylvie et Sylvie, Sandra, Paloa, Fatima, Nadège, Céline, Sandrine, et aux secrétaires, pour leur accueil  
et leur aide, en m'excusant pour la surcharge de travail.*

*Sans votre coopération, je ne serai pas arrivé au bout de ce mémoire, merci beaucoup.*

***Au Service Pneumologie du CHU de Créteil***

*Au Docteur Housset, Chef de Service, au Docteur Schubel, Pneumologue, aux infirmières, pour leur accueil et leur  
aide.*

***A ma mère***

*A qui je dois tout, qu'elle trouve ici le témoignage de mon amour*

***A ma grand-mère***

*Qui me surveille encore de là-haut*

***A mes beaux parents***

*Pour leur soutien moral*

***A ma petite famille***

*Patrick et Meilan, il y aurait trop de choses à dire...*

***I express my heartfelt thanks to***

***My Family***

*In Canada, Australia or Viet Nam for their endless support*



## TABLE DES MATIERES

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCTION.....  | 13 |
| A. Mémoire bibliographique.....  | 15 |
| A-I. Epidémiologie des cancers.....  | 15 |
| A-I-1. Epidémiologie.....  | 15 |
| A-I-1-1. France.....   | 15 |
| A-I-1-2. Etats-Unis.....   | 17 |
| A-I-1-3. Afrique.....  | 19 |
| A-I-2. Principaux facteurs de risques.....   | 20 |
| A-I-3. Dépistage.....  | 20 |
| A-II. La fonction rénale et l'insuffisance rénale.....   | 21 |
| A-II-1. Physiologie.....   | 21 |
| A-II-1-1. Rappels d'anatomie du rein.....  | 21 |
| A-II-1-2. Rappels de physiologie rénale.....   | 23 |
| A-II-1-2-1 A l'échelle de l'organe.....  | 23 |
| A-II-1-2-2. A l'échelle du néphron.....  | 24 |
| A-II-1-2-2-a. Filtration glomérulaire.....   | 24 |
| A-II-1-2-2-b. Réabsorption tubulaire.....  | 24 |
| A-II-1-2-2-c. Sécrétion tubulaire.....   | 25 |
| A-II-2. Concept de la clairance.....   | 25 |
| A-II-2-1. Définition de la clairance.....  | 25 |
| A-II-2-2. Clairance totale.....  | 26 |
| A-II-2-3. Clairance rénale.....  | 27 |
| A-II-3. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale.....   | 27 |
| A-II-3-1. Méthode de mesure DFG.....   | 27 |
| A-II-3-1-1. Clairance de l'inuline.....  | 28 |
| A-II-3-1-2. Clairance de substances radioactives.....  | 29 |
| A-II-3-1-3. Produits de contraste non radioactifs.....   | 30 |
| A-II-3-1-4. Clairance de la sinistrine.....  | 30 |
| A-II-3-1-5. Clairance de la cystatine C.....   | 31 |
| A-II-3-1-6. Limites de l'utilisation de ces méthodes de mesure en pratique<br>clinique courante..... | 31 |
| A-II-3-2. Méthode d'estimation du DFG.....   | 32 |

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| A-II-3-2-1. | Créatininémie.....  | 32 |
| A-II-3-2-2. | Clairance de la créatinine des urines des 24 heures.....  | 34 |
| A-II-3-2-3. | Formule de Cockcroft et Gault (CG) .....  | 34 |
| A-II-3-2-4. | La formule de «Modification of the Diet in Renal Disease »<br>(MDRD).....                                 | 37 |
| A-II-3-2-5. | Autres formules.....  | 37 |
| A-II-4.     | Autre examens d'évaluation de fonction rénale .....   | 38 |
| A-II-4-1.   | Ionogramme .....  | 38 |
| A-II-4-2.   | Protéinurie .....   | 38 |
| A-II-5.     | Epidémiologie et l'insuffisance rénale chronique (IRC).....   | 38 |
| A-II-5-1.   | Epidémiologie. ....   | 38 |
| A-II-5-2.   | Classification d'insuffisance rénale chronique. ....  | 39 |
| A-III.      | Médicaments anticancéreux et fonction rénale .....  | 41 |
| A-III-1     | Les effets de la dysfonction rénale sur la pharmacocinétique des<br>médicaments anticancéreux (MAC) ..... | 41 |
| A-III-1-1   | Absorption.....   | 42 |
| A-III-1-2.  | Distribution.....   | 42 |
| A-III-1-3.  | Métabolisme.....  | 43 |
| A-III-1-4.  | Elimination.....  | 43 |
| A-IV.       | Mémoire bibliographique des anticancéreux utilisées dans notre étude .....                                | 44 |
| A-IV-1.     | Les données prises en comptes concernant les médicaments<br>anticancéreux prescrits au CHIC .....         | 44 |
| A-IV-1-1.   | Cisplatine (CDDP).....  | 44 |
| A-IV-1-2.   | Carboplatine. ....  | 45 |
| A-IV-1-3.   | Les autres dérivés du platine.....  | 46 |
| A-IV-1-4.   | Cyclophosphamide. ....  | 46 |
| A-IV-1-5.   | Capécitabine .....  | 47 |
| A-IV-1-6.   | Docétaxel. ....   | 47 |
| A-IV-1-7.   | Doxorubicine et épirubicine. ....   | 48 |
| A-IV-1-8.   | Doxorubicine liposomale.....  | 48 |
| A-IV-1-9.   | Etoposide. ....   | 49 |
| A-IV-1-10.  | Fluoro-uracile. ....  | 49 |
| A-IV-1-11.  | Gemcitabine. ....   | 50 |
| A-IV-1-12.  | Irinotécan. ....  | 50 |

|  |           |
|--|-----------|
| A-IV-1-13. Méthotrexate.....   | 51        |
| A-IV-1-14. Mitoxantrone. ....  | 52        |
| A-IV-1-15. Paclitaxel. ....  | 52        |
| A-IV-1-16. Pemetrexed.....   | 52        |
| A-IV-1-17. Topotécan.....  | 53        |
| A-IV-1-18. Vincristine. ....   | 53        |
| A-IV-1-19. Vinorelbine.....  | 54        |
| A-IV-2. Les données des thérapies ciblées .....  | 54        |
| A-IV-2-1. Bevacizumab.....   | 54        |
| A-IV-2-2. Cetuximab.....   | 55        |
| A-IV-2-3. Panitumumab .....  | 55        |
| A-IV-2-4. Trastuzumab.....   | 55        |
| A-IV-2-5. Erlotinib. ....  | 56        |
| A-IV-3. Zolendronate.....  | 56        |
| A-V. Synthèse de l'adaptation de la posologie des médicaments anticancéreux<br>prescrits dans notre étude.....                                 | 56        |
| <b>B. Etude de l'adaptation de la posologie des anticancéreux à la fonction rénale<br/>réalisée à l'hôpital Intercommunal de Créteil .....</b> | <b>58</b> |
| <b>B-I. Préambule .....</b>  | <b>58</b> |
| <b>B-II. Patients et méthodes.....</b>   | <b>58</b> |
| B-II-1. Sélection des patients. ....   | 59        |
| B-II-2. Définition de l'hypertension artérielle (HTA). ....  | 60        |
| B-II-3. Méthodes d'estimation du DFG.....  | 60        |
| B-II-4. Les marqueurs urinaires d'atteinte rénale. ....  | 60        |
| B-II-5. Formule de calcul de la surface corporelle .....   | 61        |
| B-II-6. L'indice de masse corporelle (IMC) .....   | 61        |
| B-II-7. Le poids idéal (PI) .....  | 61        |
| B-II-8. L'anémie.....  | 62        |
| B-II-9. Poly médication .....  | 62        |
| B-II-10. Statistiques .....  | 62        |
| <b>B-III. Résultats.....</b>   | <b>62</b> |
| B-III-1. Description de la population. (tableau 5) .....   | 62        |
| B-III-2. Description de la fonction rénale. (Tableau 6).....   | 64        |
| B-III-2-1. Créatininémie normale et DFG.....   | 66        |

|                   |   |            |
|-------------------|---|------------|
| <b>B-III-2-2.</b> | <b>Prévalence de la protéinurie et anomalie du sédiment urinaire<br/>(tableau 8).....</b>                               | <b>67</b>  |
| <b>B-III-2-3.</b> | <b>Résultats du DFG estimé en fonction du sexe (tableau 9) .....</b>  | <b>67</b>  |
| <b>B-III-2-4.</b> | <b>DFG en fonction de l'indice de masse corporelle .....</b>  | <b>68</b>  |
| <b>B-III-2-5.</b> | <b>Analyse statistique des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale<br/>chez les patients atteints de cancer. ....</b> | <b>71</b>  |
| <b>B-III-2-6.</b> | <b>DFG estimé et types de cancer .....</b>  | <b>72</b>  |
| <b>B-III-3.</b>   | <b>Les anticancéreux et la fonction rénale .....</b>  | <b>73</b>  |
| <b>B-III-3-1.</b> | <b>Patients dénutris .....</b>  | <b>77</b>  |
| <b>B-III-3-2.</b> | <b>Patients en surcharge pondérale .....</b>  | <b>77</b>  |
| <b>B-III-3-3.</b> | <b>Patients obèses .....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>B-IV.</b>      | <b>Discussion.....</b>  | <b>79</b>  |
| <b>B-IV-1.</b>    | <b>Description de la fonction rénale des patients atteints de cancers.....</b>  | <b>79</b>  |
| <b>B-IV-2.</b>    | <b>Analyse des résultats en fonction du sexe et de l'IMC.....</b>   | <b>80</b>  |
| <b>B-IV-3.</b>    | <b>Analyse des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale chez les patients<br/>atteints de cancers. ....</b>            | <b>81</b>  |
| <b>B-IV-4.</b>    | <b>Les anticancéreux et la fonction rénale. ....</b>  | <b>84</b>  |
| <b>B-IV-5.</b>    | <b>Anémie et cancer. ....</b>   | <b>87</b>  |
|                   | <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>88</b>  |
|                   | <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>  | <b>90</b>  |
|                   | <b>ANNEXES.....</b>   | <b>102</b> |
| <b>An-1</b>       | <b>Abréviations utilisées .....</b>   | <b>102</b> |
| <b>An-2.</b>      | <b>Index des figures et schémas .....</b>   | <b>104</b> |
| <b>An-3.</b>      | <b>Index des tableaux.....</b>  | <b>104</b> |

## INTRODUCTION

La prise en charge des patients cancéreux est devenue celle des malades au long cours grâce aux progrès des thérapeutiques antinéoplasiques. L'augmentation de la médiane de survie en cancérologie a permis de voir augmenter le nombre de patients atteints de maladie rénale. La dysfonction rénale peut être due à l'atteinte directe de la tumeur ou de ses métastases, à la néphrotomie induite par les effets secondaires des médicaments anticancéreux et des traitements associés, à la survenue d'un syndrome paranéoplasique. L'atteinte rénale secondaire à un traitement anticancéreux n'est pas un effet secondaire fréquemment observé mais peut être grave. En effet, le rein assure la fonction d'élimination des médicaments, toute défaillance de celui-ci peut contre indiquer l'utilisation temporaire ou définitive d'une chimiothérapie. La toxicité rénale des anticancéreux est soit liée aux propriétés des produits en eux-mêmes, soit au terrain des patients qui les reçoivent. Le cancer est une pathologie liée à l'âge, l'incidence de cancer est élevée chez les personnes âgées. Or la fonction rénale chez cette population est diminuée. De plus, les patients cancéreux sont souvent dénutris et déshydratés, ce qui entraîne une modification de la fonction rénale et de la pharmacocinétique des médicaments. Par ailleurs, ils reçoivent souvent des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des anti-infectieux et des produits de contrastes qui peuvent potentialiser la toxicité des antinéoplasiques. Par conséquent, la fonction rénale des patients atteints de cancer est fréquemment altérée. Réciproquement, chez le sujet insuffisant rénal chronique, l'incidence de cancers est plus élevée que la population générale, certains auteurs ont rapportés que 6,7% des patients insuffisants rénaux chroniques étaient porteurs d'un cancer [1]. Les manifestations rénales peuvent être multiples et se manifester par une insuffisance rénale et/ou par un désordre hydroélectrolytique, isolé ou associé ou beaucoup plus rare mais grave comme par exemple un syndrome hémolytique et urémique. Ces complications doivent être limitées par la bonne évaluation de la fonction rénale avant l'instauration du traitement, une prescription de la chimiothérapie adaptée au débit de filtration glomérulaire, des mesures de la prévention de la toxicité rénale (hydratation, débit de perfusion) et une surveillance biologique (créatininémie, protéinurie).

Afin de fournir l'information de l'utilisation des anticancéreux en cas d'atteinte rénale, dans une première partie, après un bref rappel de l'épidémiologie des cancers, de la physiologie rénale et de l'insuffisance rénale, nous résumerons les spécificités des médicaments anticancéreux prescrits dans notre étude. Puis nous aborderons dans une deuxième partie l'étude prospective de l'adaptation de la posologie des anticancéreux à la fonction rénale

réalisée du 17 mai au 18 juin 2010 au sein de deux services (Oncologie Médicale et Pneumologie) du Centre hospitalier intercommunal de Créteil.

## **A. Mémoire bibliographique**

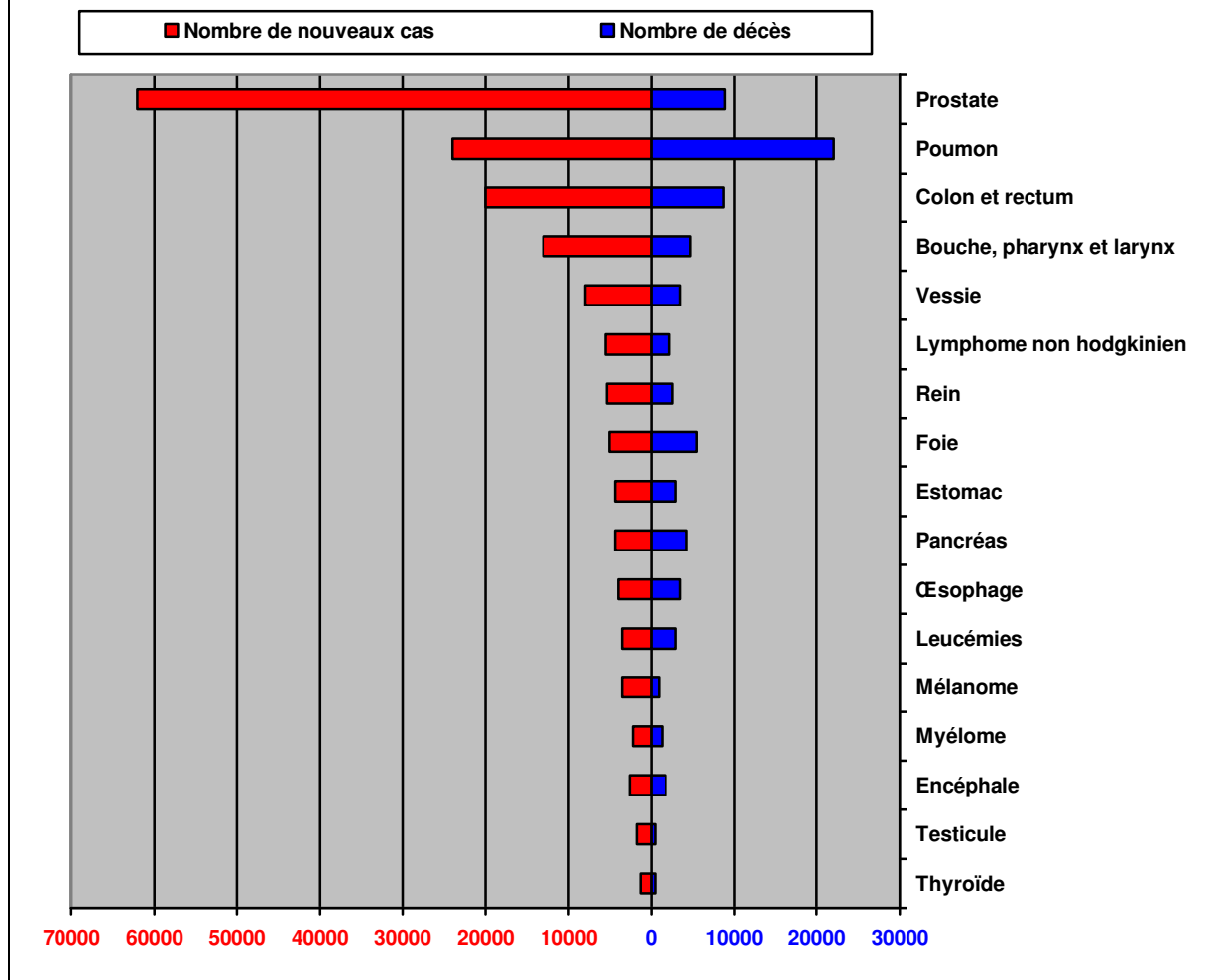
### **A-I. Epidémiologie des cancers.**

#### **A-I-1. Epidémiologie**

##### **A-I-1-1. France**

Le cancer est devenu un enjeu majeur de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement et une principale cause de mortalité. En France, pour l'année 2005, environ 320 000 nouveaux cas sont diagnostiqués et 150 000 des décès sont imputables au cancer. Les figures 1 et 2 indiquent, pour les hommes et les femmes respectivement, les cinq cancers les plus répandus. Chez les hommes, les cancers de la prostate et du poumon sont les plus communs [2][3]. Chez les femmes, le cancer du sein est le cancer le plus répandu. Les cancers causant le plus de décès en 2005 étaient : chez l'homme : poumon (22 000), prostate (9 100), colon et rectum (8 700), foie (5 500), bouche, pharynx et larynx (4 700) et chez la femme : sein (11 000), colon et rectum (7 900), poumon (5 900), pancréas (3 900), ovaire (3 300).

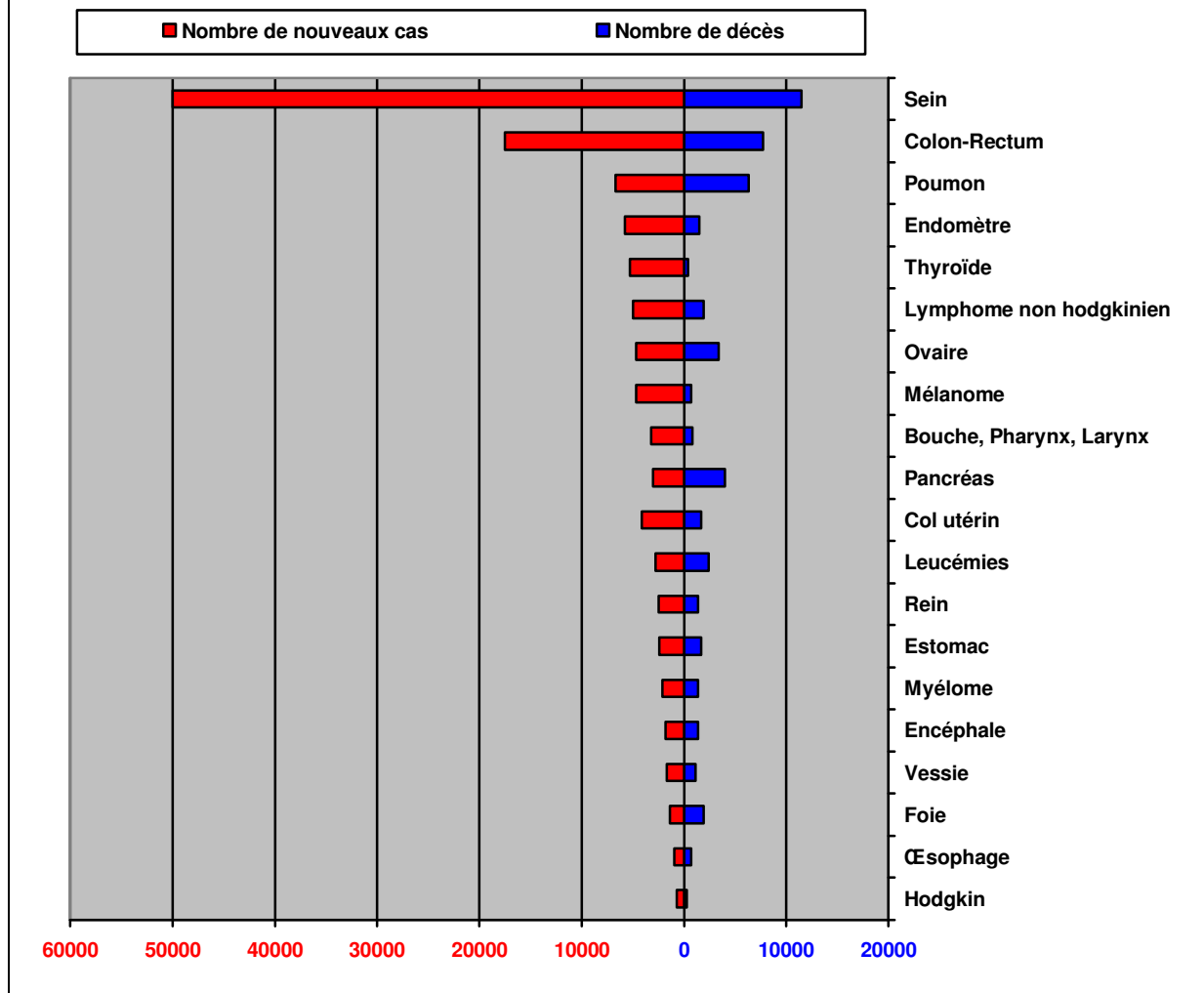
Figure 1 : Fréquence des cancers, France, Hommes [2][3]



Chez l'homme, on observe une augmentation considérable de la mortalité par cancer du poumon jusqu'à la fin des années 1980 suivie d'une diminution nette. De la même manière, la mortalité par cancers des voies aéro-digestives supérieures et de l'œsophage augmente depuis 1950 jusqu'à la fin des années 1970 puis diminue régulièrement. On constate une baisse régulière et importante de la mortalité par cancer de l'estomac et une baisse modérée de la mortalité par cancer colorectal depuis la fin des années 1980. Quant à la mortalité par cancer de la prostate, une augmentation est observée jusqu'en 1990 puis une diminution nette.



Figure 2 : Fréquence des cancers, France, Femmes [2][3]



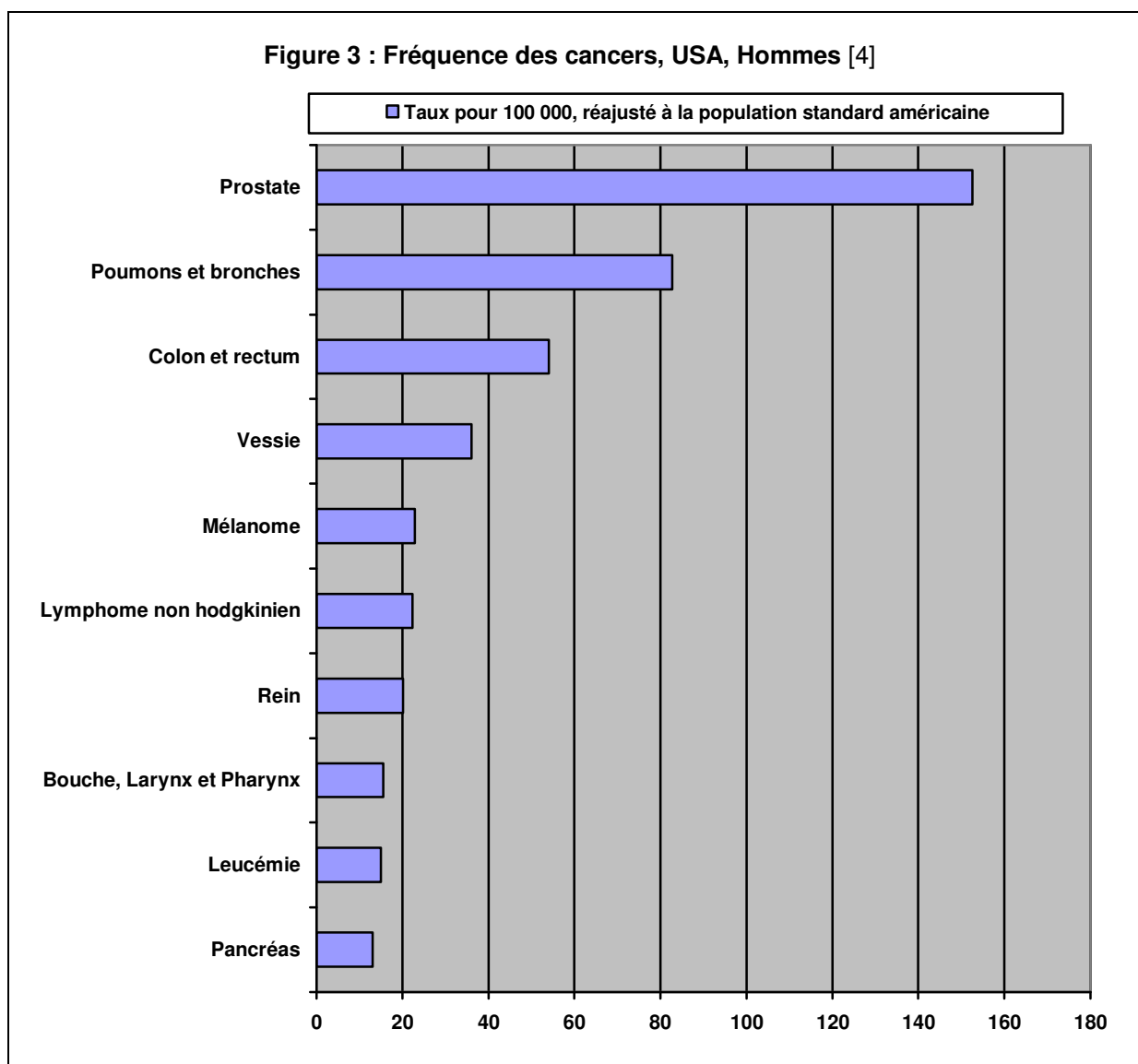
Chez la femme, l'augmentation de la mortalité par cancer est importante jusqu'à la fin des années 80 puis elle baisse nettement. Une diminution importante de la mortalité par cancer de l'estomac, de l'utérus et du colon rectum est également observée. Cependant, la mortalité par cancer du poumon augmente depuis les années 80 et continue de s'accélérer alors qu'elle est en baisse chez les hommes. On observe parallèlement une augmentation de la mortalité par cancer de l'ovaire jusqu'à la fin des années 80, probablement due à l'amélioration du diagnostic [2][3].

#### A-I-1-2. Etats-Unis

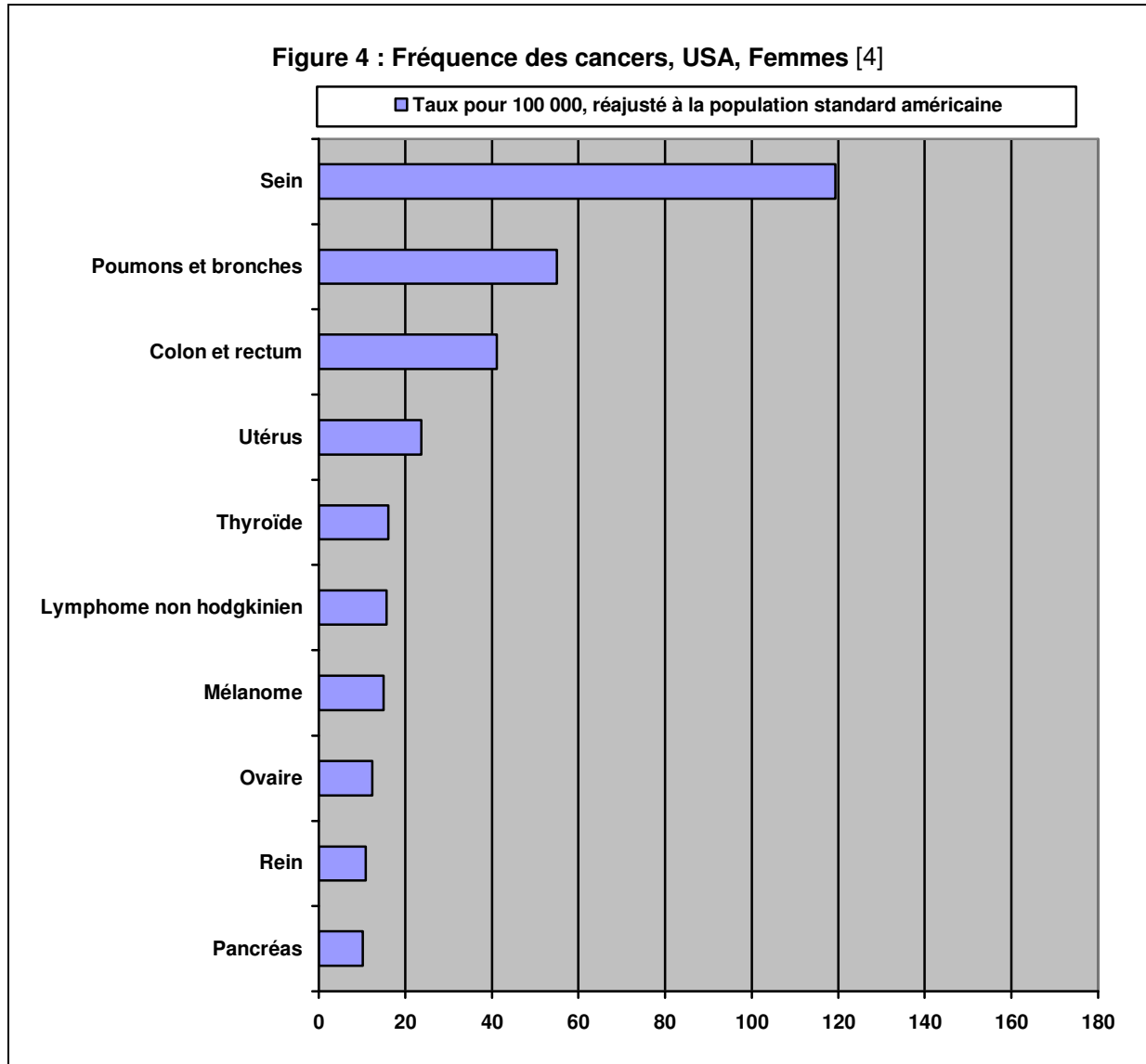
Aux Etats-Unis, on estime à 1 399 790 nouveaux cas de cancer et à 564 830 les décès causés par cette maladie en 2006 [4]. Chez l'homme, les 5 cancers les plus communs étaient :

prostate, poumon, colon-rectum, vessie et mélanome (figure3). 708 769 américains ont reçu un diagnostic de cancer et 290 064 en sont mort. Le cancer de la prostate était la forme de cancer la plus répandue chez les hommes et en particulier fréquent chez les afro-américains par rapport aux autres ethnies. 203 415 hommes ont été diagnostiqués et 28 372 en sont décédés. Dans l'ensemble, l'incidence du cancer de la prostate connaît une augmentation depuis les années 80, probablement en raison d'une intensification du dépistage précoce ou de possibles modifications des facteurs de risque.

Les taux de mortalité ont augmenté beaucoup plus lentement au cours de la même période et ont commencé à fléchir dans le milieu des années 90.



Chez la femme, les 5 cancers les plus répandus étaient : sein, poumon, colon-rectum, utérus et thyroïde (figure 4). Le cancer du sein était la forme la plus répandue chez la femme. En 2006, 191 410 femmes ont reçu un diagnostic du cancer du sein et 40 820 en sont mortes.



### A-I-1-3. Afrique

En 2002, 582 000 personnes ont été atteintes de cancer. La mortalité a été de 412 300 durant la même période. Les études épidémiologiques prévoient entre 800 000 et 1 000 000 de nouveaux cas de cancer d'ici à 2020 avec plus de 500 000 décès. Les types de cancer les plus fréquents sont : les cancers du col de l'utérus, du sein et le cancer primitif du foie [5].

### **A-I-2. Principaux facteurs de risques**

- Age : Le risque de cancer croît avec l'âge.

- Tabac : C'est la plus importante cause évitable de cancer. Le tabac représente 24% de la mortalité par cancer. Le risque dépend beaucoup plus de la durée du tabagisme que de la dose. L'augmentation des risques sera particulièrement importante chez les femmes. Bien qu'encore élevé, le taux d'incidence du cancer du poumon semble stabilisé chez les femmes alors qu'il diminue chez les hommes.

- Alcool : Il représente 7% de la mortalité par cancer. Il s'agit d'une deuxième cause de cancer évitable après le tabac. Le risque ne dépend que de la quantité d'alcool [2][3].

### **A-I-3. Dépistage**

Le dépistage du cancer a pour but de trouver des maladies à un stade précoce, avant que la personne ne présente des symptômes de cette maladie. Il permet de mettre en évidence un facteur de risque, une lésion, une maladie.

- Dépistage du cancer du sein : l'efficacité de la mammographie a été démontrée par des essais randomisés sur 500 000 femmes, une réduction de risque de décès était de 25 à 30% pour un dépistage entre 50 et 74 ans. Cependant, l'intérêt du dépistage entre 40 et 49 ans n'a pas été démontré. Le dépistage après 75 ans est probablement efficace mais les compliances sont mauvaises dans les essais [2][3].

- Dépistage du cancer du col utérin : les dysplasies et carcinomes in situ du col utérin sont des précurseurs des cancers du col. Leur détection par frottis cervical conventionnel suivi par leur traitement conduit en théorie à une réduction complète du risque de cancers. Les études ont démontré l'utilité du dépistage. Par ailleurs, le dépistage des infections par les papillomavirus qui sont associés à un risque élevé de cancer du col est en cours de validation [2][3].

- Dépistage du cancer colorectal : La recherche de sang occulte dans les selles par Hémocult<sup>®</sup>, entraînant une coloscopie et l'exérèse des polypes et les cancers colorectaux trouvés ainsi plus précocement, a été évaluée dans des essais randomisés. Ceux ci montraient

que le dépistage par Hémocult<sup>®</sup> conduit à une réduction de la mortalité par cancer colorectal d'environ 15% [2][3].

## **A-II. La fonction rénale et l'insuffisance rénale**

### **A-II-1. Physiologie**

#### **A-II-1-1. Rappels d'anatomie du rein**

Les reins, en forme de haricot, occupent la partie supérieure de la fosse lombaire. Un rein adulte pèse environ 150 g et il mesure en moyenne 12 cm de long (trois corps vertébraux de haut), 6 cm de large et 3 cm d'épaisseur. Entouré d'une capsule fibreuse, le parenchyme est formé de trois parties : le cortex, la médulla et le bassinet.

Chaque rein, contient plus d'un million de néphrons, des minuscules unités de filtration du sang où se déroulent les processus menant à la formation de l'urine. Chaque néphron est constitué d'un glomérule associé à un tubule rénal.

Le glomérule rénal est une sphère creuse composée de capsules de Bowman et d'un système de capillaires glomérulaires, le flocculus. Entre ces deux éléments, se trouve la chambre glomérulaire appelée l'espace de Bowman, dans laquelle se produit l'ultrafiltration glomérulaire. Le glomérule possède donc deux pôles : un pôle urinaire s'ouvrant sur le tube contourné proximal et un pôle vasculaire par lequel pénètre l'artériole afférente cheminant le sang. Là, elle se divise en capillaires qui fusionnent pour former l'artériole efférente, celle-ci donnant naissance à un réseau péri tubulaire.

Le tube rénal est subdivisé en plusieurs segments :

- le tubule contourné proximal
- l'anse de Henlé, composée de l'anse grêle descendante, de l'anse grêle ascendante et de la branche large ascendante
- le tubule contourné distal qui entre en contact avec l'artériole afférente de son glomérule, formant l'appareil juxta glomérulaire
- le tubule collecteur qui reçoit l'urine provenant de nombreux néphrons.

Figure 5 : Anatomie du rein, d'après [6]

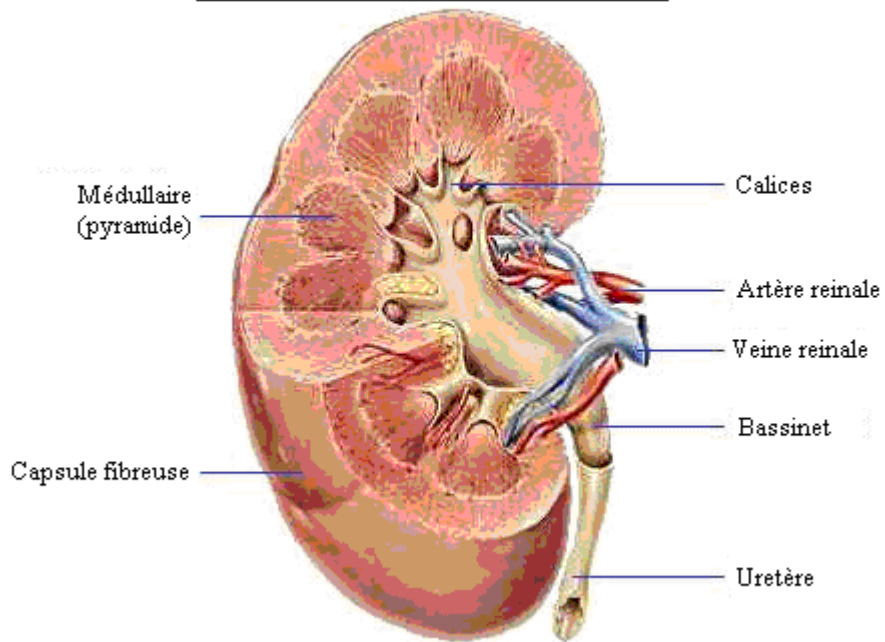
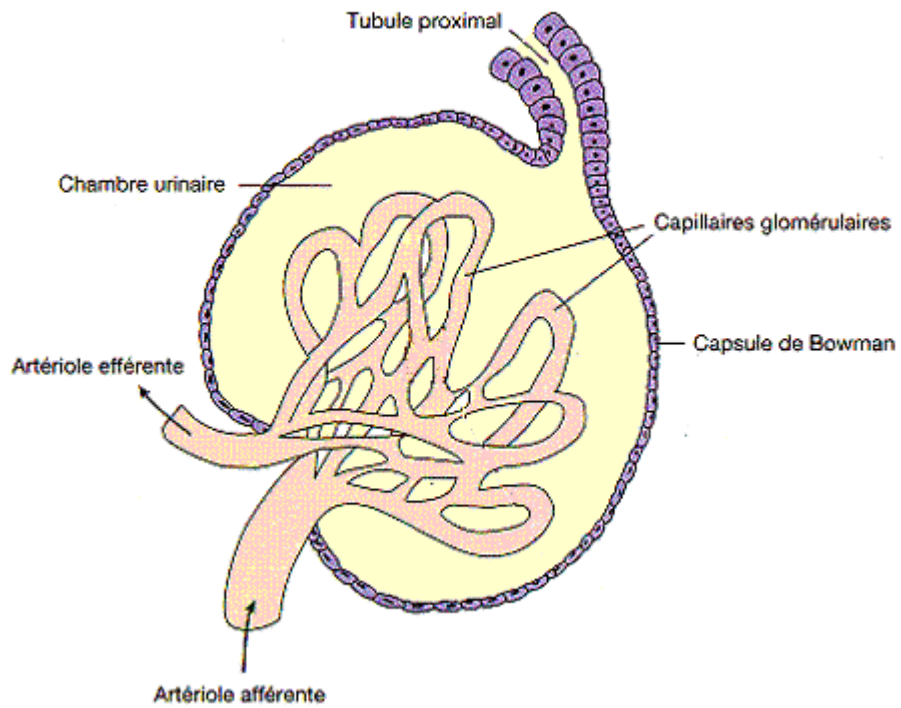
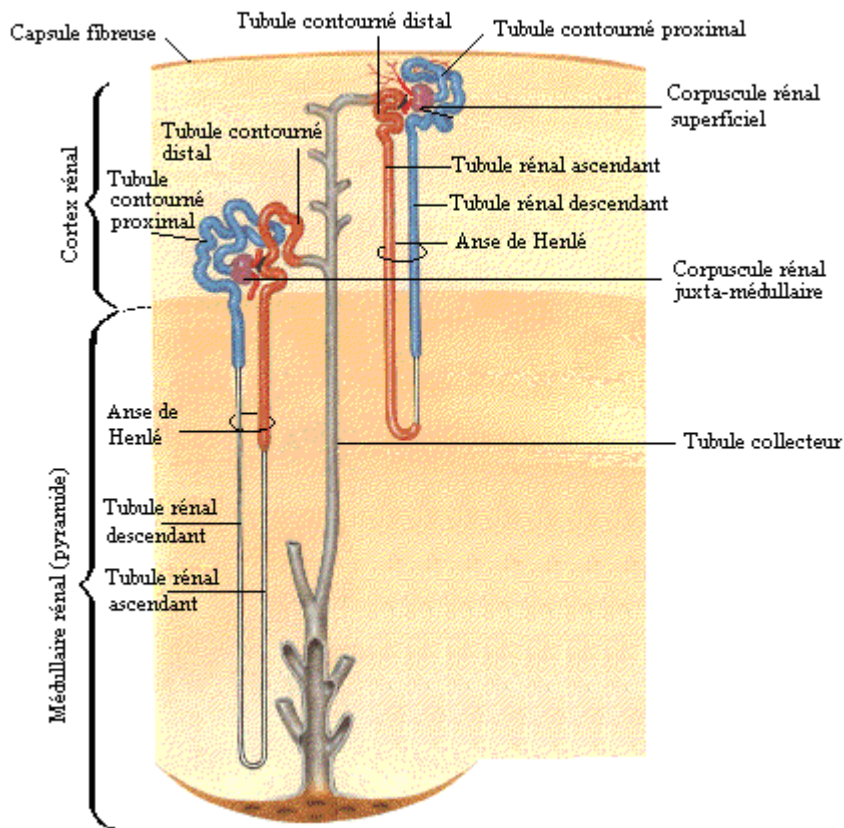


Figure 6 : Anatomie du glomérule rénal, d'après [7]



**Figure 7 : Néphron et tubule rénal collecteur, d'après [6]**



## **A-II-1-2. Rappels de physiologie rénale.**

### **A-II-1-2-1 A l'échelle de l'organe**

Le rein assure trois fonctions principales :

- l'homéostasie : maintien du volume et de la composition ionique des liquides de l'organisme.
- l'excrétion dans les urines des toxines en provenance du foie et des déchets métaboliques comme l'urée, la créatinine, l'acide urique et des ions en excès et renvoi des substances nécessaires dans le sang.
- les fonctions endocrines : régulation des volumes extracellulaires et pression artérielle par système rénine-angiotensine, prostaglandines rénales, etc. ; régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique (transfert de vitamine D en sa forme active) et synthèse de l'érythropoïétine.

## **A-II-1-2-2. A l'échelle du néphron**

La fonction rénale peut être définie par :

- la fonction glomérulaire
- la fonction tubulaire

### **A-II-1-2-2-a. Filtration glomérulaire**

La formation de l'urine commence par la filtration glomérulaire. Il s'agit d'un processus passif et non sélectif au cours duquel les liquides et les solutés traversent une membrane par la pression hydrostatique. La membrane de filtration du glomérule laisse librement le passage au plasma sanguin vers la chambre glomérulaire. Les molécules de faible poids moléculaire ( $\approx 15\ 000$  Da), comme l'eau, le glucose, les acides aminés et les déchets azotés. Par conséquent, ces substances sont habituellement aussi concentrées dans le sang glomérulaire que dans le filtrat. Les molécules de haut poids moléculaire ( $> 80\ 000$  Da) comme les protéines plasmatiques (albumine ...) n'ont aucun accès à la chambre glomérulaire.

Des variations de calibre des artérioles afférentes et efférentes du glomérule contrôlent la pression de filtration au niveau de la membrane basale glomérulaire. Celle-ci est étroitement contrôlée afin de maintenir un taux de filtration glomérulaire constant malgré les variations de pression artérielle systémique et de la pression de perfusion rénale. Lors d'une baisse de la pression de perfusion, la constriction de l'artériole efférente s'effectue grâce à la production d'angiotensine II, et donc la pression de perfusion se rétablit.

Enfin le filtrat glomérulaire ainsi formé se retrouve dans la chambre glomérulaire, qui s'abouche au tubule contourné proximal.

### **A-II-1-2-2-b. Réabsorption tubulaire**

La majeure partie du filtrat retourne ensuite dans le sang, à travers la paroi tubulaire par un processus de réabsorption. Le reste est éliminé dans l'urine.

Le glucose, les acides aminés, l'acide lactique, les vitamines et la plupart des ions sont réabsorbés au moyen d'un mécanisme de transport actif.

Dans la réabsorption tubulaire passive, la diffusion s'effectue par osmose, les substances telles que l'eau, l'urée, les anions et les solutés liposolubles diffusent du milieu où elles sont le plus concentrées vers le milieu où elles sont le moins concentrées.



### **A-II-1-2-2-c. Sécrétion tubulaire**

La sécrétion tubulaire a pour fonction :

- d'éliminer des substances qui ne se trouvent pas dans le filtrat et notamment certains médicaments comme la pénicilline et le phénobarbital
- d'éliminer les substances nuisibles qui ont été réabsorbées passivement tels que l'urée et l'acide urique
- de débarrasser l'organisme des ions  $K^+$  en excès
- de régler le pH sanguin

### **A-II-2. Concept de la clairance**

#### **A-II-2-1. Définition de la clairance**

On définit la clairance sanguine ou plasmatique d'une substance par organe, comme le volume sanguin ou plasmatique épuré de la substance par unité de temps.

Soit une substance S présente dans le plasma, ultrafiltrable, ni réabsorbée, ni sécrétée. A chaque minute par unité de temps :

V : volume des urines éliminé par unité de temps (ml/min)

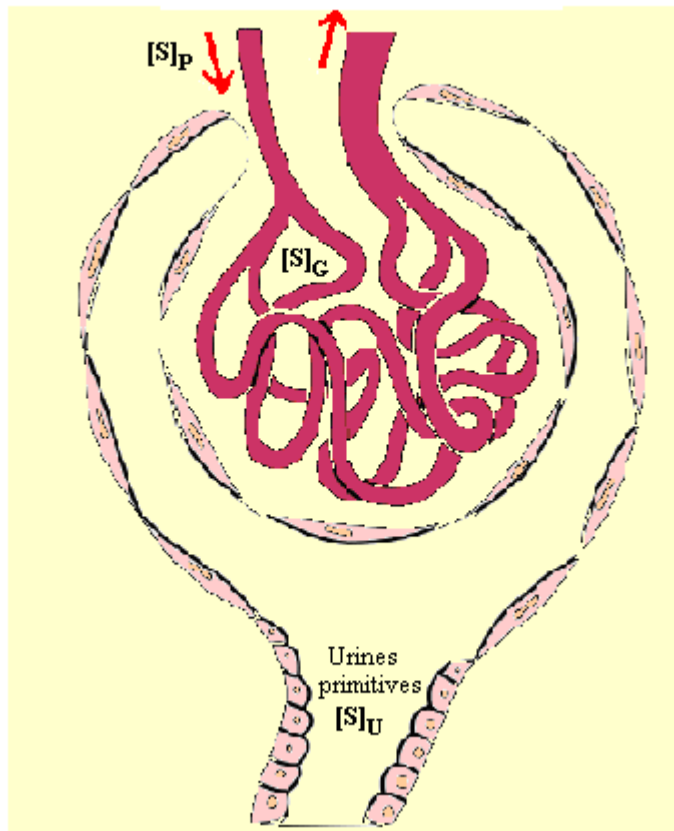
DFG : débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

[S]<sub>P</sub> : concentration de la substance dans le plasma

[S]<sub>G</sub> : concentration de la substance dans l'ultrafiltrat glomérulaire

[S]<sub>U</sub> : concentration de la substance dans les urines primitives

Schéma 1 : Filtration d'une substance S à travers le glomérule rénal, d'après [7]



Quantité excrétée / unité de tps = Quantité filtrée / Unité de tps

[urinaire] x volume urinaire/unité de tps = [plasmatique] x volume urinaire/unité de tps

$$[S]_U \times V = [S]_G \times \text{DFG}$$

Par définition,  $[S]_G = [S]_P$

Donc,  $[S]_U \times V = [S]_P \times \text{DFG}$

Soit,  $\text{DFG} = V \times ([S]_U / [S]_P) = \text{Clairance de la substance S}$

La valeur normale du DFG est de  $110 \pm 20$  ml/min pour les femmes et de  $130 \pm 20$  ml/min pour les hommes, pour une surface corporelle de  $1,73 \text{ m}^2$ .

#### A-II-2-2. Clairance totale

La valeur de la clairance totale correspond à la somme des clairances rénales et extra rénales.

La clairance extra rénale est le résultat de la clairance hépatique et de différentes clairances métaboliques (pulmonaire, intestinale ...)

### **A-II-2-3. Clairance rénale**

Elle traduit la capacité du rein à épurer la substance par voie urinaire. Il y a trois systèmes mis en jeu pour assurer l'excrétion urinaire d'une substance :

- La filtration glomérulaire : seule la fraction libre de la substance est filtrée au niveau glomérulaire. La clairance rénale d'une molécule éliminée exclusivement par filtration glomérulaire est le reflet du DFG.
- La sécrétion tubulaire : elle met en œuvre un processus de transport actif qui peut être saturé et compétitif.
- La réabsorption tubulaire : elle concourt à la diminution de la clairance rénale.

$$CL_R = CL_{FG} + CL_{ST} - CL_{RT}$$

### **A-II-3. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale**

La toxicité rénale des médicaments est souvent liée ou aggravée par un surdosage. La méthode utilisée pour déterminer la fonction rénale doit donc être la plus précise possible tout en étant rapide et facile à utiliser en pratique quotidienne. Nous détaillerons les méthodes de mesure et d'estimation du DFG.

#### **A-II-3-1. Méthode de mesure DFG**

La détermination du DFG est en général considérée comme le paramètre le plus important de qualification de la fonction rénale. L'évaluation du DFG nécessite la mesure de la clairance d'un marqueur idéal défini comme une substance qui est librement filtrée à travers le glomérule, qui n'est pas métabolisée, ni sécrétée, ni réabsorbée par les cellules tubulaires, donc elle est rapidement excrétée dans les urines par le seul processus de filtration glomérulaire. Les marqueurs utilisés sont : l'inuline, des isotopes radioactifs, des produits de contraste non radioactifs, la sinistrine, la cystatine C et la créatinine.

### A-II-3-1-1. Clairance de l'inuline

Il s'agit d'une méthode de référence de mesure du DFG. L'inuline est un polymère du fructose, dont le poids et la taille moléculaires sont respectivement de 5 000 Da et de 14 Å. Il y a deux procédures alternatives utilisées pour déterminer la clairance de l'inuline ; la mesure des clairances urinaires et la mesure des clairances plasmatiques de l'inuline.

→ La méthode classique de mesure de la clairance urinaire d'inuline consiste à injecter une dose de charge suivie par une perfusion continue [8]. La concentration plasmatique d'inuline devient constante après un temps d'équilibration d'une heure. Il suffit alors de recueillir les urines par un cathétérisme urétral et pendant des périodes minutées. A partir de la concentration plasmatique de l'inuline ( $P_{\text{inuline}}$ ), de la concentration urinaire de l'inuline ( $U_{\text{inuline}}$ ) et du volume d'urine par unité de temps ( $V$ ), la clairance de l'inuline est calculée par la formule :

$$CL_{\text{inuline}} = (U_{\text{inuline}} \times V) / P_{\text{inuline}}$$

Il s'agit d'une clairance moyenne des clairances calculées sur plusieurs périodes successives. Les valeurs normales chez l'adulte sont approximativement de 130 ml/min chez l'homme et de 120 ml/min chez la femme, pour une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup>.

→ La détermination de clairance plasmatique d'inuline fait appel à la mesure du DFG par la décroissance de la concentration plasmatique de ce composé dont l'excrétion se fait par filtration exclusivement sans réabsorption, ni sécrétion tubulaire, après injection en bolus [9].

Florin *et al.* [10] ont montré que la clairance plasmatique de l'inuline dépasse la clairance urinaire de l'inuline de 5 à 10 ml/min pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle. Or le DFG déterminé par clairance plasmatique de l'inuline surestime celui déterminé par clairance urinaire de l'inuline. Pourtant l'équipe d'Orlando *et al.* [11] ont démontré que les clairances rénales et plasmatiques étaient identiques à la fois chez les sujets sains et chez les sujets présentant œdèmes et ascites.

Son coût et les contraintes dans sa réalisation rendent cette méthode de mesure du DFG inutilisable en pratique clinique quotidienne. Néanmoins, lorsqu'une évaluation précise de la fonction rénale est nécessaire, c'est la méthode qui donne la meilleure évaluation de la

filtration glomérulaire. Enfin, elle est toujours utilisée lorsque l'on veut apprécier la valeur de nouvelles techniques.

#### **A-II-3-1-2. Clairance de substances radioactives**

L'évaluation quantitative de la fonction rénale par les méthodes de clairances classiques reste une valeur discutable. Cependant ces méthodes ont des limites dans la pratique clinique. De nombreux auteurs ont rapporté des méthodes de détermination de clairances rénales en utilisant des isotopes radioactifs tel que : l'acide éthylène diaminotétra-acétique marqué au chrome 51 ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ), l'acide diéthylènetriaminopenta-acétique marqué au technétium 99 métastable ( $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ ) et l'iothalamate marqué à l'iode 125 ( $^{125}\text{I-iothalamate}$ ).

La mesure de clairance de substance radioactive repose sur le principe suivant : après injection, la concentration plasmatique de la substance décroît en fonction de la vitesse d'excrétion, autrement dit en fonction du DFG. L'analyse de la courbe construite à partir des concentrations plasmatiques en fonction du temps permet de calculer le DFG.

Le  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  est un chélate du  $^{51}\text{Cr}$  et d'acide éthylène diamine tétra-acétique. Bröchner-Mortensen *et al.* [12] ont montré que la clairance plasmatique de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  correspond à peu de chose près au DFG déterminé par la perfusion de l'inuline. De même, Chantler *et al.* [13] ont observé qu'il y avait une différence significative de clairance rénale entre  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  et l'inuline. Cependant l'étude de Rehling *et al.* [14] ont démontré que la clairance plasmatique de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  injecté en bolus intraveineux dépasse la clairance urinaire d'environ 6 ml/min.

Le  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  est un chélate de technétium et d'acide diéthylènetriamine penta acétique. Les clairances plasmatiques de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  et de  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  ne sont pas différentes. Cependant la clairance plasmatique du  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  dépasse la clairance urinaire de ce composé de 5,7 ml/min [14]. De plus la clairance plasmatique de  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  excède la clairance urinaire de l'inuline.

Le  $^{125}\text{I-iothalamate}$  est utilisé comme marqueur de filtration glomérulaire à la fois chez les sujets sains et chez les sujets atteints d'insuffisance rénale [15]. La clairance rénale de l' $^{125}\text{I-iothalamate}$  dépasse significativement la clairance de l'inuline chez les sujets sains et chez les

sujets ayant un dysfonctionnement rénal. Pourtant, la clairance urinaire de  $^{125}\text{I}$ -iothalamate est similaire à la clairance du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA [16].

Malgré la précision et la pratique clinique de ces méthodes (pas de sondage vésicale, gain de temps, simplification des techniques de dosage), l'emploi de substances radioactives nécessite des précautions strictes de manipulations, de stockage et d'évacuation des déchets radioactifs contaminés. De plus, le risque lié à l'exposition des patients aux radioéléments n'est pas négligeable, notamment chez les enfants et chez les femmes enceintes. En effet, une dose de  $^{125}\text{I}$ -iothalamate pour un seul test de mesure du DFG est comparable à une radiographie thoracique standard [17].

### **A-II-3-1-3. Produits de contraste non radioactifs**

Cette catégorie regroupe l'Iothalamate non radioactif (structure ionique) et l'Iohexol (non ionique). Ces deux produits sont utilisés en bolus ou en perfusion intraveineuse continue.

L'analyse automatique par radiographie couplée à la fluorescence permet de calculer le DFG. Leur clairance rénale est potentiellement identique à la clairance de l'inuline [18].

Toutefois, l'innocuité rénale de ces composés reste controversée. Sterner *et al.* [19] ont observé l'absence de néphrotoxicité après l'administration de 10 ml d'iohexol en intraveineuse. Cependant Haris *et al.* [20] ont mis en évidence une néphrotoxicité potentielle de ces produits chez 122 patients ayant reçu 150 ml en IV d'Iohexol ou de méglumine iothalamate.

### **A-II-3-1-4. Clairance de la sinistrine**

La sinistrine est un polyfructosan très soluble extrait de l'algue *Urgea maritima*. Elle possède toutes les conditions nécessaires pour être un marqueur de mesure du DFG : élimination rénale par filtration glomérulaire, ni réabsorption, ni sécrétion tubulaire, absence de liaison protéique, distribution dans un petit volume du milieu extracellulaire et absence de toxicité systémique. Buclin *et al.* [21] ont évalué le DFG à partir de la sinistrine chez 6 volontaires sains. La sinistrine est administrée soit par bolus soit par bolus suivi d'une perfusion continue. Les taux de sinistrine urinaire et plasmatique sont mesurés par la chromatographie liquide de haute performance (HPLC). Le DFG est calculé par 4 méthodes :

- rapport du taux de l'excrétion urinaire sur la concentration plasmatique (UV/P)

- technique de deux points et régression linéaire logarithmique
- rapport de dose administrée sur l'aire sous la courbe ( $D / AUC$ )
- rapport du taux de perfusion sur la concentration plasmatique ( $R_{inf} / C_{pss}$ )

Ces auteurs ont observé que le calcul  $D/AUC$  est la méthode la plus précise pour déterminer le DFG chez les sujets sains.

#### **A-II-3-1-5. Clairance de la cystatine C**

La cystatine C apparaît comme une alternative intéressante pour le dépistage de l'insuffisance rénale [22] même chez le sujet atteint de cancer. Il s'agit d'une protéine non glycosylée de faible poids moléculaire (13 kDa), composée de 120 acides aminés et synthétisée par la plupart des cellules nucléées. Elle appartient à la famille des inhibiteurs de cystéine protéinases. Les taux de cystatine C dans le plasma, le liquide céphalorachidien et les urines sont respectivement de 0,8-2,5 mg/l, 4-14 mg/l et 0,03-0,3 mg/l.

Le taux de production de cystatine C est remarquablement constant et elle est librement filtrée par les glomérules rénaux, c'est pourquoi elle est utilisée comme marqueur sensible et fiable pour la mesure de DFG [23]. Plusieurs études ont montré que la sensibilité de la cystatine C est supérieure à celle de la créatinine pour le dépistage des stades pré cliniques de la maladie rénale, là où la mesure de la créatininémie et de l'estimation du DFG ne pourraient la détecter [24][25].

Le dosage sérique de la cystatine C semble plus précis que celui de la créatininémie car ses concentrations plasmatiques sont indépendantes de la masse musculaire, de la taille, de l'âge et du sexe. Ces caractéristiques en font un marqueur idéal du DFG chez les sujets âgés et chez les diabétiques de type II ayant souvent une obésité associée [26][27]. Par ailleurs, son dosage n'est pas modifié par l'existence de métastase ou le traitement par chimiothérapie [28].

#### **A-II-3-1-6. Limites de l'utilisation de ces méthodes de mesure en pratique clinique courante.**

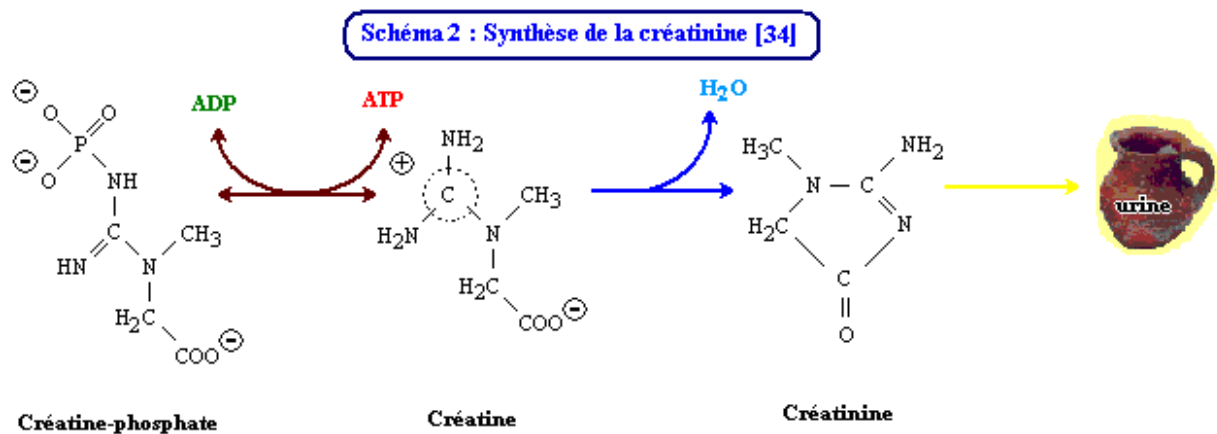
L'utilisation de ces méthodes de mesure du DFG est limitée en pratique clinique quotidienne du fait de leur coût, de leur réalisation complexe, de la nécessité d'une infrastructure spécifique notamment pour les radio-isotopes. D'où l'intérêt suscité par les méthodes de d'estimation du DFG telle que les formules de Cockcroft et Gault (CG) [29] ou une

nouvelle formule utilisé dans l'étude «Modification of the Diet in Renal Disease » (MDRD) [30].

### A-II-3-2. Méthode d'estimation du DFG

#### A-II-3-2-1. Créatininémie.

La créatininémie est couramment utilisé comme marqueur de la fonction rénale. La créatinine est le produit terminal du métabolisme de la créatine et de la phosphocréatine, deux substances trouvées presque exclusivement dans le muscle. La créatine formée dans le foie, le pancréas et le rein est essentiellement présente dans le muscle. Elle y est aussi lentement cyclisée en créatinine par une réaction non enzymatique. Après sa sortie du muscle, elle atteint le plasma et est éliminée exclusivement par le rein. La créatinine présente un poids moléculaire faible, elle est donc complètement filtrée par le glomérule rénal et n'est pas réabsorbée par les tubules. Un faible pourcentage de la créatinine excrétée provient d'une sécrétion par le tubule proximal. En effet, la sécrétion tubulaire de la créatinine est augmentée lors d'une augmentation de la créatininémie [31]. De même, la cimétidine et le triméthoprime peuvent interférer avec la sécrétion tubulaire rénale de ce composé par la compétition de transporteur organique cationique [32][33].



En pratique clinique, la détermination de la créatininémie reste le test le plus largement utilisé pour évaluer la fonction rénale. A l'état normal, la créatininémie est de 50-90  $\mu\text{mol/l}$  (6 à 10  $\text{mg/l}$ ) chez la femme et de 70 à 120  $\mu\text{mol/l}$  (8-13  $\text{mg/l}$ ) chez l'homme. En effet, le déterminant de la créatininémie est la masse musculaire. De même, l'âge, le sexe, la taille et le poids sont des facteurs influençant la masse musculaire totale. On ne peut pas assurer qu'une



créatininémie normale témoigne toujours d'une fonction rénale normale. Ainsi, une créatininémie de 130  $\mu\text{mol/l}$  peut être normale chez un homme puissamment charpenté mais aussi correspondre à une insuffisance rénale chez une femme de petite taille.

L'apparition d'une insuffisance rénale aura donc des conséquences différentes sur la concentration plasmatique de deux sujets ayant un même taux plasmatique élevé de créatinine.

L'altération sera plus profonde chez la femme que chez l'homme, d'où la nécessité absolue d'apprécier la créatininémie en fonction du poids du malade [35][36].

La viande est la source principale de créatine et de créatinine. L'altération des apports alimentaires peut perturber le pool de créatine, précurseur de créatinine. Une diminution de l'apport de viande réduit l'excrétion de créatinine de 10 à 30% [37]. Les maladies hépatiques peuvent diminuer l'excrétion de créatinine de 50% par kilogramme de poids total [38].

La créatininémie et le DFG sont liés de façon non linéaire : lorsque le DFG chute, la créatininémie s'élève. Cependant, cette réduction doit être importante pour que la créatininémie atteigne des valeurs significativement élevées. En effet, quand la créatininémie est bien élevée (350-700  $\mu\text{mol/l}$ ), la filtration glomérulaire peut être facilement estimée à partir de la créatininémie. Par contre, une créatininémie à 130  $\mu\text{mol/l}$  peut correspondre à un DFG de 120 ml/min chez un athlète et un DFG de 40 ml/min chez une femme de faible corpulence.

Une étude menée chez 171 patients atteints de diverses glomérulopathies a montré que 40% des patients avaient une créatininémie normale alors que le DFG était inférieur à 80 ml/min pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle. Le DFG était calculé par la clairance de l'inuline [39]. De même, Bostom *et al.* ont observé 227 patients âgés de 19 à 65 ans atteints de maladie rénale chronique dont 109 patients avec une créatininémie normale, soit inférieure à 1,5 mg/dl (133  $\mu\text{mol/l}$ ). Cette étude a montré que 29 des 109 patients (25%) avaient un DFG mesuré par la clairance d'iohexol inférieur à 80 ml/min pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle [40].

La créatininémie est un marqueur imparfait du DFG et un mauvais reflet de la fonction rénale à un stade précoce de l'insuffisance rénale. En effet, la production de créatinine dépend de la masse musculaire et de son élimination rénale. De plus la concentration plasmatique de créatinine est altérée par les chromogènes non créatinine lors du dosage colorimétrique de la créatinine. Devant les imperfections de la créatinine, la détermination de la clairance de la créatinine s'avère alors indispensable.

### **A-II-3-2-2. Clairance de la créatinine des urines des 24 heures.**

La clairance de la créatinine en utilisant les urines des 24 heures est aussi fiable. Cette technique nécessite le recueil des urines pendant un temps donné et une prise de sang à jeun. Le recueil des urines se fait sur 12 à 24 heures afin de minimiser les erreurs dans le calcul du débit urinaire par minute. Il est conseillé au patient de rester au repos pour éviter l'augmentation d'excrétion de créatinine et de ne pas apporter de charge hydrique importante afin d'éviter l'augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine.

$$CL_{Cr} = (U_{Cr} \times V) / P_{Cr}$$

$CL_{Cr}$  : clairance de la créatinine (ml/min)

$U_{Cr}$  : concentration urinaire de la créatinine

$P_{Cr}$  : concentration plasmatique de la créatinine

$V$  : volume d'urine par unité de temps

La clairance de la créatinine peut surestimer le DFG. En effet, Bauer *et al.* ont observé une surestimation de la clairance de la créatinine par rapport à la clairance d'inuline ( $CL_{Cr} / CL_{In} = 1,5$ ) chez 31 patients ayant le DFG inférieur à 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [41].

Pour éviter cette erreur systémique, il est possible de procéder par une collecte des urines pour évaluer la clairance sous cimétidine, qui inhibe de façon compétitive la sécrétion mais non la filtration de créatinine [42].

Enfin, la clairance diminue avec l'âge. Une étude de suivi pendant 25 ans (1958-1981) a montré une baisse de 0,75 ml/min par année de la clairance de la créatinine chez 254 personnes en bonne santé [43]. Cette stabilité résulte de la diminution de la production de créatinine consécutive à la baisse de la masse musculaire avec l'âge. La créatinine est un indicateur peu sensible d'insuffisance rénale chez la personne âgée. L'utilisation d'une formule comme celle de Cockcroft et Gault tient compte de l'influence de l'âge et du poids sur la créatinine plasmatique.

### **A-II-3-2-3. Formule de Cockcroft et Gault (CG)**

La formule de Cockcroft-Gault a été élaborée en 1975 à partir des données de 249 patients de sexe masculin (moins de 15% étaient des femmes), âgés de 18 à 92 ans dont 23%

avaient plus de 70 ans et 6,5% plus de 80 ans [29]. Ces 249 sujets étaient sélectionnés parmi une population de 505 patients (96% d'hommes et 4% de femmes) âgés de 18 à 92 ans ayant au moins deux mesures de la clairance de la créatinine. La formule établie dérive de la relation entre l'âge et l'excrétion urinaire de la créatinine par 24 heures et par kilogramme de poids mesuré. La formule obtenue, qui estime la clairance de la créatinine, et non le DFG, est comparée à trois autres formules (Jelliffe 1 et 2, Edwards et Whyte) chez 249 patients et à la mesure de la clairance de la créatinine chez 236 patients.

→ Estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault avec créatininémie exprimée en  $\mu\text{mol/l}$  :

$$CL_{Cr} = k \times [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}] / P_{Cr}$$

$k = 1,23$  pour les hommes

$k = 1,04$  pour les femmes

L'âge est exprimé en années et le poids en kg

→ Estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault avec créatininémie exprimée en  $\text{mg/l}$

$$CL_{Cr} = k \times [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}] / (P_{Cr} \times 7,2)$$

$k = 1$  pour les hommes

$k = 0,85$  pour les femmes

L'équation de Cockcroft et Gault permet d'estimer la clairance de la créatinine à partir de paramètres facilement accessibles : l'âge (en années), le poids (en kilogrammes), la créatininémie (en  $\mu\text{mol/l}$  ou en  $\text{mg/l}$ ) et le sexe. De plus, ces auteurs démontraient que la corrélation entre la clairance estimée et la clairance mesurée sur une collecte des urines de 24 heures pour un patient donné était en moyenne aussi bonne qu'entre deux clairances mesurées pour un même patient, probablement à cause des erreurs de collecte.

La formule de Cockcroft et Gault est couramment utilisée en routine clinique par sa simplicité d'utilisation. Néanmoins, la performance de la formule n'est pas fiable dans certaines situations : patients obèses, sujets dénutris, diminution de la masse musculaire, états œdémateux et grossesse. Face à ces lacunes méthodologiques, de nombreuses études ont été réalisées par la suite afin de valider cette modélisation dans différentes catégories de patients.

- Personnes âgées de 65 ans et plus

Burckhardt *et al.* [44] ont comparé la clairance de la créatinine calculée par la formule de CG à celui mesuré par la clairance d'inuline chez 30 patients hospitalisés dans un service de gériatrie et ayant un âge moyen de 74,5 ans et une créatininémie moyenne de 88,4  $\mu\text{mol/l}$ . La clairance de la créatinine prédite par CG sous-estime et manque de précision par rapport à la clairance d'inuline. Cette étude montre que la clairance estimée par la formule de CG n'est pas suffisamment précise pour l'estimation de la fonction rénale chez les personnes âgées, même si la taille relativement faible de cet échantillon limite la pertinence de cette étude.

- Obésité

Chez les sujets obèses, l'excès de masse grasseuse provoque une diminution de l'excrétion urinaire de la créatinine et est responsable de la surestimation de la fonction rénale prédite par la clairance de la créatinine selon la formule de CG.

Une étude a été menée chez 160 patients âgés de 19 à 83 ans, atteints de diabète (50 de type 1 et 110 de type 2). Pour les diabétiques de type 2 ayant un BMI (Body Mass Index) égal à 28,9  $\text{ml/min}$ , le DFG mesuré par la clairance de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  était de 58,7  $\text{ml/min}$ . La clairance de la créatinine par la formule de CG a surestimé le DFG ( $\text{CL}_{\text{Cr}} = 65,2 \text{ ml/min}$ ). Il est nécessaire d'en tenir compte lors de l'emploi de la formule de CG pour les personnes ayant une surcharge pondérale [45].

- Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatocellulaire entraîne une diminution de la synthèse de créatine, précurseur de la créatinine. MacAulay *et al.* [46] ont évalués la fonction rénale chez 57 patients atteints d'insuffisance rénale avancée et ayant un âge moyen de 50 ans. Le DFG mesuré par la clairance du  $^{99\text{m}}\text{-DTPA}$  est de 83  $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . La clairance de CG surestime la clairance du  $^{99\text{m}}\text{-DTPA}$  ( $\text{CL}_{\text{CG}} = 98 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ). Néanmoins, dans cette étude, le manque de précision et la surestimation de cette formule limitent son utilisation pour ce type de patients.

#### A-II-3-2-4. La formule de «Modification of the Diet in Renal Disease » (MDRD)

L'étude MDRD, multicentrique américaine contrôlée, réalisée par Levey *et al*, avait pour but d'évaluer les effets d'une diète protéique et d'un contrôle strict de la pression artérielle sur la progression de l'insuffisance rénale chronique [30]. Sur les 1 785 patients à l'entrée de l'étude, 1 628 ont eu un DFG mesuré par une clairance urinaire au <sup>125</sup>-I-iothalamate. En 1990, les auteurs ont utilisés les données de 1 070 patients randomisés parmi les 1 628 pour établir une formule d'estimation du DFG. La cohorte de 1 628 sujets était âgée en moyenne de 50,6 ± 12,7 ans avec un poids moyen de 79,6 ± 16,8 kg, composée de 60% d'homme, 88% d'origine caucasienne et 6% de diabétiques de type 2. La mesure du DFG était en moyenne à 39,8 ± 21,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la créatinémie à 203 ± 106 µmol/l. Plusieurs équations ont été établies en incluant comme variables l'âge, le sexe, la race, la créatinine plasmatique, l'urée plasmatique, l'albumine et l'urée urinaire. L'équation finale retenue était une équation à six variables :

$$\text{DFG} = 170 \times (\text{créatininémie (mg/dl)})^{-0,999} \times (\text{âge})^{-0,176} \times (\text{urémie (mg/dl)})^{-0,170} \times (\text{albuminémie (g/dl)})^{0,318} \times (0,762 \text{ si femme}) \times (1,180 \text{ si race noire})$$

Les différentes équations sont comparées à la formule CG et à la mesure isotopiques du DFG dans le groupe de 558 patients restant/ 1 628 patients. La formule du MDRD 1 est la plus performante, également dans le sous-groupe de patients ayants une créatininémie supérieure à 221 µmol/l.

La formule MDRD 2 (ou a MDRD) a été établie en 2000 à partir de la même population de patients [47]. Cette formule est plus simple que les précédentes puisqu'elle comprend 4 variables et ne nécessite que le dosage de la créatinémie.

$$\text{DFG} = 186 \times (\text{créatininémie (mg/dl)})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si race noire})$$

#### A-II-3-2-5. Autres formules.

Il existe d'autres formules d'estimation du DFG et de la clairance de la créatinine, prenant en compte l'âge, le poids, le sexe et la créatinine, celle de Jelliffe [48] incorpore la surface corporelle. Certaines ont été développées à partir des données d'une population de

patients spécifique. Celle de Gates [49] a été validée chez les sujets hospitalisés présentant des ascites, une paraplégie ou des amputations des membres.

#### **A-II-4. Autre examens d'évaluation de fonction rénale**

##### **A-II-4-1. Ionogramme**

La détermination des ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$  est indispensable pour apprécier l'équilibre hydroélectrolytique dont le rein est le principal garant. Le sodium est le principal cation du milieu extracellulaire. La natrémie est le reflet de l'expansion ou de la contraction de ce compartiment. Le potassium est par contre le principal cation du milieu intracellulaire. L'hyperkaliémie est le désordre électrolytique principal de l'insuffisance rénale aiguë et reflète l'impossibilité du rein à excréter le potassium.

L'ionogramme doit être interprété en fonction de l'état clinique du patient (prise de médicaments diurétiques, laxatifs, ...), apport alimentaire, poids, etc.

##### **A-II-4-2. Protéinurie**

La recherche de protéinurie est très souvent réalisée à titre de dépistage. Elle est un des signes d'une atteinte rénale. Le dépistage des protéinuries se pratique à l'aide de bandelettes. La protéinurie physiologique (inférieure à 150 mg/ml) n'est pas mise en évidence par cette technique. Lorsque le résultat est positif, on le quantifie grossièrement par les termes de : traces, 1 à 3 croix.

Cette technique peut être complétée par une analyse spécifique reposant sur différentes techniques électrophorétiques des protéines urinaires. A l'aide de ces techniques, il est possible de distinguer différents types de protéinuries.

Néanmoins, la constatation de protéinurie doit tenir compte de certains éléments physiopathologiques tels que l'activité physique, les apports alimentaires, le diabète, la maladie systémique, la prise de médicaments, etc. qui peuvent influencer cette protéinurie.

#### **A-II-5. Epidémiologie et l'insuffisance rénale chronique (IRC).**

##### **A-II-5-1. Epidémiologie.**

L'incidence de l'IRC augmente de manière exponentielle dans tous les pays industrialisés. La plupart des données épidémiologiques concernent l'IRC terminale (IRT). Aux

Etats-Unis, la prévalence de maladie rénale chronique chez l'adulte âgé de plus de 20 ans est estimée à 13,1% [50]. En 2005, environ 100 000 personnes étaient atteintes d'IRT et la moitié d'entre elles avaient bénéficié du traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale [51].

En Europe la prévalence de MRC est de 10,2% [52]. Le nombre de nouveaux patients atteints de MRC est de 1 701 par million d'habitants [53]. Par ailleurs en 2009 le registre du Réseau épidémiologie et information en néphrologie estimait à 68 000 le nombre de personnes recevant un traitement de suppléance par dialyse ou greffe rénale, soit 17 patients par million d'habitant. Plus de la moitié (37 000 soit 54%) était traité par dialyse, l'autre moitié étant porteur d'un greffon rénal. Cette population augmente considérablement avec l'âge et l'incidence de nouveaux cas est plus élevée chez les sujets de plus de 75 ans que chez ceux âgés de moins de 40 ans [54].

#### **A-II-5-2. Classification d'insuffisance rénale chronique.**

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la perte progressive des fonctions du rein. Elle est consécutive de la destruction irréversible du parenchyme rénale au cours de maladies très diverses affectant les reins et les voies excrétrices.

Les maladies rénales chroniques (MRC) conduisant à l'IRC sont très variées et elles sont définies par :

- Une atteinte rénale évoluant depuis plus de trois mois et s'exprimant par une anomalie rénale fonctionnelle ou structurelle avec ou sans diminution d'un DFG (il peut s'agir d'une anomalie morphologique, histologique ou biologique).
- Et/ou un DFG inférieur à  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , depuis plus de trois mois.

Afin d'optimiser le diagnostic et la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique, les K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), publiés en 2002 par la « National Kidney Foundation », proposent une stratégie d'évaluation et de classification des maladies rénales. Elle est classée en cinq stades en fonction du niveau de fonction rénale. A chaque stade correspondent des interventions thérapeutiques et médicales différentes [55].

**Tableau 1 : Classification des maladies rénales chroniques selon K/DOQI [55]**

| Stades | Description                                    | DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|--------|--|-----------------------------------|
| 1      | Atteintes rénales* avec DFG normal ou augmenté | ≥ 90                              |
| 2      | Atteintes rénales* avec DFG légèrement diminué | 60 – 89                           |
| 3      | Diminution modérée du DFG                      | 30 – 59                           |
| 4      | Diminution sévère du DFG                       | 15 – 29                           |
| 5      | IR terminale                                   | < 15 ou dialyse                   |

\* protéinurie et/ou hématurie et/ou albuminurie

La HAS publiait en 2002 des recommandations professionnelles de diagnostic et de prise en charge de l'IRC dans lesquelles elle définissait quatre stades d'IRC en fonction de niveau de fonction rénale. Dans cette classification, le stade 2 « atteintes rénales avec diminution du DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> » a été supprimé en raison de l'absence d'intervention spécifique à ce stade par rapport au précédent.

**Tableau 2 : Classification des maladies rénales chroniques et de sévérité d'IRC selon la HAS (sept 2002) [56]**

| Stades | Description                            | DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|--------|--|-----------------------------------|
| 1      | Maladie rénale chronique avec DFG ≥ 60 | ≥ 60                              |
| 2      | IRC modérée                            | 30 – 59                           |
| 3      | IRC sévère                             | 15 – 29                           |
| 4      | IRC terminale                          | < 15                              |

Alors que la HAS conseille l'utilisation de la formule CG en priorité, les K/DOQI proposent l'utilisation d'une des deux formules au choix pour estimer le DFG en pratique clinique.

Le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée inférieure à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation). L'indication du traitement de suppléance dépend du DFG et du contexte clinique.

Les maladies conduisant à l'IRC sont très variées : elles peuvent être primitives, affectant uniquement les reins, ou secondaires à des pathologies touchant l'ensemble de l'organisme. Le tableau 3 présente les causes importantes de l'IRC.



Le diabète, l'hypertension artérielle, l'âge sont les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale. Les néphropathies vasculaires et diabétiques sont en progression et représentent plus de 40% des causes de l'IRC terminale [57]

**Tableau 3 : Principales causes d'insuffisance rénale chronique  
(Adapté de Maisonneuve *et al.* [58])**

|  |
|--|
| Le diabète   |
| L'hypertension artérielle ou la néphropathie vasculaire                                    |
| La glomérulonéphrite   |
| L'obstruction des voies urinaire (pyélonéphrite chronique)                                 |
| Maladie congénitale et héréditaire (maladie poly kystique des reins, syndrome d'Alport)    |
| Maladies inflammatoires systémiques (lupus érythémateux systémique, amylose)               |
| Néoplasie (tumeur des reins)   |
| Néphropathie médicamenteuse (analgésique, lithium, cyclosporine A, autres agents toxiques) |
| Néphropathie iodopathique  |

Cependant, les données sur la prévalence de l'insuffisance rénale dans la population de patients atteints de cancer sont peu disponibles. On peut s'étonner de ce fait pour plusieurs raisons. La survie moyenne des patients atteints de cancer continue à augmenter et parallèlement dans les centres de dialyse, il y a de plus en plus de patients guéries ou en rémission. Les causes de l'insuffisance rénale sont nombreuses chez les patients atteints de cancer. Les causes pré-rénales sont présentées par l'hypovolémie (hémorragies, troubles digestifs), l'insuffisance cardiaque, ou le sepsis sévère. Les causes post-rénales sont liées à une obstruction urétérale dans le rétro péritoine ou le petit bassin. La toxicité rénale des anticancéreux tient une place prépondérante dans les causes de l'insuffisance rénale et troubles hydroélectrolytiques.

### **A-III. Médicaments anticancéreux et fonction rénale**

#### **A-III-1 Les effets de la dysfonction rénale sur la pharmacocinétique des médicaments anticancéreux (MAC)**

Les MAC et leurs métabolites peuvent être éliminés de l'organisme par le métabolisme, l'élimination urinaire ou fécale. L'insuffisance rénale peut interférer sur plusieurs phases de pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination). En ce qui concerne les MAC éliminés essentiellement par la voie rénale, comme le cisplatine par exemple, la

dysfonction rénale diminue la clairance urinaire, ce qui entraîne une augmentation de la toxicité systémique. L'atteinte rénale peut diminuer la clairance des médicaments par diminution de protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine, d'où la diminution de protéine liée au médicament et l'augmentation de la toxicité. L'adaptation de la posologie des MAC en cas de dysfonction rénale est recommandée et doit être basée sur les données de pharmacocinétique, l'efficacité observée et la toxicité des MAC.

#### **A-III-1-1 Absorption.**

Dans l'insuffisance rénale, il existe plusieurs mécanismes de répercussion sur l'absorption des médicaments, en particulier des médicaments administrés par la voie orale. En effet, les modifications du pH gastrique peuvent influencer l'absorption des médicaments en modifiant leur état d'ionisation. L'emploi d'antiacides peut provoquer la chélation des médicaments administrés (quinolones, cyclines...), formant des complexes non résorbables au niveau du tractus digestif et limitant ainsi leur absorption.

Par ailleurs, la présence d'inflammation du côlon peut augmenter la perméabilité intestinale donc une augmentation de la biodisponibilité des médicaments [59].

Le ralentissement de l'élimination de la voie urinaire peut provoquer l'accumulation du médicament dans le compartiment central d'où modification de l'absorption. De même, les œdèmes périphériques vont ralentir l'absorption des médicaments administrés par voie intramusculaire du fait de la formation de la barrière supplémentaire entre la circulation et l'administration.

En outre, les vomissements et les diarrhées sont souvent observés chez les patients atteints de cancer et peuvent modifier l'absorption des médicaments *per os* en diminuant la quantité disponible au niveau du site d'absorption.

#### **A-III-1-2. Distribution.**

Les patients cancéreux sont souvent déshydratés et dénutris, ce qui influence la pharmacocinétique. En effet, l'albuminémie chez les patients cancéreux est plus faible que celle de la population générale, les médicaments acides faibles seront moins fixés à l'albumine. La fraction libre de médicament se trouve augmentée et une quantité importante du produit peut se fixer sur le site d'action et diffuser dans tout l'organisme. Par conséquent, le taux de liaison protéine-médicament va modifier la pharmacodynamie des médicaments. En

outre, certaines substances qui s'accumulent chez les insuffisants rénaux, comme l'urée, peuvent rentrer en compétition avec les médicaments au niveau de sites de fixation aux protéines.

Par ailleurs, les œdèmes et ascites peuvent provoquer une augmentation du volume de distribution (Vd) par diffusion des médicaments dans ces liquides. La déshydratation au contraire peut diminuer le volume de distribution.

### **A-III-1-3. Métabolisme**

Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence que la clairance extra rénale a été modifiée par la dysfonction rénale. Il a été longtemps montré que les médicaments essentiellement éliminés par la voie extra rénale peuvent s'accumuler chez les insuffisants rénaux si la posologie n'est pas adaptée [60]. Toutefois, des modifications majeures du métabolisme peuvent se produire du fait du ralentissement de certaines réactions comme les réductions (cortisol), les acétylations (isoniazide), les oxydations (vitamine D). La pharmacocinétique des médicaments à métabolisme strictement hépatique est modifiée chez les patients insuffisants rénaux.

### **A-III-1-4. Elimination.**

Les médicaments essentiellement éliminés par la voie rénale ont le profil pharmacocinétique le plus modifié. La demi-vie d'élimination sera augmentée de façon corrélée ou non avec le degré de l'atteinte rénale. En ce qui concerne les médicaments métabolisés par le foie, la clairance hépatique diminue du fait du flux sanguin hépatique réduit chez les insuffisants rénaux, ce qui pose des problèmes de l'élimination secondaire de leurs métabolites et/ou de la toxicité de ces derniers. En fait, l'élimination des métabolites peut être ralentie, et de ce fait conduire à une accumulation de ces produits de dégradation entraînant un prolongement de l'activité pharmacologique et/ou l'apparition de phénomènes toxiques (capécitabine, chlorambucil) [59].

## **A-IV. Mémoire bibliographique des anticancéreux utilisées dans notre étude**

### **A-IV-1. Les données prises en comptes concernant les médicaments anticancéreux prescrits au CHIC**

Nous avons pris en compte tous les anticancéreux prescrits. L'analyse de l'adaptation de la posologie des anticancéreux a été réalisée à l'aide des données : *Drug Prescribing in Renal Failure Dosing Guidelines for Adults* 5<sup>e</sup> édition [61], Vidal [62], et des publications (recherche via PUBMED). Le médicament est noté « OUI » lorsque l'adaptation posologique est recommandée, « NON » lorsque l'adaptation n'est pas recommandée et ND lorsque les données ne sont pas disponibles dans la littérature.

#### **A-IV-1-1. Cisplatine (CDDP).**

Le cisplatine est le premier agent de la famille platine et la chimiothérapie la plus utilisée dans le monde. Le cis-diamino dichloroplatine (CDDP) est un complexe constitué par un atome central de platine lié à deux atomes de chlore et à deux radicaux ammoniums en position 6 dans le plan horizontal. Le dérivé trans-diamino dichloroplatine est inactif. L'activité anti tumorale du CDDP est centrée sur les cancers du poumon, de l'ovaire, du col utérin et du testicule.

L'atteinte rénale secondaire au CDDP se présente comme une insuffisance rénale aigüe (IRA) à diurèse conservée. L'IRA est dose dépendante et principalement observée pour les doses supérieures à 50 mg/m<sup>2</sup>. Son incidence augmente avec le nombre de cures effectuées [63][64]. Elle est favorisée chez les patients ayant reçu la chimiothérapie en hôpital de jour. Malgré une hydratation correcte avant et durant la perfusion du CDDP, du fait que ces patients présentent des troubles digestifs (nausées et vomissements) 24 heures ou 48 heures après leur sortie engendrant une difficulté de maintenir l'hydratation orale satisfaisante.

Les facteurs de risque de l'IRA au platine sont la déshydratation, l'association à d'autres médicaments néphrotoxiques ou aux produits de contrastes iodés, un traitement antérieur par le CDDP et le mode d'administration. Par ailleurs, une dysfonction tubulaire porte principalement sur une hypomagnésémie sévère et une faible protéinurie [65]. Un trouble de la concentration des urines peut également apparaître très précocement avant l'altération de la filtration glomérulaire ou plus tardivement [66]. Dans un petit nombre de cas, l'atteinte rénale se manifeste après l'arrêt du traitement. Le diagnostic est plus difficile à poser en raison du délai entre l'administration du CDDP et l'apparition de l'insuffisance rénale chronique [67].

Chez les patients avec la fonction rénale normale, le profil pharmacocinétique du CDDP est bi phasique. Il est fortement lié aux protéines. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 50 à 60 minutes pour le platine libre mais de 58,5 à 73 heures pour les métabolites liés aux protéines. Il est éliminé à 90% par la voie rénale sous forme inchangée, essentiellement par filtration glomérulaire, mais aussi par filtration tubulaire. L'élimination rénale se fait en deux phases : 15 à 20% de la dose en quatre heures pendant la phase rapide puis 60 à 70% de la dose en phase lente. Chez les insuffisants rénaux, la durée d'élimination est considérablement augmentée. Par conséquent, la prescription du CDDP doit être adaptée à la fonction rénale. Chez les patients dont le DFG est compris entre 10 et 60 ml/min pour  $1,73 \text{ m}^2$ , il est nécessaire de diminuer de 25% la dose selon Aronoff [61], alors que Launay-Vacher *et al* [68] préconisent de réduire les posologies de 50%. Si Aronoff propose de diminuer la posologie de 50% en cas d'IR sévère, le Vidal [62] recommande de ne pas l'administrer en cas d'IR modérée à sévère. Chez le patient en hémodialyse, il est conseillé d'éviter la prescription de cisplatine. Cependant, un cas rapporte la prescription de CDDP à la dose de  $25 \text{ mg/m}^2$  pendant 3 jours chez un patient hémodialysé avec une tolérance et une efficacité clinique après deux cures [69].

#### **A-IV-1-2. Carboplatine.**

Le carboplatine est la seconde génération du platine. Il s'agit d'un complexe centré par une molécule de platine dans laquelle les radicaux chlore en position 6 ont été substitués par un radical carboxylate, ce qui rend la molécule plus stable.

Les protocoles Carboplatine-Vinorelbine, Carboplatine-Pemetrexed, Carboplatine-Paclitaxel... ont une efficacité thérapeutique comparable et sont moins néphrotoxiques que les protocoles CDDP-Vinorelbine, CDDP-Pemetrexed, CDDP-Paclitaxel... [70].

Le carboplatine est très lié aux protéines et c'est sa fraction libre qui cause la toxicité. L'élimination du carboplatine s'effectue par la voie rénale, 95% de la dose administrée est excrétée dans les urines des 25 premières heures, 50 à 70% sous forme de dérivés du platine et 32% sous forme de carboplatine inchangée.

La clairance rénale et la clairance totale diminuent parallèlement à la clairance de la créatinine induisant l'augmentation de la toxicité. L'IRA a été observée lors de l'utilisation de carboplatine à fortes doses ( $1\ 500 - 2\ 000 \text{ mg/m}^2$ ). L'adaptation de la posologie de carboplatine à la fonction rénale est recommandée. La formule de Calvert est largement utilisée afin d'optimiser les doses de carboplatine.

### Formule de Calvert [71]:

Dose (mg) = AUCcible x (DFG + 25)

AUC (mg/ml x min): aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de carboplatine souhaitées.

DFG: débit de filtration glomérulaire.

Par ailleurs, la formule de Calvert a été appliquée chez les patients hémodialysés et le DFG doit être considéré comme égal à 0. Le carboplatine sera administré après la séance d'hémodialyse avec un intervalle de 24 heures [72].

### **A-IV-1-3. Les autres dérivés du platine**

L'oxaliplatine est une troisième génération du platine pour lequel il n'existe pas de données dans la littérature permettant de préciser la néphrotoxicité. Il présente également une neurotoxicité comme la cisplatine et carboplatine mais une absence d'ototoxicité.

L'oxaliplatine est éliminé par les reins, sa clairance est corrélée à celle de la créatinine, et cela en fait un sujet de l'adaptation de dose. De plus, la demi-vie d'élimination est augmentée chez l'insuffisant rénal. Malgré les données d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques insuffisantes, il est conseillé de diminuer la dose administrée d'environ un tiers lorsque le DFG est en dessous de 60 ml/min [73].

D'après le Vidal [63], la prescription de l'oxaliplatine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère ou patients hémodialysés. En ce qui concerne l'insuffisance rénale légère à modérée, l'adaptation de la posologie n'est pas recommandée.

### **A-IV-1-4. Cyclophosphamide.**

Le cyclophosphamide, pro drogue, est un agent alkylant avec effets cytotoxiques et immunosuppresseurs. Il est essentiellement métabolisé par les enzymes hépatiques en trois métabolites : le 4-OH cyclophosphamide inactif, le moutarde phosphoramidate actif et l'acroléine inactif mais urotoxique. Chaque métabolite a un profil pharmacocinétique différent, ce qui contribue à la complexité pharmacocinétique du cyclophosphamide. La demi-vie

d'élimination est comprise entre 4 et 7 heures. Le cyclophosphamide et ses métabolites sont éliminés en majeure partie par les reins.

Les données de pharmacocinétique du cyclophosphamide chez les insuffisants rénaux sont limitées et variables. Certaines études rapportent une diminution de la clairance rénale du cyclophosphamide et de ses métabolites avec une augmentation de toxicité chez les patients insuffisants rénaux, en particulier insuffisants rénaux sévères. La réduction de la dose de 20 à 30%, en fonction du stade de l'insuffisance rénale, est conseillée chez ces patients [61].

Le Vidal [62] ne mentionne aucune restriction d'utilisation du cyclophosphamide chez les patients insuffisants rénaux.

#### **A-IV-1-5. Capécitabine**

La capécitabine, une pro drogue per os du fluoro-uracile, est métabolisée par le foie en 5'-désoxy-5-fluorocytidine (5'DFCR) (actif) ensuite transformé par le foie et les tissus tumoraux en 5'-désoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) (actif) qui est ensuite converti en 5-FU (actif), essentiellement dans les tissus tumoraux mais également dans les tissus sains. 95% de la dose administrée est retrouvée dans les urines sous la forme de capécitabine inchangé et de ses métabolites (3%).

L'étude de pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites a été réalisée chez 27 patients dont 6 avec une fonction rénale normale, 8 insuffisants rénaux légers, 6 modérés et 4 en phase terminale. La dysfonction rénale n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la capécitabine ou du fluoro-uracile [74]. Le profil toxique est similaire chez les patients avec la fonction rénale normale et chez les insuffisants rénaux légers. Cependant, l'incidence des effets secondaires sévères (grade 3 ou 4) est plus élevée chez les insuffisants rénaux modéré à sévère.

Les auteurs recommandent que l'utilisation de la capécitabine soit contre-indiquée chez l'insuffisant rénal sévère. Il est suggéré de réduire la posologie de 25% chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée l'ajustement de posologie n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère mais une surveillance de la prescription de capécitabine doit être effectuée soigneusement [62][74].

#### **A-IV-1-6. Docétaxel.**

Le docétaxel appartient à la famille des substances taxoides. Il n'existe pas de données de pharmacocinétique du docétaxel chez les patients insuffisants rénaux. Il ne semble pas que la

dysfonction rénale altérerait la pharmacocinétique du docétaxel car moins de 5% de docétaxel éliminé se retrouve dans les urines. L'adaptation de la posologie du docétaxel n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale [62][75].

#### **A-IV-1-7. Doxorubicine et épirubicine.**

La doxorubicine et l'épirubicine sont des anthracycline des anticancéreux de première et seconde génération.

L'élimination de la doxorubicine se fait principalement par les selles et la bile et seulement 12% de la dose est excrété dans les urines.

Comme la doxorubicine, l'épirubicine est métabolisé par le foie et son excrétion rénale est de 7% de la dose. La pharmacocinétique de la doxorubicine chez l'insuffisant rénal est limitée. L'étude de Goto [76] a montré une différence significative de la clairance totale de la doxorubicine entre les patients hémodialysés et les patients à la fonction rénale normale. De plus, une augmentation de l'exposition systémique (AUC) de doxorubicine et de son métabolite actif a été mise en évidence. Cette augmentation peut s'expliquer par le fait d'une part que les enzymes impliqués dans le métabolisme existent aussi dans les reins, et d'autre part que la dysfonction rénale peut diminuer la clairance hépatique de certains médicaments.

La doxorubicine doit être manipulée avec précautions chez les insuffisants rénaux mais l'ajustement de la dose n'est pas recommandé.

Aucune modification significative de pharmacocinétique de l'épirubicine et de son métabolite principal, l'épirubicinol, n'a été observée chez les patients présentant une créatininémie < 5 mg/dl. Chez les 4 patients présentant une créatininémie  $\geq$  5 mg/dl, la clairance plasmatique est diminuée d'environ 50%. La réduction de la dose d'épirubicine est suggérée chez les patients présentant une créatininémie > 5 mg/dl [77].

#### **A-IV-1-8. Doxorubicine liposomale.**

La doxorubicine liposomale est essentiellement éliminée par les voies rénales et biliaires. Il n'existe pas de données valables sur l'utilisation de la doxorubicine liposomale chez les patients présentant une insuffisance rénale. Récemment, un cas clinique a rapporté une bonne tolérance à la dose standard de doxorubicine liposomale (40 mg/m<sup>2</sup>) chez une patiente présentant insuffisance rénale et récidence du cancer ovarien. Il ne semble pas nécessaire d'ajuster la dose de doxorubicine liposomale chez les insuffisants rénaux [77].



#### **A-IV-1-9. Etoposide.**

L'étoposide, dérivé de podophyllotoxine, est un inhibiteur d'ADN topo isomérase II, il peut être administré par la voie veineuse ou orale. Après administration I.V., environ 50% de la dose apparaît dans les urines sous forme inchangée alors que 15% s'y retrouve sous formes de métabolite.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les effets de dysfonction rénale sur la pharmacocinétique et la toxicité de l'étoposide sont étudiés dans plusieurs études mais les résultats sont en débats. Deux études ont montré que les paramètres de pharmacocinétique chez les insuffisants rénaux terminaux hémodialysés étaient comparables à ceux de patients ayant la fonction rénale normale. De plus, l'insuffisance rénale n'a affecté ni la pharmacocinétique ni la toxicité [78][79]. Cependant, la plupart des études ont observé une diminution de clairance plasmatique, une augmentation de l'AUC et un allongement de la demi-vie d'élimination de l'étoposide chez le patient insuffisant rénal ( $CL_{Cr}$  entre 4 et 43 ml/min) [78].

La diminution de la clairance de l'étoposide engendre une augmentation d'exposition systémique de médicament et s'accompagne d'une hémato toxicité. Il est par conséquent nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal. Aronoff recommande de diminuer la dose d'étoposide de 25% quand le DFG se situe entre 10 et 60 ml/min et de 50% pour le DFG < 10 ml/min [61]. Cependant, le Vidal [62] ne précise pas la posologie adaptée en cas d'insuffisance rénale.

#### **A-IV-1-10. Fluoro-uracile.**

Le fluoro-uracile, pyrimidine fluorée, inhibe la division cellulaire par blocage de la synthèse de l'ADN et par la formation d'un ARN défectueux. Les principaux effets secondaires du fluoro-uracile sont la mucite et la myélosuppression. Moins de 15% de la dose est éliminée sous forme inchangée dans les urines. Il existe très peu d'études de pharmacocinétique du fluoro-uracile chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Dans une étude réalisée chez les insuffisants rénaux modérés, la relation entre la créatininémie et la clairance du fluoro-uracile n'a pas été prouvée. De plus, le profil de toxicité chez les patients d'atteinte rénale était comparable à celui de patients ayant la fonction rénale normale [80]. Il n'est pas donc nécessaire d'adapter la posologie du fluoro-uracile chez le patient insuffisant rénal.

#### **A-IV-1-11. Gemcitabine.**

La gemcitabine est un analogue nucléosidique. Après administration, la gemcitabine est rapidement métabolisée par la cytidine désaminase dans le foie, les reins, le sang et d'autres tissus pour donner son métabolite principal, inactif, la 2'-désoxy-2'-2'-difluorouridine (dFdU).

L'élimination se fait presque entièrement par les urines (99% de la dose administrée) principalement sous forme de dFdU et pour moins de 10% sous forme de gemcitabine inchangée. La pharmacocinétique de la gemcitabine n'est pas modifiée chez le patient insuffisant rénal par rapport au patient présentant une fonction rénale normale [75]. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal.

Cependant, entre 1987 et 1997, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) a été rapporté chez 12 patients comportant 7 hommes et 5 femmes. L'âge moyen était de 55,5 ans et la durée médiane du traitement était de 5,8 mois. Ces patients ont reçu en moyenne 6 cycles de chimiothérapie. Six patients sont décédés, un patient avait une perte de la vision et cinq patients ont vu leur état amélioré sous un traitement lourd comme l'hémodialyse, la plasmaphérèse ou la splénectomie.

Les caractéristiques histologiques de la microangiopathie thrombotique (MAT) associée à la gemcitabine sont celles d'un syndrome hémolytique et urémique classique.

La microangiopathie thrombotique s'observe en deux entités cliniques, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le SHU, qui ont en commun une anémie hémolytique « micro-angiopathique ». Sur le plan clinique, il est difficile de distinguer ces deux entités mais lorsque l'atteinte rénale est au premier plan, on parle de SHU alors que lorsque l'atteinte viscérale diffuse avec présence de signes neurologiques et de fièvre, on parle de PTT. Le SHU au cours des traitements par gemcitabine est considéré comme une complication rare avec une incidence estimée de 0,015 à 2,2% [81][82]. L'arrêt définitif de la chimiothérapie à gemcitabine est recommandé dans le cas de la MAT.

#### **A-IV-1-12. Irinotécan.**

L'irinotécan, dérivé hémi-synthétique de la camptothécine, est un inhibiteur spécifique de l'ADN topo isomérase I. Les données de la pharmacocinétique de l'irinotécan chez les patients présentant une insuffisance rénale sont limitées. Une étude de relation entre la fonction rénale, la pharmacocinétique et la toxicité a été réalisée chez 131 patients. La fonction rénale n'a pas

modifié le profil pharmacocinétique. Cependant, l'incidence de neutropénie de grade 3-4 est 4 fois plus élevée chez les patients présentant une clairance de créatinine diminuée (35-36 ml/min) [83].

Deux cas rapportés ont montré que l'irinotécan était un traitement toléré et efficace à la posologie de 50-80 mg/m<sup>2</sup>/semaine chez un patient hémodialysé, traité pour un cancer colorectal [84]. En l'absence de données pharmacocinétiques, il est impossible d'établir une posologie adaptée à la dysfonction rénale.

De même, le dictionnaire Vidal ne mentionne pas l'adaptation de la posologie chez des patients en insuffisance rénale. L'irinotécan ne doit pas être utilisé chez les patients dialysés.

#### **A-IV-1-13. Méthotrexate.**

Le méthotrexate est un antimétabolite, antagoniste de l'acide folique, qui inhibe la dihydrofolate réductase. Il est exclusivement éliminé par la voie rénale. De 50 à 90% de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée et environ 10% sous forme de 7-hydroxyméthotrexate.

Ce métabolite contribue à la toxicité du méthotrexate et devient quantitativement important lorsque la dose de méthotrexate prescrite est supérieure à 50 mg/kg/jour [85]. En outre, la demi-vie d'élimination du méthotrexate est significativement allongée et la clairance totale est significativement diminuée avec le degré d'atteinte rénale. De plus, la régression linéaire a montré une bonne corrélation entre la clairance de méthotrexate et la clairance de la créatinine [86].

La dysfonction rénale est un facteur de risque de la toxicité du méthotrexate [87]. A fortes doses de méthotrexate, son principal effet secondaire est la néphrotoxicité. Elle est liée à la précipitation intra tubulaire lorsque la solubilisation du méthotrexate dans les urines est saturée en raison de la forte concentration du produit. Ceci entraîne un syndrome obstructif pararenchymateux avec nécrose tubulaire.

L'insuffisance rénale aiguë est souvent non oligurique. La toxicité du méthotrexate à faibles doses entre 5 et 25 mg est également observée dans certaines études [88][89]. Par conséquent, une réduction de la posologie de 25% chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min et 50% entre 15 et 30 ml/min est suggérée. La prescription de méthotrexate est contre-indiquée chez les patients en insuffisance rénale sévère [61][62].

#### **A-IV-1-14. Mitoxantrone.**

Le mitoxantrone est un dérivé d'anthracycline. L'excrétion biliaire représente la voie majeure d'élimination. L'élimination rénale est lente et faible et environ 10% de la dose est retrouvée dans les urines [90]. Il ne semble pas nécessaire d'adapter la posologie du mitoxantrone chez l'insuffisant rénal [61][62].

#### **A-IV-1-15. Paclitaxel.**

Le paclitaxel est un antimétoprolique appartenant à la famille des taxanes. Il est essentiellement métabolisé par le cytochrome P450 et éliminé principalement par la voie biliaire.

Moins de 10% de la dose est excrétée par les reins. La plupart des données ont rapporté que la pharmacocinétique du paclitaxel chez les patients en insuffisance rénale est comparable à celle des patients avec une fonction rénale normale [91]. Le paclitaxel à 225 mg/m<sup>2</sup> associé au carboplatine AUC 6 administrés chez les patients atteints de carcinome urothélial et présentant une insuffisance rénale ont été tolérés [92]. L'hémodialyse ne modifie pas la pharmacocinétique du paclitaxel. L'adaptation de la posologie du paclitaxel n'est pas recommandée.

#### **A-IV-1-16. Pemetrexed.**

Le pemetrexed, antifolate, inhibe de multiples enzymes impliquées dans les synthèses de purine et de pyrimidine. Parce que le pemetrexed est principalement éliminé par la voie rénale, 70 à 90% de la dose administrée étant retrouvée dans les urines sous forme inchangée, il est nécessaire d'adapter sa posologie chez l'insuffisant rénal.

Cependant, les données de pharmacocinétique sur le pemetrexed chez les patients en insuffisance rénale sont limitées. Les effets rénaux graves, y compris l'insuffisance rénale aiguë sont rapportés dans certains cas cliniques [93][94].

L'étude de phase I du pemetrexed réalisée chez 47 patients présentant le DFG rangé entre 4 groupes ( $\geq 60$  ; 40-59 ; 20-39 et  $< 20$  ml/min) ont démontré : (1) augmentation de l'exposition systémique (AUC) ; (2) diminution de la clairance systémique ; (3) diminution de la clairance rénale ; (4) allongement de la demi-vie d'élimination. De plus, la clairance plasmatique de pemetrexed est corrélée avec le DFG et l'exposition systémique augmente avec

la diminution de la fonction rénale. Cependant, un seul patient traité par pemetrexed et ayant le DFG < 20 ml/min est décédé par les effets secondaires du médicament.

L'adaptation de sa posologie chez les patients présentant le DFG < 40 ml/min n'a pas été déterminée dans cette étude [95]. Par conséquent, l'utilisation du pemetrexed est contre-indiquée chez les patients ayant le DFG < 45 ml/min. Il est donc impossible de préciser l'ajustement de la posologie du pemetrexed chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 45 ml/min.

#### **A-IV-1-17. Topotécan.**

Le topotécan, dérivé de camptothécine, inhibiteur de l'ADN topo isomérase I. 50% de la dose administré en I.V. est éliminée par les reins sous forme inchangée. En effet, chez les patients en insuffisance rénale, il existe une relation entre la fonction rénale et la clairance du topotécan [96]. Il s'agit d'une étude de phase I sur la pharmacocinétique du topotécan réalisée chez 14 patients avec la fonction rénale normale ( $Cl_{Cr} > 60$  ml/min) et 28 en insuffisance rénale légère ( $Cl_{Cr}$  40-59 ml/min) et modérée (20-39 ml/min).

La clairance plasmatique du topotécan a significativement diminué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Par conséquent, il est nécessaire de diminuer de 25% la dose lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 60 et 30 ml/min et de 50% lorsque  $Cl_{Cr}$  est comprise entre 15 et 29 ml/min [61][96].

#### **A-IV-1-18. Vincristine.**

La vincristine, faisant partie du groupe des alcaloïdes de la vinca, inhibe la formation des microtubules dans le fuseau mitotique. Le foie est un organe majeur d'excrétion. L'élimination a lieu pour environ 80% dans les selles et pour 10–20% dans les urines [97]. En effet, il n'existe pas de données disponibles sur la pharmacocinétique de la vincristine chez l'insuffisant rénal. La dose totale de vincristine de 2 mg administrée chez le patient présentant le myélome multiple et l'insuffisance rénale était bien tolérée [98]. Il n'est pas donc nécessaire d'adapter la posologie de la vincristine chez le patient insuffisant rénal.

### **A-IV-1-19. Vinorelbine**

La vinorelbine, comme la vincristine, appartient à la famille des vinca-alcaloïdes. Elle est surtout excrétée par voie biliaire, principalement sous forme inchangée. L'élimination rénale est faible (< 20% de la dose) et s'effectue principalement sous forme de vinorelbine inchangée. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster sa posologie chez l'insuffisant rénal. Cependant, chez le patient dont la clairance est inférieure à 15 ml/min et chez le patient hémodialysé, il est recommandé de diminuer la posologie de 20% pour des raisons de tolérance [99].

### **A-IV-2. Les données des thérapies ciblées**

#### **A-IV-2-1. Bevacizumab.**

Le bevacizumab, est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF de type IgG1 qui se lie activement au VEGF (vascular endothelial growth factor) et inhibe la croissance des cellules cancéreuses. Le profil de toxicité rénale inclut de façon prédominante une protéinurie et une hypertension artérielle. L'incidence de la protéinurie relative au traitement par bevacizumab pour un cancer du rein métastasé semble être associée à l'hypertension artérielle iatrogène.

Dans l'étude de Yang *et al.*, réalisée chez 13 patients avec hypertension de grade 3 ou 4, 7 (54%) avaient une protéinurie de grade 2 ou 3. L'hypertension et la protéinurie ont diminué de façon uniforme après arrêt du traitement [100]. Les autres atteintes rénales sont également observées chez les patients sous anti-angiogénique comme : le syndrome néphrotique, l'insuffisance rénale aiguë, les glomérulopathies prolifératives et les néphrites interstitielles [101].

Plusieurs cas de microangiopathies thrombotiques ont été rapportés sous bevacizumab [102]. Il ne semble pas que l'insuffisance rénale ait un impact sur l'élimination des anticorps monoclonaux chez l'homme. Aucune recommandation propre de la prise en charge de l'hypertension artérielle et de la protéinurie induite par les anti-angiogéniques ne peut être formulée à l'heure actuelle. Il est important de réaliser une surveillance rapprochée de la pression artérielle et de la protéinurie.

#### **A-IV-2-2. Cetuximab.**

Le cetuximab inhibe la croissance des cellules tumorales exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). En effet, le cetuximab n'est pas excrété par les reins. Cependant, les données sur la pharmacocinétique et la tolérance du cetuximab sont très limitées chez les patients en insuffisance rénale.

L'atteinte rénale la plus fréquente chez le patient recevant un EGFR est l'altération tubulaire distale caractérisée par l'hypomagnésémie [103]. Environ 20% des patients sous cetuximab présentent l'hypomagnésémie mais seulement 3-5% des patients développent une hypomagnésémie de grades 3 ou 4 [101]. Par ailleurs, Inauen *et al.* ont rapporté un cas clinique d'un patient atteint de cancer colorectal et présentant une insuffisance rénale terminale. Le cetuximab est bien toléré chez l'insuffisant rénal terminal hémodialysé. Il ne semble pas nécessaire d'en ajuster la posologie [104].

#### **A-IV-2-3. Panitumumab**

Le panitumumab est entièrement un anticorps monoclonal humain complet qui cible le récepteur du facteur de croissance épidermique. Comme le cetuximab, il peut induire une hypomagnésémie. A l'heure actuelle, il n'existe pas les données sur la pharmacocinétique du panitumumab chez l'insuffisant rénal dans la littérature. L'adaptation de sa posologie n'est pas recommandée chez les patients en insuffisance rénale [62].

#### **A-IV-2-4. Trastuzumab**

Le trastuzumab, dérivé d'ADN recombinant, anticorps monoclonaux humanisés, est dirigé contre le récepteur HER2. Sa pharmacocinétique est non linéaire et dose dépendante.

L'élimination du médicament semble impliquer la clairance des immunoglobulines G via le système réticuloendothélial. Les données de l'efficacité et de la sécurité du trastuzumab sont peu nombreuses chez l'insuffisant rénal. Le résumé caractéristique du produit ne préconise pas l'adaptation de sa posologie chez l'insuffisant rénal et ne peut pas formuler les conseils d'administration du produit en hémodialyse.

Micaleff *et al.* ont rapporté la tolérance du trastuzumab chez deux patients hémodialysés [105]. Il ne semble pas nécessaire d'adapter sa posologie chez l'insuffisant rénal.

#### **A-IV-2-5. Erlotinib.**

L'erlotinib est une inhibitrice tyrosine kinase du récepteur du facteur de la croissance épidermique. Elle est principalement métabolisée par les enzymes hépatiques (cytochrome P450 3A4) et l'élimination rénale est une voie mineure. L'étude de phase I réalisée chez 55 patients a montré que la dysfonction rénale ne modifiait pas la pharmacocinétique et la tolérance de l'erlotinib mais l'insuffisance hépatique peut influencer la dysfonction rénale. Il n'est pas nécessaire d'adapter sa posologie chez l'insuffisant rénal [61][106]. Cependant, il faut diminuer de 50% la dose chez le patient présentant une insuffisance hépatique [106].

#### **A-IV-3. Zolendronate**

Le zolendronate appartient à la famille des biphosphonates qui inhibent la résorption osseuse. Plusieurs cas d'atteintes rénales secondaires à l'administration de zolendronate à la dose normale ont été rapportés par le « Food and Drug Administration » d'août 2001 à mars 2003 [107]. Le mécanisme de la détérioration rénale était principalement une nécrose tubulaire aiguë. Parmi 72 cas rapportés, 25% des patients développaient une insuffisance rénale aiguë après une seule injection de zolendronate, 37,5% ont nécessité une dialyse et 25% sont décédés.

Par ailleurs, la pharmacovigilance en France a rapporté jusqu'en juillet 2004 sept cas d'insuffisance rénale aiguë après une durée variable de traitement (de 1 à 120 jours) [108]. Par conséquent la fonction rénale doit être évaluée avant le traitement afin d'identifier la maladie rénale et d'adapter la posologie du zolendronate au DFG. [61][62].

Le zolendronate est contre indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou terminale.

#### **A-V. Synthèse de l'adaptation de la posologie des médicaments anticancéreux prescrits dans notre étude**

Le tableau suivant présente l'adaptation de la posologie des médicaments anticancéreux selon l'atteinte rénale et prescrits dans notre étude.



**Tableau 4 : Adaptation de la posologie des anticancéreux suggérée selon l'atteinte rénale**

| DCI [Références]                               | Stades I-II<br>(60-90 ml/min)     | Stade III<br>(30-60 ml/min)   | Stade IV<br>(15-30 ml/min) | Stade V<br>(< 15 ml/min) | Pourcentage de la dose excrétée dans les urines |
|--|-----------------------------------|---|----------------------------|--------------------------|---|
| <b>5-FU</b> [80]                               | NON                               | NON   | NON                        | NON                      | 10  |
| <b>Bevacizumab</b> [100,101,102]               | ND                                | ND  | ND                         | ND                       | ND  |
| <b>Capécitabine</b> [62,74]                    | NON                               | - 25%   | CI                         | CI                       | 95,5  |
| <b>Carboplatine</b> [70,71,72]                 | Selon la formule de Calvert (95%) |   |                            |                          | 95  |
| <b>Cetuximab</b> [101,103,104]                 | ND                                | ND  | ND                         | ND                       | ND  |
| <b>Cisplatine</b> [61,62,63,64,65,66,67,68,69] | NON                               | - 50%   | -50%                       | CI                       | 90  |
| <b>Cyclophosphamide</b> [61,62]                | NON                               | NON   | NON                        | - 25%                    | 60-80   |
| <b>Docétaxel</b> [62,75]                       | NON                               | NON   | - 20%                      | -20%                     | 6   |
| <b>Doxorubicine</b> [76,77]                    | NON                               | NON   | NON                        | NON                      | 10  |
| <b>Doxorubicine liposomale</b> [77]            | ND                                | ND  | ND                         | ND                       | 5   |
| <b>Epirubicine</b> [76,77]                     | NON                               | NON   | NON                        | NON                      | 9   |
| <b>Erlotinib</b> [61,106]                      | NON                               | NON   | NON                        | NON                      | ND  |
| <b>Etoposide</b> [61,62,78,79]                 | NON                               | - 25%   | - 25%                      | - 50%                    | 40-60   |
| <b>Gémcitabine</b> [75,81,82]                  | NON                               | NON   | NON                        | NON                      | < 10  |
| <b>Irinotécan</b> [83]                         | ND                                | ND  | ND                         | ND                       | < 20  |
| <b>Méthotrexate</b> [61,62,86,87,88,89]        | ND                                | - 25%   | - 50%                      | CI                       | 55-88   |
| <b>Mitoxantrone</b> [61,62,90]                 | NON                               | NON   | NON                        | NON                      | < 11  |
| <b>Oxaliplatine</b> [63,73]                    | NON                               | NON   | NON                        | CI                       | 54  |
| <b>Paclitaxel</b> [91,92]                      | NON                               | NON   | NON                        | NON                      | 1,3-12,6  |
| <b>Panitumumab</b> [62]                        | ND                                | ND  | ND                         | ND                       | ND  |
| <b>Pemetrexed</b> [93,94,95]                   | NON                               | Cl <sub>Cr</sub> < 45ml/min : CI  |                            |                          | 70-90   |
| <b>Topotécan</b> [61,96]                       | NON                               | 40 < Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) < 60 : 100%<br>39 < Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) < 20 : - 50%<br>Cl <sub>Cr</sub> < 20 ml/min : - 75%           |                            |                          | 20-60   |
| <b>Trastuzumab</b> [105]                       | ND                                | ND  | ND                         | ND                       | ND  |
| <b>Vincristine</b> [97,98]                     | NON                               | NON   | NON                        | NON                      | 10-20   |
| <b>Vinorelbine</b> [99]                        | NON                               | NON   | NON                        | - 20%                    | Très faible                                     |
| <b>Zolendronate</b> [61,62,107,108]            | NON                               | 50 < Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) < 60 : -12,5%<br>40 < Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) < 50 : -17,5%<br>30 < Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) < 40 : - 25% |                            | CI                       | 39  |

CI : Contre indication

ND : Données non disponibles

NON : Pas de recommandations de l'adaptation de la posologie, mais utilisation avec précautions

## **B. Etude de l'adaptation de la posologie des anticancéreux à la fonction rénale réalisée à l'hôpital Intercommunal de Créteil**

### **B-I. Préambule**

L'insuffisance rénale chronique en France est un problème de santé publique. L'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale ne cessent de croître dans les pays industrialisés. L'insuffisance rénale chronique terminale concerne plus de 50 000 personnes en France dont 60% sont en dialyse et 40% ont un greffon rénal fonctionnel. Dans le cadre d'un rapport sur la santé et la nutrition aux Etats-Unis, les experts ont montré que l'hypertension artérielle, le diabète, principalement de type 2 et l'âge (plus de 65 ans) sont des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale [47]. Cependant, il existe peu d'études portant sur la fréquence d'atteinte rénale chez les patients cancéreux. Les complications rénales pendant l'évolution des cancers ont été répertoriées. Les effets secondaires rénaux des anticancéreux peuvent s'exprimer sous toutes les formes : insuffisance rénale fonctionnelle, glomérulopathie, toxicité tubulaire directe, obstruction tubulaire, syndrome hémolytique et urémique, etc. L'étude IRMA de l'équipe Launay-Vacher reste l'étude la plus importante sur la prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancers [109]. Pour chaque patient, la clairance de la créatinine est calculée par les formules de CG et MDRD. Cette étude retrouve 57,4% de patients insuffisants rénaux selon CG et 52,9% selon MDRD. Cependant, la bandelette urinaire n'a pas été effectuée chez les patients dans l'étude IRMA donc les marqueurs urinaires de l'atteinte rénale (protéinurie, leucocyturie, hématurie) ne sont pas exploitables. Par conséquent, les patients ayant une maladie rénale chronique parmi celles qui ont un DFG estimé entre 60 et 89 ml/min ne sont pas pris en compte.

Nous avons voulu vérifier ce résultat et avons mis en place une étude prospective avec l'objectif primaire de déterminer la prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancers. Notre objectif secondaire a été d'évaluer l'adaptation de la posologie des anticancéreux chez les patients insuffisants rénaux.

### **B-II. Patients et méthodes**

Notre travail a consisté en une étude observationnelle prospective de la fonction rénale et de l'adaptation de la posologie des anticancéreux chez les patients atteints de néoplasie, traités dans les services d'Oncologie Médicale et de Pneumologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil du 17 mai au 18 juin 2010.

### **B-II-1. Sélection des patients.**

Nous avons sélectionné les patients recevant une chimiothérapie dans les deux services, pour lesquels les données de créatininémie et de test de la bandelette urinaire étaient disponibles.

Les critères d'exclusion de notre sélection étaient les patients âgés de moins de 18 ans, les insuffisants rénaux aigus et les greffés rénaux.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies :

- numéro d'immatriculation du patient (NIP),
- date de naissance,
- âge,
- taille,
- poids,
- diagnostic du cancer,
- métastase : oui ou non. Si oui, quel organe ?,
- nombre de lignes de chimiothérapie,
- nombre de cycles de chimiothérapie (toutes les lignes confondues),
- posologie des anticancéreux prescrits,
- hypertension artérielle : oui ou non,
- diabète : oui ou non,
- poly médication : oui ou non,
- tabac : oui ou non,
- sevrage tabagique : oui ou non,
- créatininémie,
- hémoglobininémie,
- bandelette urinaire : protéinurie, hématurie et leucocyturie.

Le diabète, l'hypertension artérielle, l'exposition au tabac étant à l'origine d'une majeure partie des néphropathies responsables d'insuffisance rénale chronique, nous les avons recherchés dans les antécédents des patients. Le recueil de données est alors binaire répondant par oui ou non, quelque soit le type de diabète, les traitements suivis ou le sevrage tabagique.

### **B-II-2. Définition de l'hypertension artérielle (HTA).**

L'hypertension artérielle a été définie sur l'existence d'au moins un de ces critères :

- le patient se sait hypertendu
- la présence d'au moins un médicament antihypertenseur dans son traitement habituel
- la pression artérielle systolique est supérieure à 140 mmHg et/ou la pression diastolique est supérieure à 90 mmHg au moment de la consultation médicale

### **B-II-3. Méthodes d'estimation du DFG.**

La valeur supérieure de la créatininémie a été choisie arbitrairement de 110  $\mu\text{mol/l}$  dans notre étude. La fonction rénale a été estimée par le DFG calculé selon les deux formules :

- la formule de Cockcroft et Gault avec créatininémie exprimée en  $\mu\text{mol/l}$  :

$$\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml/min}) = k \times [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}] / P_{\text{Cr}}$$

$k = 1,23$  pour les hommes

$k = 1,04$  pour les femmes

L'âge est exprimé en années et le poids en kg

- la formule d'a MDRD avec créatininémie exprimée en  $\text{mg/dl}$  :

$$\text{CL}_{\text{Cr}} (\text{ml/min}/1,73\text{m}^2) = k \times 186 \times (P_{\text{Cr}})^{-1.154} \times (\text{âge})^{-0.203}$$

$k = 1$  pour les hommes

$k = 0,742$  pour les femmes

### **B-II-4. Les marqueurs urinaires d'atteinte rénale.**

L'atteinte rénale a été suggérée par la présence de protéinurie ( $\geq 1+$ ), hématurie ( $\geq 1+$ ) ou leucocyturie ( $\geq 1+$ ).

La fonction rénale a été classifiée à partir du DFG calculé et l'atteinte rénale selon la classification de K/DOQI-KDIGO [55] :

Stade I : DFG  $\geq 90$  ml/min : fonction rénale normale avec les marqueurs d'atteinte rénale.

Stade II :  $60 \leq \text{DFG} < 90$  ml/min : diminution légère du DFG avec les marqueurs d'atteinte rénale.

Stade III :  $30 \leq \text{DFG} < 60$  ml/min : diminution modérée du DFG.

Stade IV :  $15 \leq \text{DFG} < 30$  ml/min : diminution sévère du DFG.

Stade V :  $\text{DFG} < 15$  ml/min : insuffisance rénale terminale.

### **B-II-5. Formule de calcul de la surface corporelle**

La formule utilisée est celle de Dubois-Dubois

$$\text{Surface corporelle (m}^2\text{)} = 0,20247 \times \text{Taille(m)}^{0,725} \times \text{Poids(kg)}^{0,425}$$

### **B-II-6. L'indice de masse corporelle (IMC)**

$$\text{IMC} = \text{Poids (Kg)} / (\text{Taille (m)})^2$$

L'IMC est défini selon l'OMS :

$\text{IMC} < 18,5$  kg/m<sup>2</sup> : dénutri

$18,5 \leq \text{IMC} < 25$  kg/m<sup>2</sup> : normal

$25 \leq \text{IMC} < 30$  kg/m<sup>2</sup>: surpoids

$\text{IMC} > 30$  kg/m<sup>2</sup>: obèse

### **B-II-7. Le poids idéal (PI)**

Le PI de chaque patient est calculé par la formule de Lorentz :

$$\text{PI(homme)} = \text{Taille} - 100 - [(\text{taille} - 150)]/4$$

$$\text{PI(femme)} = \text{Taille} - 100 - [(\text{taille} - 150)]/2$$

Le PI est exprimé en kg et la taille en cm

### **B-II-8. L'anémie**

L'anémie a été définie selon les critères de l'OMS :

Hémoglobine < 12 g/dl chez les femmes et < 13 g/dl chez les hommes.

### **B-II-9. Poly médication**

La poly médication a été définie arbitrairement à 5 médicaments ou plus dans le traitement habituel chronique des patients. Les patients atteints de cancers sont souvent traités par antalgiques, antihypertenseurs, anxiolytiques, antidépresseurs ou antirhumatismaux qui pourraient altérer la fonction rénale. Certaines classes pharmacologiques bien sûr connues pour leur néphrotoxicité pourraient interférer. Toutefois, il était assez complexe d'établir un recueil de données pour chaque famille thérapeutique. Nous avons par conséquent décidé de ne pas aborder les interactions médicamenteuses dans cette étude.

### **B-II-10. Statistiques**

L'analyse des données des patients a été réalisée avec le logiciel XLSTAT.

## **B-III. Résultats.**

### **B-III-1. Description de la population. (tableau 5)**

Parmi les 226 patients recevant la chimiothérapie dans les services d'Oncologie et de Pneumologie du 17 mai au 18 juin 2010, 226 patients ont été inclus dans notre étude dans un premier temps. Cependant 18 d'entre eux n'ont pas pu être évalués en raison d'un nombre de données manquantes dans le dossier médical comme par exemple créatininémie ou bandelette urinaire.

Finalement, les données de 208 patients (117 femmes, soit 56,3% et 91 hommes soit 43,8% ont été étudiées).

L'âge moyen était de  $62 \pm 9,5$  ans (de 33 à 90 ans). 95 patients (45,7%) avaient plus de 65 ans.

Le poids moyen était de  $67 \pm 11,5$  kg (de 39 à 111 kg) et l'IMC moyen calculé était de  $24,5 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup> (14,6 à 40,5 kg/m<sup>2</sup>).

La surface cutanée moyenne était de  $1,73 \pm 0,2$  m<sup>2</sup>. Dix-huit patients avaient une surface cutanée de plus de 2 m<sup>2</sup>.

Les 5 types de cancers les plus fréquents étaient : poumon (64 patients, 29,5%), sein (61 patients, 28,1%), colorectal (25 patients, 11,5%), voies aéro-digestives supérieures (ORL) (24 patients, 11,1%) et ovaire (15 patients, 6,9%).

Les sites de métastases les plus observés étaient : foie (35 patients, 12,4%), os (35 patients, 12,4%), poumon (33 patients, 11,7%), péritoine (23 patients, 8,1%) et ganglions (20 patients, 7,1%).

L'hémoglobine moyenne était de  $12 \pm 0,4$  g/dl. Selon la définition de l'OMS, l'anémie a été retrouvée chez 61 hommes (67,0%) (Hb < 13 g/dl) et 62 femmes (53,0%) (Hb < 12 g/dl). Avec la population totale, 54 patients (26,0%) avaient une valeur d'Hb inférieure à 11 g/dl.

| <b>Tableau 5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients</b> |                       |                         |                        |
|--|-----------------------|-------------------------|------------------------|
|  | <b>Tous (n = 208)</b> | <b>Femmes (n = 117)</b> | <b>Hommes (n = 91)</b> |
| <b>Age (ans)</b>   | 62 ± 9,5              | 60 ± 7,7                | 65 ± 10,9              |
| <b>Poids (Kg)</b>  | 67 ± 11,5             | 62 ± 10,9               | 73 ± 10,4              |
| <b>Taille (cm)</b>   | 165 ± 7,2             | 160 ± 5,0               | 171 ± 5,7              |
| <b>SC (m<sup>2</sup>)</b>  | 173 ± 0,2             | 1,63 ± 0,1              | 184 ± 0,1              |
| <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>  | 24,53 ± 3,8           | 24,31 ± 4,0             | 24,80 ± 3,5            |
| <b>Poids Idéal (Fg)</b>  | 60 ± 5,9              | 55 ± 2,5                | 66 ± 4,2               |
| <b>Diabète n (%)</b>   | 23 (11,1)             | 7 (6,0)                 | 16 (17,6)              |
| <b>HTA n (%)</b>   | 85 (40,9)             | 37 (31,6)               | 48 (52,8)              |
| <b>Poly médication n (%)</b>   | 56 (26,9)             | 24 (20,5)               | 32 (35,2)              |
| <b>Fumeurs n (%)</b>   | 33 (15,9)             | 11 (9,4)                | 22 (24,2)              |
| <b>Anciens fumeurs n (%)</b>   | 54 (26,0)             | 14 (12,0)               | 40 (44,0)              |
| <b>Age ≥ 65 ans n (%)</b>  | 95 (45,7)             | 52 (44,4)               | 43 (47,5)              |
| <b>Hémoglobine (g/dl)</b>  | 12,0 ± 1,4            | 11,8 ± 1,2              | 12,2 ± 1,6             |
| <b>Types de Cancer n (%)</b>   |                       |                         |                        |
| <b>Poumon</b>  | 64 (29,5)             | 19 (15,8)               | 45 (46,4)              |
| <b>Sein</b>  | 61 (28,1)             | 61 (50,8)               | 0 (0,0)                |
| <b>ORL</b>   | 24 (11,1)             | 4 (3,3)                 | 20 (20,6)              |
| <b>Colon</b>   | 22 (10,1)             | 9 (7,5)                 | 13 (13,4)              |
| <b>Ovaires</b>   | 15 (6,9)              | 15 (12,5)               | 0 (0,0)                |
| <b>Œsophage</b>  | 6 (2,8)               | 0 (0,0)                 | 6 (6,2)                |
| <b>Prostate</b>  | 6 (2,8)               | 0 (0,0)                 | 6 (6,2)                |
| <b>Métastases n (%)</b>  |                       |                         |                        |
| <b>Foie</b>  | 35 (12,4)             | 17 (10,1)               | 18 (15,7)              |
| <b>Os</b>  | 35 (12,4)             | 17 (10,1)               | 18 (15,7)              |
| <b>Poumons</b>   | 33 (11,7)             | 21 (12,5)               | 12 (10,4)              |
| <b>Péritoine</b>   | 23 (8,1)              | 19 (11,3)               | 4 (3,5)                |
| <b>Créatininémie (µmol/l)</b>  | 75,71 ± 18,6          | 68,68 ± 15,4            | 84,74 ± 20,3           |

### **B-III-2. Description de la fonction rénale. (Tableau 6)**

La créatininémie moyenne était de 75,71 ± 18,6 µmol/l (entre 35 et 171,69 µmol/l). Parmi 208 patients, 18 patients avaient une créatininémie supérieure à 110 µmol/l.



La clairance de la créatinine estimée par la formule de CG et aMDRD au moment de l'étude était en moyenne de  $83,78 \pm 25$  ml/min et de  $91,33 \pm 23,2$  ml/min respectivement.

En utilisant la formule aMDRD, 133 patients (63,9%) ont été retrouvés avec une maladie rénale selon la classification K/DOQI-KDIGO. La distribution des stades était la suivante :

- 74 patients (35,6%) avaient une fonction rénale normale (DFG > 60 ml/min) sans atteinte rénale (absence d'anomalie urinaire).
- 52 patients (25,0%) avaient une fonction rénale normale avec atteinte rénale (Stade I).
- 53 patients (25,5%) avaient une insuffisance rénale légère avec atteinte rénale (Stade II).
- 28 patients (13,5%) avaient une insuffisance rénale modérée (Stade III).
- 1 patient (0,5%) avait une insuffisance rénale sévère (Stade IV).

Il n'y avait pas de patient en insuffisance rénale de stade V (tableau 6).

En utilisant la formule CG, la prévalence de la maladie rénale a atteint 68,8% (143 patients). Le nombre de patients aux stades I et II de la maladie rénale a diminué par rapport aux patients dont on a utilisé la formule aMDRD : 41 (19,7%) et 48 (23,1%) patients, respectivement. Cependant, une augmentation du nombre de patients aux stades III et IV de la maladie rénale ont été observée : 51 (24,5%) et 3 (1,4%) patients, respectivement. Il n'y avait pas de patient en stade V (tableau 6).

Un DFG < 60 ml/min a été trouvé chez 29 (13,9%) et 58 (27,9%) patients lorsqu'il a été calculé par les formules aMDRD et CG, respectivement.

**Tableau 6 : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-KDIGO**

| Définition des stades de l'IR |   | C G (ml/min)  |                 |                 | a MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |                 |                 |
|-------------------------------|---|---------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                               |   | Tous<br>n (%) | Femmes<br>n (%) | Hommes<br>n (%) | Tous<br>n (%)                        | Femmes<br>n (%) | Hommes<br>n (%) |
| <b>I</b>                      | <b>DFG ≥ 90</b> et<br>Protéinurie ≥ 1+ ou<br>Leucocyturie ≥ 1+ ou<br>Hématurie ≥ 1+         | 41<br>(19,7)  | 20<br>(17,1)    | 21<br>(23,1)    | 52<br>(25,0)                         | 26<br>(22,2)    | 26<br>(28,6)    |
| <b>II</b>                     | <b>60 ≤ DFG &lt; 90</b> et<br>Protéinurie ≥ 1+ ou<br>Leucocyturie ≥ 1+ ou<br>Hématurie ≥ 1+ | 48<br>(23,1)  | 25<br>(21,4)    | 22<br>(24,2)    | 53<br>(25,5)                         | 29<br>(24,8)    | 23<br>(25,3)    |
| <b>III</b>                    | <b>30 ≤ DFG &lt; 60</b>   | 51<br>(24,5)  | 32<br>(27,4)    | 19<br>(20,9)    | 28<br>(13,5)                         | 15<br>(12,8)    | 13<br>(14,3)    |
| <b>IV</b>                     | <b>15 ≤ DFG &lt; 30</b>   | 3<br>(2,6)    | 3<br>(2,6)      | 0<br>(0,0)      | 1<br>(0,5)                           | 1<br>(0,9)      | 0<br>(0,0)      |
| <b>V</b>                      | <b>DFG &lt; 15</b>  | 0<br>(0,0)    | 0<br>(0,0)      | 0<br>(0,0)      | 0<br>(0,0)                           | 0<br>(0,0)      | 0<br>(0,0)      |
| <b>N</b>                      |   | <b>208</b>    | <b>117</b>      | <b>91</b>       | <b>208</b>                           | <b>117</b>      | <b>91</b>       |

### **B-III-2-1. Créatininémie normale et DFG**

Bien que 190 patients (91,3%) aient une créatininémie normale ( $\leq 110 \mu\text{mol/l}$ ), 125 d'entres eux (65,8%) selon la formule de CG et 115 (60,5%) selon la formule de aMDRD, présentaient une maladie rénale (tableau 7).

| Tableau 7 : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-KDIGO et en fonction de la créatinémie $\leq 110 \mu\text{mol/l}$ |   |              |      |                                     |      |
|--|---|--------------|------|-------------------------------------|------|
| Définition des stades de l'IR  |   | C G (ml/min) |      | a MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |      |
|  |   | n            | %    | n                                   | %    |
| I  | DFG $\geq 90$ et<br>Protéinurie $\geq 1+$ ou<br>Leucocyturie $\geq 1+$ ou<br>Hématurie $\geq 1+$        | 40           | 21,1 | 51                                  | 26,8 |
| II   | 60 $\leq$ DFG $< 90$ et<br>Protéinurie $\geq 1+$ ou<br>Leucocyturie $\geq 1+$ ou<br>Hématurie $\geq 1+$ | 46           | 24,2 | 52                                  | 27,4 |
| III  | 30 $\leq$ DFG $< 60$  | 38           | 20,0 | 12                                  | 6,3  |
| IV<br>V  | DFG $< 30$  | 1            | 0,5  | 0                                   | 0,0  |
| Tous les stades  |   | 125          | 65,8 | 115                                 | 60,5 |

### B-III-2-2. Prévalence de la protéinurie et anomalie du sédiment urinaire (tableau 8)

Une protéinurie a été dépistée chez 114 (54,8%), une hématurie chez 23 (11,05%) et une leucocyturie chez 26 (12,5%) patients, respectivement. La présence à la fois d'une protéinurie et d'une hématurie a été observée chez 16 patients soit 7,7%.

| Tableau 8 : Marqueurs d'atteinte rénale |        |        |    |        |    |        |            |       |
|---|--------|--------|----|--------|----|--------|------------|-------|
|   | Traces | n (%)  | +  | n (%)  | ++ | n (%)  | $\geq$ +++ | n (%) |
| Protéinurie                             | 27     | (13,0) | 76 | (36,5) | 28 | (13,5) | 10         | (4,8) |
| Hématurie                               | 47     | (22,6) | 5  | (2,4)  | 5  | (2,9)  | 12         | (5,8) |
| Leucocyturie                            | 24     | (11,5) | 13 | (6,3)  | 2  | (1,0)  | 11         | (5,3) |

### B-III-2-3. Résultats du DFG estimé en fonction du sexe (tableau 9)

Selon la formule CG, l'estimation du DFG moyen était de  $86,9 \pm 24,6$  ml/min chez les hommes et de  $81,51 \pm 25$  ml/min chez les femmes. Par contre, la valeur moyenne du DFG

selon aMDRD était de  $93,48 \pm 23,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez les hommes et de  $89,66 \pm 22,5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez les femmes.

**Tableau 9 : Analyses des DFG en fonction du sexe et du poids idéal (PI)**

|  | Tous         | Femmes       | Hommes       |
|--|--------------|--------------|--------------|
| <b>C G</b>                                   |              |              |              |
| <b>C G-Cl<sub>Cr</sub> (ml/min)</b>          | 83,78 ± 25   | 81,51 ± 25   | 86,9 ± 24,6  |
| <b>C G(PI)-Cl<sub>Cr</sub> (ml/min)</b>      | 77,45 ± 22,6 | 85,61 ± 23,4 | 66,97 ± 18,1 |
| <b>a MDRD-DFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> | 91,33 ± 23,2 | 89,66 ± 22,5 | 93,48 ± 23,9 |

#### B-III-2-4. DFG en fonction de l'indice de masse corporelle

Le DFG estimé a été réparti en fonction de l'indice de masse corporelle des patients, en utilisant comme valeurs seuils, les valeurs de l'IMC définissant la dénutrition (IMC = 18,5) la surcharge pondérale (IMC = 25 kg/m<sup>2</sup>) et l'obésité (IMC = 30 kg/m<sup>2</sup>). Pour ces différents groupes, nous avons calculé le DFG par la formule CG en utilisant le poids idéal du patient estimé selon la formule de Lorentz (CG(PI)).

Pour l'IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, la formule CG(PI) avait le biais le plus faible et était la plus performante. Dans la même catégorie, le CG était la formule la moins précise, la moins performante et celle qui a le biais le plus important.

Pour l'IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, la formule aMDRD est la plus précise.

Pour  $25 \leq \text{IMC} < 30$  kg/m<sup>2</sup>, les formules CG et aMDRD étaient également applicables (tableau 10).

**Tableau 10 : Analyses des DFG estimés et classés selon l'indice de masse corporelle (IMC)**

|  | C G-Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) |        |            | C G(PI)-Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) |       |            | a MDRD-DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) |        |            |
|--|-------------------------------|--------|------------|-----------------------------------|-------|------------|--|--------|------------|
|  | Moyenne                       | Biais  | Ecart type | Moyenne                           | Biais | Ecart type | Moyenne                                  | Biais  | Ecart type |
| <b>IMC &lt; 18,5</b><br><b>n = 16</b>    | 73,04                         | -10,74 | 20,94      | 97,45                             | 20,00 | 28,12      | 111,65                                   | 20,32  | 35,11      |
| <b>25 ≤ IMC &lt; 30</b><br><b>n = 59</b> | 87,68                         | 3,90   | 29,68      | 70,61                             | -6,84 | 23,89      | 87,19                                    | - 4,14 | 28,04      |
| <b>IMC ≥ 30</b><br><b>n = 26</b>         | 114,20                        | 30,42  | 37,40      | 78,00                             | 0,55  | 25,43      | 90,33                                    | - 0,99 | 25,66      |

Parmi les 16 patients dénutris (7,7%), 12 (75,0%), 10 (62,6%) et 9 patients (56,2%) présentaient une atteinte rénale selon les formules de CG, aMDRD et CG(PI), respectivement (tableau 11).

| <b>Tableau 11 : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-K/DIGO et en fonction de l'IMC &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup> pour n = 16</b> |   |                                     |                                     |             |   |             |  |             |
|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------|---|-------------|--|-------------|
| <b>Définition des stades de l'IR</b>   |   |                                     | <b>C G-Cl<sub>Cr</sub> (ml/min)</b> |             | <b>C G(PI)-Cl<sub>Cr</sub> (ml/min)</b> |             | <b>a MDRD-DFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> |             |
|  |   |                                     | <b>n</b>                            | <b>%</b>    | <b>n</b>                                | <b>%</b>    | <b>n</b>                                     | <b>%</b>    |
| <b>I</b>   | <b>DFG ≥ 90</b><br><b>Protéinurie ≥ 1+</b><br><b>Leucocyturie ≥ 1+</b><br><b>Hématurie ≥ 1+</b>         | <b>et</b><br><b>ou</b><br><b>ou</b> | 2                                   | 12,5        | 4                                       | 25,0        | 7  | 43,8        |
| <b>II</b>  | <b>60 ≤ DFG &lt; 90</b><br><b>Protéinurie ≥ 1+</b><br><b>Leucocyturie ≥ 1+</b><br><b>Hématurie ≥ 1+</b> | <b>et</b><br><b>ou</b><br><b>ou</b> | 4                                   | 25,0        | 4                                       | 25,0        | 2  | 12,5        |
| <b>III</b>   | <b>30 ≤ DFG &lt; 60</b>   |                                     | 6                                   | 37,5        | 1                                       | 6,3         | 1  | 6,3         |
| <b>IV</b><br><b>V</b>  | <b>DFG &lt; 30</b>  |                                     | 0                                   | 0,0         | 0                                       | 0,0         | 0  | 0,0         |
| <b>Tous les stades</b>   |   |                                     | <b>12</b>                           | <b>75,0</b> | <b>9</b>                                | <b>56,3</b> | <b>10</b>                                    | <b>62,6</b> |

Dans la population de patients obèses, la maladie rénale a été retrouvée chez 15 patients (57,7%) dans toutes les formules CG, aMDRD et CG(PI), respectivement. Dans la population de patients en surcharge pondérale, 37 (62,7%), 38 (64,4%) et 40 (67,8%) patients présentaient la maladie rénale selon les formules de CG, aMDRD et CG(PI), respectivement (tableaux 12 et 13).

| Tableau 12 : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-K/DIGO et en fonction de l'IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> pour n = 26 |  |                               |      |                                   |      |   |      |
|--|--|-------------------------------|------|-----------------------------------|------|---|------|
| Définition des stades de l'IR  |  | C G-Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) |      | C G(PI)-Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) |      | a MDRD-DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |      |
|  |  | n                             | %    | n                                 | %    | n                                       | %    |
| I  | DFG $\geq 90$ et Protéinurie $\geq 1+$ ou Leucocyturie $\geq 1+$ ou Hématurie $\geq 1+$        | 9                             | 34,6 | 2                                 | 7,7  | 5                                       | 19,2 |
| II   | 60 $\leq$ DFG $< 90$ et Protéinurie $\geq 1+$ ou Leucocyturie $\geq 1+$ ou Hématurie $\geq 1+$ | 5                             | 19,2 | 7                                 | 26,7 | 8                                       | 30,8 |
| III  | 30 $\leq$ DFG $< 60$   | 1                             | 3,8  | 5                                 | 19,2 | 2                                       | 7,7  |
| IV<br>V  | DFG $< 30$   | 0                             | 0,0  | 1                                 | 3,8  | 0                                       | 0,0  |
| Tous les stades  |  | 15                            | 57,7 | 15                                | 57,7 | 15                                      | 57,7 |

| Tableau 13 : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-K/DIGO et en fonction de 25 $\leq$ IMC $< 30$ kg/m <sup>2</sup> pour n = 59 |  |                               |      |                                   |      |   |      |
|---|--|-------------------------------|------|-----------------------------------|------|---|------|
| Définition des stades de l'IR   |  | C G-Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) |      | C G(PI)-Cl <sub>Cr</sub> (ml/min) |      | a MDRD-DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |      |
|   |  | n                             | %    | n                                 | %    | n                                       | %    |
| I   | DFG $\geq 90$ et Protéinurie $\geq 1+$ ou Leucocyturie $\geq 1+$ ou Hématurie $\geq 1+$        | 15                            | 25,4 | 3                                 | 5,1  | 13                                      | 22,0 |
| II  | 60 $\leq$ DFG $< 90$ et Protéinurie $\geq 1+$ ou Leucocyturie $\geq 1+$ ou Hématurie $\geq 1+$ | 12                            | 20,3 | 19                                | 32,2 | 15                                      | 25,4 |
| III   | 30 $\leq$ DFG $< 60$   | 10                            | 16,9 | 16                                | 27,1 | 9                                       | 15,2 |
| IV<br>V   | DFG $< 30$   | 0                             | 0,0  | 2                                 | 3,4  | 1                                       | 1,7  |
| Tous les stades   |  | 37                            | 62,7 | 40                                | 67,8 | 38                                      | 64,3 |

### **B-III-2-5. Analyse statistique des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancer.**

Une régression logistique a été appliquée pour déterminer les facteurs prédictifs d'altération de la fonction rénale chez les patients atteints de néoplasie traités par la chimiothérapie. Les DFG moyens ont été calculés pour le sous groupe de patients en présence du facteur étudié et pour le sous groupe de patients n'ayant aucun facteur de risque. La différence entre les deux DFG moyennes a été calculée avec le z-test. Elle est statistiquement significative lorsque la valeur de p est inférieure à 5%.

Le tableau 14 indique les DFG moyens de différents facteurs étudiés.

| <b>Tableau 14 : Facteurs de risque d'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancer traité par chimiothérapie</b> |          |                                     |          |
|---|----------|-------------------------------------|----------|
| <b>Variabes</b>   | <b>n</b> | <b>CG –CL<sub>Cr</sub> (ml/min)</b> | <b>p</b> |
| <b>HTA</b>  | 85       | 80,27                               | 0,00272  |
| <b>Diabète</b>  | 23       | 71,94                               | 0,00047  |
| <b>Poly médication</b>  | 56       | 82,19                               | 0,00889  |
| <b>Tabac</b>  | 87       | 83,06                               | 0,0082   |
| <b>Age ≥ 65 ans</b>   | 95       | 69,14                               | 0,0001   |

Les résultats du DFG estimé des sous groupes en présence du facteur étudié ont été classés selon les cinq stades des K/DOQI-KDIGO.

Chez les 95 patients âgés de 65 ans et plus, 68 patients (71,6%) présentaient la maladie rénale lorsque la fonction rénale a été estimée par la formule aMDRD. Parmi ces patients, 29,5% et 22,1% avaient la maladie rénale de stade II et III. Il n'y avait pas d'insuffisance rénale sévère ou terminale. (tableau 15)

| Tableau 15 : Analyse des DFG estimés et classés en fonction des facteurs de risques |         |  |                      |                          |                                  |                        |                               |
|---|---------|--|----------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------------|
|   |         | Définition IR  | HTA<br>nb (%) n = 85 | Diabète<br>nb (%) n = 23 | Poly médication<br>nb (%) n = 56 | Tabac<br>nb (%) n = 87 | Age ≥ 65 ans<br>nb (%) n = 95 |
| CG-Cl <sub>Cr</sub> (ml/min)  | I       | DFG ≥ 90<br>Protéinurie ≥ 1+<br>Leucocyturie ≥ 1+<br>Hématurie ≥ 1+      | 15<br>(17,7)         | 3<br>(13,0)              | 16<br>(28,6)                     | 20<br>(23,0)           | 9<br>(9,5)                    |
|   | II      | 60 ≤ DFG < 90<br>Protéinurie ≥ 1+<br>Leucocyturie ≥ 1+<br>Hématurie ≥ 1+ | 18<br>(21,2)         | 9<br>(39,1)              | 14<br>(25,0)                     | 19<br>(21,8)           | 28<br>(29,5)                  |
|   | III     | 30 ≤ DFG < 60  | 21<br>(24,7)         | 6<br>(26,1)              | 10<br>(17,9)                     | 24<br>(27,6)           | 37<br>(39,0)                  |
|   | IV<br>V | DFG < 30   | 3<br>(3,5)           | 2<br>(8,7)               | 3<br>(5,4)                       | 0<br>(0,0)             | 0<br>(0,0)                    |
| a MDRD-DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )   | I       | DFG ≥ 90<br>Protéinurie ≥ 1+<br>Leucocyturie ≥ 1+<br>Hématurie ≥ 1+      | 19<br>(22,4)         | 6<br>(8,7)               | 16<br>(28,6)                     | 27<br>(31,0)           | 19<br>(20,0)                  |
|   | II      | 60 ≤ DFG < 90<br>Protéinurie ≥ 1+<br>Leucocyturie ≥ 1+<br>Hématurie ≥ 1+ | 21<br>(24,7)         | 7<br>(30,4)              | 16<br>(25,6)                     | 21<br>(24,1)           | 28<br>(29,5)                  |
|   | III     | 30 ≤ DFG < 60  | 18<br>(21,2)         | 7<br>(30,4)              | 10<br>(17,9)                     | 12<br>(13,8)           | 21<br>(22,1)                  |
|   | IV<br>V | DFG < 30   | 0<br>(0,0)           | 0<br>(0,0)               | 0<br>(0,0)                       | 0<br>(0,0)             | 0<br>(0,0)                    |

### B-III-2-6. DFG estimé et types de cancer

Chez les patients atteints des cinq cancers les plus fréquents, 17 patients (8,2%) avaient la créatininémie supérieure à 110 µmol/l.

La fréquence de maladie rénale dans ces sous groupes était légèrement plus élevée que celle de la population totale. En effet, dans le sous groupe de patients atteints de cancer colorectal, 80% et 76% des patients présentaient la maladie rénale selon les formules CG et aMDRD, respectivement (tableau 16).



**Tableau 16 : Pourcentage de la maladie rénale classée selon K/DOQI-K/DIGO chez les sous-groupes des cinq cancers les plus fréquents**

|  |                    |  |                       | <b>Poumon<br/>n (%)</b> | <b>Sein<br/>n (%)</b> | <b>Colorectal<br/>n (%)</b> | <b>ORL<br/>n (%)</b> | <b>Ovaire<br/>n (%)</b> |
|--|--------------------|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------------|
|  |                    | <b>Définition IR</b>   | <b>N</b>              | <b>64</b>               | <b>61</b>             | <b>25</b>                   | <b>24</b>            | <b>15</b>               |
| <b>CG-Cl<sub>Cr</sub> (ml/min)</b>           | <b>I</b>           | DFG ≥ 90 et Protéinurie ≥ 1+ ou Leucocyturie ≥ 1+ ou Hématurie ≥ 1+      | 41                    | 13 (20,3)               | 12 (19,7)             | 6 (24,0)                    | 5 (20,8)             | 1 (6,7)                 |
|  | <b>II</b>          | 60 ≤ DFG < 90 et Protéinurie ≥ 1+ ou Leucocyturie ≥ 1+ ou Hématurie ≥ 1+ | 48                    | 17 (26,6)               | 14 (23,0)             | 9 (36,0)                    | 3 (12,5)             | 3 (20,0)                |
|  | <b>III</b>         | 30 ≤ DFG < 60  | 51                    | 15 (23,4)               | 11 (18,0)             | 5 (20,0)                    | 6 (25,0)             | 5 (33,3)                |
|  | <b>IV<br/>V</b>    | DFG < 30   | 3                     | 0 (0,0)                 | 2 (3,3)               | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)              | 1 (6,7)                 |
|  | <b>TOTAL n (%)</b> |  | <b>143<br/>(68,8)</b> | <b>45 (70,3)</b>        | <b>39 (64,0)</b>      | <b>20 (80,0)</b>            | <b>14 (58,3)</b>     | <b>10 (66,7)</b>        |
| <b>a MDRD-DFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b> | <b>I</b>           | DFG ≥ 90 et Protéinurie ≥ 1+ ou Leucocyturie ≥ 1+ ou Hématurie ≥ 1+      | 52                    | 17 (26,6)               | 14 (23,0)             | 8 (32,0)                    | 7 (29,2)             | 2 (13,3)                |
|  | <b>II</b>          | 60 ≤ DFG < 90 et Protéinurie ≥ 1+ ou Leucocyturie ≥ 1+ ou Hématurie ≥ 1+ | 53                    | 17 (26,6)               | 16 (26,2)             | 10 (40,0)                   | 2 (8,3)              | 2 (13,3)                |
|  | <b>III</b>         | 30 ≤ DFG < 60  | 28                    | 9 (14,1)                | 6 (9,8)               | 1 (4,0)                     | 3 (12,5)             | 6 (40,0)                |
|  | <b>IV<br/>V</b>    | DFG < 30   | 1                     | 0 (0,0)                 | 1 (1,6)               | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)              | 0 (0,0)                 |
|  | <b>TOTAL n (%)</b> |  | <b>134<br/>(64,4)</b> | <b>43 (67,3)</b>        | <b>37 (60,6)</b>      | <b>19 (76,0)</b>            | <b>12 (50,0)</b>     | <b>10 (66,6)</b>        |

### B-III-3. Les anticancéreux et la fonction rénale

Durant la période de l'étude, 429 prescriptions au total ont été réalisées chez 208 patients, soit en moyenne 2,1 prescriptions par patient. Les prescriptions ont inclus 26 médicaments différents.

Parmi ces 429 prescriptions, 172 (41,0%) nécessitaient une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale et 100 (23,3%) pour lesquelles les données n'étaient pas disponibles. Quant à la néphrotoxicité, 55,2% des prescriptions étaient potentiellement néphrotoxiques.

Parmi les 208 patients recevant la chimiothérapie, 138 (66,3%) ont reçu au moins un anticancéreux qui nécessitait une adaptation de sa posologie en cas de dysfonction rénale (tableau 17).

| <b>DCI</b>              | <b>Nombre de prescriptions</b> | <b>Pourcentage total de prescriptions</b> | <b>Adaptation de la posologie recommandée</b> | <b>Néphrotoxicité potentielle</b> |
|-------------------------|--------------------------------|---|---|-----------------------------------|
| 5-FU                    | 81                             | 18,9%                                     | NON   | NON                               |
| Carboplatine            | 43                             | 10,0%                                     | OUI   | OUI                               |
| Cisplatine              | 37                             | 8,6%                                      | OUI   | OUI                               |
| Docétaxel               | 34                             | 7,9%                                      | OUI   | NON                               |
| Bevacizumab             | 26                             | 6,1%                                      | ND  | OUI                               |
| Paclitaxel              | 24                             | 5,6%                                      | NON   | NON                               |
| Pemetrexed              | 23                             | 5,4%                                      | ND  | OUI                               |
| Cyclophosphamide        | 21                             | 4,9%                                      | OUI   | NON                               |
| Gemcitabine             | 20                             | 4,7%                                      | NON   | OUI                               |
| Oxaliplatine            | 17                             | 4,0%                                      | NON   | OUI                               |
| Cetuximab               | 14                             | 3,3%                                      | ND  | OUI                               |
| Epirubicine             | 13                             | 3,0%                                      | NON   | OUI                               |
| Irinotécan              | 11                             | 2,6%                                      | ND  | OUI                               |
| Trastuzumab             | 11                             | 2,6%                                      | ND  | OUI                               |
| Zolendronate            | 11                             | 2,6%                                      | OUI   | OUI                               |
| Doxorubicine liposomale | 9                              | 2,1%                                      | ND  | NON                               |
| Capécitabine            | 7                              | 1,6%                                      | OUI   | NON                               |
| Vinorelbine             | 7                              | 1,6%                                      | OUI   | NON                               |
| Etoposide               | 6                              | 1,4%                                      | OUI   | NON                               |
| Panitumumab             | 4                              | 0,9%                                      | ND  | OUI                               |
| Méthotrexate            | 3                              | 0,7%                                      | OUI   | OUI                               |
| Topotécan               | 3                              | 0,7%                                      | OUI   | OUI                               |
| Doxorubicine            | 1                              | 0,2%                                      | NON   | OUI                               |
| Erlotinib               | 1                              | 0,2%                                      | ND  | OUI                               |
| Mitoxantrone            | 1                              | 0,2%                                      | NON   | NON                               |
| Vincristine             | 1                              | 0,2%                                      | NON   | NON                               |

Durant la période de cette étude, 59 types de protocoles ont été prescrits et 38 (64,4%) d'entre eux contiennent au moins un anticancéreux qui nécessitait l'ajustement de doses. Dans la même catégorie, 125 (60,1%) patients ont reçu un protocole de chimiothérapie contenant au moins un anticancéreux qui nécessitait une adaptation de la posologie. La plupart des protocoles de chimiothérapie prescrits (88,1%) avait au moins un médicament potentiellement néphrotoxique (tableau 18).

**Tableau 18 : Analyse des protocoles prescrits**

| <b>Protocoles</b>                                | <b>Nombre de patient sous protocoles prescrits</b> | <b>Pourcentage de patient sous protocoles prescrits</b> | <b>Adaptation de la posologie recommandée pour 1 des anticancéreux du protocole</b> | <b>Néphrotoxicité potentielle</b> |
|--|--|---|---|-----------------------------------|
| Bevacizumab-carboplatine-doxorubicine liposomale | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| Bevacizumab-carboplatine-gemcitabine             | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| Bevacizumab-carboplatine-paclitaxel              | 3  | 1,4%  | OUI   | OUI                               |
| FOLFIRI-Bevacizumab                              | 3  | 1,4%  | NON   | OUI                               |
| FOLFOX-Bevacizumab                               | 1  | 0,5%  | NON   | OUI                               |
| Pemetrexed-carboplatine                          | 4  | 1,9%  | OUI   | OUI                               |
| Pemetrexed                                       | 7  | 3,4%  | ND  | OUI                               |
| Bevacizumab-paclitaxel                           | 2  | 1,0%  | NON   | OUI                               |
| Bevacizumab-docétaxel                            | 3  | 1,4%  | OUI   | OUI                               |
| Bevacizumab-pemetrexed-cisplatine                | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| Bevacizumab                                      | 6  | 2,9%  | ND  | OUI                               |
| Bevacizumab-capécitabine                         | 2  | 1,0%  | OUI   | OUI                               |
| Carboplatine-5FU                                 | 5  | 2,4%  | OUI   | OUI                               |
| Doxorubicine liposomale                          | 1  | 0,5%  | ND  | OUI                               |
| Doxorubicine liposomale-carboplatine             | 5  | 2,4%  | OUI   | ND                                |
| Etoposide-carboplatine                           | 4  | 1,9%  | OUI   | OUI                               |
| Gemcitabine-carboplatine                         | 2  | 1,0%  | OUI   | OUI                               |
| Carboplatine-paclitaxel                          | 14   | 6,7%  | OUI   | OUI                               |
| Topotécan-carboplatine                           | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| Docétaxel-carboplatine                           | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| Docétaxel-carboplatine-5FU                       | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| Cisplatine                                       | 5  | 2,4%  | OUI   | OUI                               |
| Cisplatine-5FU                                   | 4  | 1,9%  | OUI   | OUI                               |
| Pemetrexed-cisplatine                            | 11   | 5,3%  | OUI   | OUI                               |
| Etoposide-cisplatine                             | 2  | 1,0%  | OUI   | OUI                               |
| Gemcitabine-Cisplatine                           | 5  | 2,4%  | OUI   | OUI                               |
| Docétaxel-cisplatine                             | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| Vinorelbine-cisplatine                           | 5  | 2,4%  | OUI   | OUI                               |
| Cyclophosphamide                                 | 1  | 0,5%  | OUI   | NON                               |
| Cyclophosphamide-doxorubicine liposomale         | 2  | 1,0%  | OUI   | NON                               |
| Vincristine-doxorubicine-Cyclophosphamide        | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| FOLFIRI-cetuximab                                | 4  | 1,9%  | ND  | OUI                               |
| FOLFOX-cetuximab                                 | 3  | 1,4%  | NON   | OUI                               |
| LV5FU-cetuximab                                  | 1  | 0,5%  | NON   | OUI                               |
| Epirubicine-oxaliplatine-capécitabine            | 3  | 1,4%  | OUI   | OUI                               |
| Vinorelbine-cisplatine-cetuximab                 | 1  | 0,5%  | OUI   | OUI                               |
| Cetuximab-radiothérapie                          | 2  | 1,0%  | NON   | OUI                               |
| Cyclophosphamide-docétaxel                       | 7  | 3,4%  | OUI   | OUI                               |
| 5FU-épirubicine-cyclophosphamide (FEC)           | 10   | 4,8%  | OUI   | OUI                               |
| FOLFIRI  | 3  | 1,4%  | NON   | OUI                               |
| FOLFOX   | 8  | 3,9%  | NON   | OUI                               |

**Tableau 18 : Analyse des protocoles prescrits (Suite)**

|                                      |    |      |     |     |
|--------------------------------------|----|------|-----|-----|
| FUN                                  | 1  | 0,5% | OUI | NON |
| Gemcitabine                          | 12 | 5,8% | NON | OUI |
| Trastuzumab-bevacizumab-capécitabine | 2  | 1,0% | OUI | OUI |
| Trastuzumab                          | 5  | 2,4% | ND  | OUI |
| Trastuzumab-paclitaxel               | 3  | 1,4% | NON | OUI |
| Trastuzumab-docétaxel                | 1  | 0,5% | OUI | OUI |
| LV5FU2                               | 3  | 1,4% | NON | NON |
| Méthotrexate                         | 3  | 1,4% | OUI | OUI |
| Mitoxantrone                         | 1  | 0,5% | NON | NON |
| Erlotinib                            | 1  | 0,5% | ND  | OUI |
| Paclitaxel                           | 3  | 1,4% | NON | NON |
| Bevacizumab-carboplatine-docétaxel   | 1  | 0,5% | OUI | OUI |
| Docétaxel-cisplatine-5FU             | 2  | 1,0% | OUI | OUI |
| Docétaxel                            | 16 | 7,7% | OUI | NON |
| Panitumumab                          | 1  | 0,5% | ND  | OUI |
| FOLFIRI-Panitumumab                  | 1  | 0,5% | NON | OUI |
| FOLFOX-Panitumumab                   | 2  | 1,0% | NON | OUI |
| Zolendronate                         | 1  | 0,5% | OUI | OUI |

Selon la formule CG, 112 prescriptions ont été réalisées chez 54 patients avec la clairance de la créatinine < 60 ml/min et 39 (34,8%) d'entre elles nécessitaient une adaptation de la posologie. Parmi ces 54 patients, 32 (59,3%) patients avaient reçu au moins un anticancéreux nécessitant un ajustement de la dose. Dans la même catégorie, 33 protocoles différents de chimiothérapie ont été effectués et 14 d'entre eux avaient au moins un anticancéreux nécessitant un ajustement de la dose.

En utilisant la formule aMDRD, 53 prescriptions ont été effectuées chez 29 patients présentant un DFG < 60 ml/min, et 22 prescriptions (41,5%) nécessitaient une adaptation de la posologie. Parmi les 29 patients, 18 (62,1%) avaient reçu au moins un anticancéreux nécessitant une adaptation de la dose. Dans la même catégorie, 22 protocoles ont été réalisés et 15 d'entre eux avaient au moins un anticancéreux nécessitant un ajustement de la dose (tableau 19).

**Tableau 19 : Prescriptions d'anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie**

|  | CG-CICr (ml/min) |           |             | a MDRD-DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |           |             |
|--|------------------|-----------|-------------|---|-----------|-------------|
|  | Stades I-II      | Stade III | Stades IV-V | Stades I-II                             | Stade III | Stades IV-V |
| <b>Nombre de patients</b>                                  | 89               | 51        | 3           | 105                                     | 28        | 1           |
| <b>Nombre de prescriptions</b>                             | 312              | 107       | 5           | 375                                     | 52        | 1           |
| <b>Prescriptions adaptées</b>                              |                  |           |             |   |           |             |
| <b>Nombre</b>  | NON APPLICABLE   | 37        | 2           | NON APPLICABLE                          | 22        | 0           |
| <b>Pourcentage</b>   |                  | 33,0      | 1,8         |   | 41,5      | 0,0         |
| <b>Patients recevant des doses d'anticancéreux Adaptés</b> |                  |           |             |   |           |             |
| <b>Nombre</b>  | NON APPLICABLE   | 30        | 2           | NON APPLICABLE                          | 18        | 0           |
| <b>Pourcentage</b>   |                  | 55,6      | 3,7         |   | 62,0      | 0,0         |

### B-III-3-1. Patients dénutris

En utilisant la formule CG, 14 prescriptions ont été réalisées chez 6 patients ayant la clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min. 7 de ces prescriptions (50,0%) nécessitaient un ajustement de doses. Il n'y avait pas de patient ayant la clairance inférieure à 30 ml/min.

En utilisant la formule aMDRD, seulement 1 patient avec un DFG entre 30 et 60 ml/min a reçu 3 prescriptions dont 2 nécessitaient une adaptation de la posologie. Il n'y avait pas de patient présentant un DFG inférieure à 30 ml/min (tableau 20).

| Tableau 20 : Prescriptions d'anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie pour les patients dénutris |                  |           |             |   |           |             |
|--|------------------|-----------|-------------|---|-----------|-------------|
|  | CG-CICr (ml/min) |           |             | a MDRD-DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |           |             |
|  | Stades I-II      | Stade III | Stades IV-V | Stades I-II                             | Stade III | Stades IV-V |
| <b>Nombre de patients</b>  | 8                | 6         | 0           | 10                                      | 1         | 0           |
| <b>Nombre de prescriptions</b>   | 18               | 14        | 0           | 31                                      | 3         | 0           |
| <b>Prescriptions adaptées</b>  |                  |           |             |   |           |             |
| <b>Nombre</b>  | NON APPLICABLE   | 7         | 0           | NON APPLICABLE                          | 2         | 0           |
| <b>Pourcentage</b>   |                  | 50,0      | 0           |   | 66,7      | 0,0         |
| <b>Patients recevant des doses d'anticancéreux Adaptés</b>   |                  |           |             |   |           |             |
| <b>Nombre</b>  | NON APPLICABLE   | 4         | 0           | NON APPLICABLE                          | 1         | 0           |
| <b>Pourcentage</b>   |                  | 66,7      | 0           |   | 33,3      | 0,0         |

### B-III-3-2. Patients en surcharge pondérale

En utilisant la formule CG, 17 prescriptions ont été réalisées chez 10 patients ayant la clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min. 5 (29,4%) et 10 (58,8%) d'entre elles nécessitaient un ajustement de doses ou présentaient une néphrotoxicité potentielle. Il n'y avait pas de patient ayant la clairance inférieure à 30 ml/min.

En utilisant la formule aMDRD, 15 prescriptions ont été réalisées chez 10 patients ayant la clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min, 4 (28,5%) nécessitaient un ajustement de doses (tableau 21).

| Tableau 21 : Prescriptions d'anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie pour les patients en surcharge pondérale |                  |           |             |   |           |             |
|--|------------------|-----------|-------------|---|-----------|-------------|
|  | CG-CICr (ml/min) |           |             | a MDRD-DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |           |             |
|  | Stades I-II      | Stade III | Stades IV-V | Stades I-II                             | Stade III | Stades IV-V |
| Nombre de patients   | 27               | 10        | 0           | 28                                      | 9         | 1           |
| Nombre de prescriptions  | 55               | 17        | 0           | 63                                      | 14        | 1           |
| Prescriptions adaptées   |                  |           |             |   |           |             |
| Nombre   | NON APPLICABLE   | 5         | 0           | NON APPLICABLE                          | 4         | NC          |
| Pourcentage  |                  | 29,4      | 0           |   | 28,5      | NC          |
| Patients recevant des doses d'anticancéreux Adaptés  |                  |           |             |   |           |             |
| Nombre   | NON APPLICABLE   | 3         | 0           | NON APPLICABLE                          | 3         | NC          |
| Pourcentage  |                  | 30        | 0           |   | 33,3      | NC          |

### B-III-3-3. Patients obèses

En utilisant la formule CG, seulement 1 patient ayant le DFG entre 30 et 60 ml/min a reçu 2 anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie et présentant une néphrotoxicité potentielle, respectivement. Il n'y avait pas de patient présentant un DFG inférieure à 30 ml/min

En utilisant la formule aMDRD, 4 prescriptions ont été réalisées chez 2 patients ayant la clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min. Toutes ces prescriptions nécessitaient un ajustement de doses où 75% présentaient une néphrotoxicité potentielle. Il n'y avait pas de patient ayant la clairance inférieure à 30 ml/min (tableau 22).

| Tableau 22 : Prescriptions d'anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie chez les patients obèses |                  |           |             |   |           |             |
|--|------------------|-----------|-------------|---|-----------|-------------|
|  | CG-CICr (ml/min) |           |             | a MDRD-DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) |           |             |
|  | Stades I-II      | Stade III | Stades IV-V | Stades I-II                             | Stade III | Stades IV-V |
| Nombre de patients   | 14               | 1         | 0           | 13                                      | 2         | 0           |
| Nombre de prescriptions  | 30               | 2         | 0           | 28                                      | 4         | 0           |
| Prescriptions adaptées   |                  |           |             |   |           |             |
| Nombre   | NON APPLICABLE   | 2         | 0           | NON APPLICABLE                          | 4         | 0           |
| Pourcentage  |                  | 100       | 0           |   | 100       | 0,0         |
| Patients recevant des doses d'anticancéreux Adaptés  |                  |           |             |   |           |             |
| Nombre   | NON APPLICABLE   | 1         | 0           | NON APPLICABLE                          | 2         | 0           |
| Pourcentage  |                  | 100       | 0           |   | 100       | 0,0         |

## **B-IV. Discussion.**

### **B-IV-1. Description de la fonction rénale des patients atteints de cancers.**

L'épidémiologie de la maladie rénale chronique est encore très mal connue. En France, les données sur la prévalence sont parcellaires. Nous disposons de données venant essentiellement des Etats-Unis, la prévalence de la maladie rénale aux stades I à IV est de 13,1% et de 8,1% pour les seuls stades III et IV [50].

Dans notre étude, la fréquence de la maladie rénale dans la population de patients atteints de cancer est nettement supérieure à la population générale. Environ deux tiers (63,9% selon la formule de CG et 68,8% selon celle de l'aMDRD) des patients avaient le DFG diminué ou une anomalie rénale dépistée par la bandelette urinaire.

En effet, la fréquence de la maladie rénale dans la population étudiée pourrait être plus élevée que celle de la population générale atteinte de cancer car les patients atteints de cancer non solide n'étaient pas inclus dans notre étude, le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil ne disposant pas de service d'hématologie. Il a été démontré que 50% des patients atteints de myélome multiple développent l'insuffisance rénale au cours de leur maladie [110].

Par ailleurs, 190 patients (91,3%) avaient une créatininémie normale et 125 d'entre eux (65,8%) selon la formule de CG et 115 (60,5%) selon la formule d'aMDRD, présentaient la maladie rénale. La créatininémie n'est pas appropriée à l'évaluation de la fonction rénale si les paramètres âge, sexe et poids des patients ne sont pas pris en compte [29].

La production de la créatinine est modifiée par différents facteurs comme par exemple l'état nutritionnel, la variation de la masse musculaire et l'insuffisance hépatocellulaire. De plus, la valeur de la créatininémie peut être faussement rassurant car celle-ci ne commence à augmenter que lorsque le DFG a diminué de moitié. En effet, la relation entre la créatinémie et le DFG n'est pas linéaire. Une altération précoce de la fonction rénale n'est pas dépistée par le dosage de la créatininémie, pourtant, une altération modérée de la filtration glomérulaire peut nécessiter une adaptation de la posologie du médicament (Cisplatine).

L'évaluation de la fonction rénale va donc reposer sur la mesure ou l'estimation du DFG. Les méthodes de mesures du DFG (clairance de l'inuline, clairance de la cystatine C, clairance de substances radioactives ou non radioactives) sont de réalisation complexe et nécessitent une infrastructure spécifique, ce qui limite leur utilisation en pratique courante.

Il est indispensable d'évaluer la fonction rénale des patients atteints de cancer par la méthode la plus précise possible tout en étant rapide et facile à réaliser. L'estimation du DFG

par les formules de Cockcroft et Gault ou d'aMDRD est souvent utilisée dans la littérature chez les patients atteints de néoplasie. L'étude IRMA rétrospective menée en 2004 en France reste l'étude la plus importante sur la prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancer [61]. Pour chaque patient, le DFG était calculé ou estimé par les formules de CG ou aMDRD. L'âge moyen était de 58,1 ans. La proportion de patients avec un DFG calculé inférieur à 90 ml/min était de 57,4% avec la formule de CG et de 52,9% avec celle d'aMDRD.

La proportion plus importante d'insuffisants rénaux dans notre étude s'explique probablement par la moyenne d'âge et la classification de la maladie rénale en tenant compte des marqueurs urinaires de l'atteinte rénale.

En effet, l'âge moyen de la population étudiée était de 62 ans (33-90). Il y a une réduction néphrotique au cours de vieillissement et les personnes âgées surtout au-delà de 75 ans ont une fonction rénale altérée. Cette fonction rénale est d'autant plus altérée qu'il préexiste des comorbidités comme l'hypertension artérielle ou le diabète.

De plus, dans l'étude IRMA, les patients ayant une maladie rénale chronique parmi ceux qui ont un DFG estimé entre 60 et 89 ml/min ou supérieur à 90 ml/min ne sont pas pris en compte. En l'absence de données sur l'anomalie urinaire (protéinurie, hématurie, leucocyturie) sur la simple bandelette urinaire, les stades de la maladie rénale ne pourraient pas être déterminés dans cette étude. Plus d'un tiers des patients (37,6% de patients avec le DFG estimé entre 60 et 89 ml/min et 32,3% avec DFG > 90 ml/min) font partie de la population à risque.

La dysfonction rénale chez les patients atteints de cancer est importante dans la prise en charge multidisciplinaire. Les complications rénales pendant l'évolution des cancers ont été fréquemment répertoriées. La protéinurie peut être le premier signe clinique de la dysfonction rénale, comme par exemple dans l'amylose ou la glomérulonéphrite mésangiale proliférative. Sawyer *et al* ont montré que la prévalence de la protéinurie chez les patients atteints de cancer était plus élevée que le groupe de contrôle sans atteinte de cancer (58% versus 22%). Une protéinurie supérieure à 0,1 g/24h a été mise en évidence chez 34,5% des patients [111]. Or dans notre étude, la protéinurie a été observée chez 54,8% de patients.

#### **B-IV-2. Analyse des résultats en fonction du sexe et de l'IMC.**

Notre population a été composée de 117 femmes et 91 hommes (sexe ratio de 1,3). Le pourcentage des femmes atteintes de cancers est plus élevé que celui des hommes. Cependant, les proportions de la maladie rénale chez les femmes et les hommes étaient équivalentes, 68,4%



et 68,1% respectivement selon la formule CG. En utilisant la formule aMDRD, la maladie rénale est plus fréquente chez les hommes que les femmes, 68,1% et 60,7%, respectivement.

Notre travail confirme la supériorité de la formule d'aMDRD par rapport à celle de CG chez le patient obèse. L'étude de Froissart *et al*, parue en 2005, a étudié une cohorte de 2095 sujets européens dont 1 933 insuffisants rénaux chroniques et 162 donneurs vivants potentiels, ayant tous une mesure du DFG par une clairance urinaire au <sup>51</sup>Cr-EDTA. Cette étude met en évidence un biais important et une mauvaise précision de Cockcroft-Gault pour les IMC supérieurs à 30 kg/m<sup>2</sup> [112]. Cette supériorité de MDRD peut s'expliquer par l'absence du poids dans les déterminants de la formule.

Pour les IMC supérieurs à 30 kg/m<sup>2</sup>, le remplacement du poids du patient par son poids idéal améliore considérablement la performance de Cockcroft-Gault. L'étude française de Rigalleau réalisée chez patients diabétiques insuffisants rénaux chroniques de stades III à V retrouve des résultats similaires, avec une atténuation de la surestimation du DFG par le CG chez le patient obèse par l'utilisation du poids idéal du patient à la place du poids réel [113].

### **B-IV-3. Analyse des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancers.**

Toutes les clairances moyennes de sous groupes dans cette partie ont été calculées par la formule CG.

Les patients de 65 ans et plus représentaient 45,7% (n = 95) de la population étudiée. Nous avons comparé les clairances moyennes entre les patients de 65 ans et plus et celle de patient n'ayant aucun facteur de risque. La différence entre les deux clairances moyennes était clairement significative (p < 0,05). Parmi les patients de plus de 65 ans, 81,1% (n = 77) avaient une maladie rénale et 42,1% avaient une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min. Notre étude confirme donc le fait que l'âge supérieur ou égal à 65 ans était un facteur prédictif d'insuffisance rénale.

Le vieillissement physiologique du rein s'accompagne d'une réduction de la masse fonctionnelle du rein et du flux sanguin, d'une modification de la micro vascularisation rénale et de la filtration glomérulaire. Par conséquent, les paramètres de pharmacocinétique et pharmacodynamie sont modifiés, ce qui justifie l'ajustement de la posologie des médicaments anticancéreux ou leurs métabolites à élimination rénale chez les personnes âgées.

Dans notre étude, 40,9% (n = 85) des patients avaient comme antécédents une hypertension artérielle. La différence entre la clairance moyenne des patients hypertendus et celle des patients n'ayant aucun facteur de risque est significative (p = 0,027). Parmi ces patients hypertendus, 67,1% d'entre eux avaient une maladie rénale. On suppose alors qu'il s'agit d'HTA essentielle et que l'altération de la fonction rénale en est la conséquence mais pour beaucoup de maladie rénale l'hypertension artérielle est un marqueur.

L'HTA est toujours un facteur de progression d'insuffisance rénale et doit être un signe d'appel pour la recherche d'une anomalie rénale. Celle-ci doit être dépistée par le dosage de la créatinine plasmatique et la mesure de la protéinurie [114].

Dans notre échantillon, 11,1% (n = 23) des patients étaient diabétiques. La différence entre la clairance moyenne des patients diabétiques et celle des patients n'ayant aucun facteur de risque était nettement significative (p = 0,00047). Par ailleurs, la maladie rénale était présente chez 87,0% des patients diabétiques. Les néphropathies diabétiques représentent 15% des causes de dialyse en France [115]. Le diabète ressort de cette étude comme étant un facteur prédictif de l'altération de la fonction rénale.

Les fumeurs (anciens et actifs) représentaient 41,8% (n = 87) de la population étudiée. La différence entre la clairance moyenne des patients exposés au tabac et celle des patients n'ayant aucun facteur de risque était significative (p = 0,0082). Parmi ces patients fumeurs, 72,4% d'entre eux avaient une maladie rénale. Le tabagisme est un facteur de progression d'insuffisance rénale [116].

Dans notre population, 26,9% des patients ont reçu plus de 5 spécialités médicamenteuses dans le traitement habituel. La différence entre la clairance moyenne des patients recevant plus de 5 spécialités médicamenteuses et celle des patients n'ayant aucun facteur de risque était significative (p = 0,0089). La poly médication est également plus fréquente chez les personnes âgées qui présentent souvent plusieurs pathologies. Plusieurs études ont démontré que les effets indésirables médicamenteux augmentent linéairement avec le nombre de médicaments administrés [117]. La poly médication est un facteur prédictif de l'altération rénale.

L'administration de produit de contraste lors de l'examen d'imagerie peut induire la néphropathie. Cependant dans notre étude, nous n'avons pas pu prendre en compte le nombre de tomodensitométries réalisées avec injection de produit de contraste car cette donnée était difficilement interprétable. En effet, il fallait partir du postulat que les examens de

tomodensitométrie avaient été fait à intervalle régulier, identiques chez tous les patients et dans les mêmes conditions. De plus, il faut envisager les mesures de prévention de l'insuffisance rénale chez ces patients. Le risque d'insuffisance rénale aiguë après injection du produit de contraste iodée est élevé chez les sujets âgés en présence d'une insuffisance rénale chronique, d'un diabète, d'une insuffisance cardiaque, d'une hypovolémie et d'une quantité du produit d'injection de plus de 125 ml [118]. Les mesures de prévention résident dans le dépistage des patients avec une fonction rénale altérée et une hydratation intraveineuse correcte par sérum physiologique. Cependant, dans la population générale, la prévalence de l'insuffisance rénale liée aux produits de contraste iodés risque d'augmenter malgré l'amélioration pharmacologique de ces produits car la prévalence des facteurs de risque (diabète) et l'utilisation de l'imagerie sont en augmentation [119].

Certains auteurs ont rapportés le concept des glomérulopathies associées aux néoplasies [120][121]. Lee *et al* ont remarqué que la fréquence des cancers chez les patients présentant un syndrome néphrotique était supérieure à celle observée dans une population comparable sans syndrome néphrotique [120]. De même, Eagen *et al* ont observé la prévalence élevée des glomérulopathies extra membraneuses (34%) et du syndrome néphrotique (24%) chez 64% des patients présentant une tumeur solide et 50% des patients atteints d'une maladie de Hodgkin [121]. Les mécanismes dans l'atteinte rénale des patients atteints de cancer sont très différents : qu'il s'agisse de l'atteinte directe de la tumeur ou de ses métastases, de la néphrotoxicité des traitements et de la survenue d'un syndrome paranéoplasique.

Les traitements néphrotoxiques se potentialisent et les facteurs constitutionnels et de comorbidités favorisent l'apparition d'une néphrotoxicité. Les patients insuffisants rénaux chroniques ont un risque élevé d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale lors d'une coadministration de plusieurs médicaments potentiellement néphrotoxiques. D'où l'intérêt de dépister au stade précoce la complication rénale des sujets à risque par le calcul de la clairance de la créatinine et de respecter les recommandations en vigueur, comme celles de la « National Kidney Foundation ». La balance entre bénéfice attendu et risque encouru de tout traitement doit être envisagée. Une fonction rénale altérée implique une adaptation des posologies des médicaments afin de ne pas majorer les effets indésirables de ces médicaments.

#### **B-IV-4. Les anticancéreux et la fonction rénale.**

Dans notre étude, la plupart des patients avaient la maladie rénale aux stades I et II. En effet, les pourcentages des patients atteints de maladie rénale aux stades I-II était de 42,8% avec la formule CG et 50,5% avec aMDRD. A ces stades, l'ajustement de la posologie des médicaments anticancéreux n'est pas souvent établi sauf pour le carboplatine dont la posologie doit être adaptée à toutes les valeurs de la clairance de la créatinine. Par ailleurs, la modification de la pharmacocinétique induite par la maladie rénale aux stades I ou II n'est pas si significative pour que l'adaptation de la posologie soit nécessaire.

Chez les patients en insuffisance rénale légère, la prescription de médicaments anticancéreux est un challenge pour les oncologues. Certaines études ont montré que l'utilisation des médicaments potentiellement néphrotoxiques chez les patients ayant une dysfonction rénale préexistante peut induire la toxicité rénale [122]. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, la prescription de médicaments potentiellement néphrotoxiques doit être évitée si possible et le traitement alternatif doit être envisagé. Cependant, dans notre étude, la proportion de prescription de médicaments anticancéreux chez les patients avec le DFG entre 60 et 89 ml/min restait élevée, soit 64%.

Chez les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/min, le risque de développer une néphrotoxicité est plus élevé. L'altération de la fonction rénale peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale lorsque plusieurs médicaments néphrotoxiques sont prescrits, ce qui induit des conséquences cliniques et paracliniques sévères. La pharmacocinétique des anticancéreux chez les patients ayant une fonction rénale diminuée avec le DFG inférieur à 60 ml/min a été modifiée.

En effet, la fonction rénale altérée s'accompagne d'une diminution de l'excrétion de médicament et de ses métabolites. Par conséquent, les effets indésirables des anticancéreux deviennent importants comme par exemple neurotoxicité, hémato toxicité, cardio toxicité etc.

L'adaptation de la posologie des médicaments anticancéreux est recommandée afin d'éviter le surdosage et d'assurer l'efficacité.

Presque 60% des patients ont reçu au moins un médicament anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale et 23,3% des patients avaient au moins un anticancéreux dont les données de pharmacocinétique n'étaient pas disponibles afin d'établir les formules d'ajustement de doses chez les patients en insuffisance rénale.

En cas d'adaptation de la posologie, la clairance de la créatinine doit être calculée par la formule appropriée et précise afin de prescrire la posologie adaptée à la fonction rénale. Il

n'existe toutefois pas de recommandation quant à l'utilisation de l'une ou de l'autre formule. Chez les patients obèses et dénutris, la formule CG n'était pas applicable. Les méthodes de détermination de la clairance de la créatinine doivent être accordées par le néphrologue.

Les différents protocoles utilisés durant notre étude comportent des associations d'antimitotiques actifs avec différents mécanismes d'action et si possible, aux toxicités non cumulatives. 88% des protocoles de chimiothérapie prescrits avaient au moins un médicament potentiellement néphrotoxique. La néphrotoxicité des chimiothérapies s'explique par plusieurs mécanismes : les lésions vasculaires et structurelles du rein, le syndrome hémolytique et urémique et mauvaise perfusion pré rénale. La nécrose tubulaire aiguë induite par certaines chimiothérapies peut être potentialisée par une déshydratation extracellulaire ou l'emploi des anti-inflammatoires non stéroïdiens [73].

Le syndrome hémolytique et urémique est défini par une anémie hémolytique d'origine mécanique, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë. La biopsie rénale montre des thromboses capillaires glomérulaires voire des artérioles. Le syndrome hémolytique et urémique peut également être secondaire à la mitomycine, à la gemcitabine, aux sels de platine et à la bléomycine [83]. L'insuffisance rénale fonctionnelle est particulièrement fréquente après les chimiothérapies émétisantes et celles responsables de fortes diarrhées. Elle potentialise les effets secondaires des antinéoplasiques à élimination urinaire : sels de platine ou nitrosourés.

Le syndrome de lyse tumorale regroupe les anomalies électrolytiques et rénales qui apparaissent parfois au début d'une chimiothérapie induisant une lyse cellulaire massive. Il est caractérisé par le développement rapide d'une hyperuricémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie et une insuffisance rénale aiguë anurique liée à la précipitation des cristaux d'acide urique et de phosphate. Les cancers hématologiques sont le plus souvent responsables. L'hypercalcémie donne une atteinte rénale initialement de caractère fonctionnel. Elle est le plus fréquemment observée dans les cancers épidermoïdes pulmonaires et ORL, le cancer du sein et les gammopathies monoclonales. L'hypercalcémie chronique peut être la cause d'une insuffisance rénale chronique par néphrocalcinose.

Les antinéoplasiques sont les médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que la dose efficace est proche de la dose toxique. Les modifications mineures de leur pharmacocinétique chez les patients insuffisants rénaux peuvent entraîner un surdosage aux conséquences sévères.

L'étude IRMA a déterminé la prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancer et recueilli parmi les médicaments prescrits nécessitant une adaptation de la posologie chez les patients insuffisants rénaux, ainsi que ceux présentant une toxicité rénale

potentielle [109]. Ces médicaments ont été identifiés à partir des données du Guide de prescriptions des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Sur 4 684 patients inclus dans l'étude, 69,9% des patients avaient au moins un médicament anticancéreux dont la posologie devait être adaptée à la fonction rénale. Pour 13% des patients, les données pharmacocinétiques de leur médicament prescrit et l'adaptation de la posologie n'étaient pas disponibles. Dans notre étude, parmi 59 types de protocoles prescrits, 64% d'entre eux avaient au moins un médicament anticancéreux dont la posologie doit être ajustée à la fonction rénale. Plus de 88% des protocoles de chimiothérapie avaient au moins un médicament anticancéreux potentiellement néphrotoxique.

Les médicaments anti-angiogéniques comme le bevacizumab présentent des interactions potentielles avec le rein. L'hypertension artérielle et la protéinurie sont incluses dans le profil de toxicité rénale [123].

Dans notre étude, 8,2% (n = 17) des patients traités par bevacizumab ont développé une hypertension artérielle toute classe confondue à 41,2% (n = 7 patients) avec, chez 57,1% d'entre eux, la notion d'hypertension artérielle antérieure. Avec le bevacizumab à faible dose (7,5 mg/kg) et forte dose (15 mg/kg) l'hypertension artérielle était respectivement de 5,9% (1 patient) et 35,3% (6 patients). Jonhson *et al* ont rapporté que 11 des 66 patients (16,6%) ont développé une hypertension artérielle à la fois dans le groupe faible dose (5 mg/kg) et forte dose (10 mg/kg) de bevacizumab (5 et 6 patients respectivement) [124]. Véronèse *et al* [125] ont largement contribué à la compréhension à la physiopathologie de l'hypertension artérielle au cours de traitements anti-angiogéniques. L'administration de VEGF à fortes doses stimule la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) qui entraîne la vasodilatation et la baisse de la pression artérielle.

Le taux de survenue d'une protéinurie liée à l'administration du bevacizumab varie entre 21 et 64% selon les études [126]. Dans notre échantillon, la protéinurie de tous grades confondus a été retrouvée chez 41,2% (n = 17) des patients. Seuls 2 patients ont développé une protéinurie de grade 3. Le mécanisme de la protéinurie est moins étudié que celui de l'hypertension artérielle. Certaines études chez l'animal et chez l'homme suggèrent qu'une expression adaptée du VEGF est nécessaire pour le maintien de la structure ou les fonctions du glomérule rénal. Son hyper ou sa sous-expression exposent au développement d'une glomérulopathie [123].

En général, la plupart des anticancéreux est dosée selon la fonction rénale. Les précautions sont recommandées et la fonction rénale testée avant et pendant le traitement est

suggérée dans la notice de nombreux médicaments anticancéreux. Dans le traitement de la néoplasie, toxicités hématologiques ou non hématologiques sont bien documentées. Par ailleurs, certains médicaments anticancéreux sont néphrotoxiques. L'alcalinisation urinaire et plusieurs régimes d'hydratation sont recommandés pour certains anticancéreux néphrotoxiques. Cependant, les médicaments anticancéreux ont une marge thérapeutique étroite et la relation entre la pharmacodynamie et la pharmacocinétique n'est pas bien établie, l'effet bénéfice-risque du traitement en cas de dysfonction rénale doit être discuté entre l'oncologue, le néphrologue et le pharmacien. Le protocole de chimiothérapie et la posologie du médicament anticancéreux doivent être individualisés et adaptés à la fonction rénale.

#### **B-IV-5. Anémie et cancer.**

L'anémie a été considérée comme l'effet secondaire retardé ou persistant de la suite de chimiothérapie. Vu que la prévalence de l'insuffisance rénale était élevée chez les patients atteints de cancer, il est indispensable de réaliser que l'anémie pourrait jouer un rôle dans la survenue de la maladie rénale. La diminution de l'hémoglobine a trois origines : la chimiothérapie, le cancer et la maladie rénale.

## CONCLUSION

Le pourcentage de la maladie rénale chez les patients atteints de cancers solides est notable. Deux tiers des patients de notre étude ont eu une maladie rénale légère à une insuffisance rénale sévère. L'évaluation de la fonction rénale par le calcul de la clairance de la créatinine par les formules de Cockcroft-Gault ou aMDRD et la recherche de marqueurs d'atteinte rénale notamment de la protéinurie doit se généraliser et faire partie de la pratique médicale courante.

Le choix de l'utilisation de l'une des deux formules dépend de la population étudiée et/ou de l'évolution de la maladie rénale. Il n'existe toutefois pas de recommandation quant à l'utilisation de l'une ou de l'autre formule.

Notre travail confirme la supériorité de la formule aMDRD dans l'évaluation de la fonction rénale chez les sujets obèses et dénutris. Les méthodes de mesure du DFG par des clairances de marqueurs exogènes gardent une place non négligeable dans la pratique clinique dans les situations où les formules d'estimation sont moins performantes et nécessitent une évaluation la plus précise possible du DFG. Le « Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) » est un groupe de recherche qui a pour mission d'élaborer une nouvelle méthode d'estimation du DFG à partir des données d'une cohorte importante des patients ayant eu une mesure du DFG, un dosage standardisé de la créatinine plasmatique et un dosage de la cystatine C.

L'équation CKD-EPI est plus performante que l'équation aMDRD, en particulier avec un DFG élevé, avec moins de biais et plus de précision [127]. Cette nouvelle méthode serait utilisée dans la routine.

En oncologie, la prescription de médicament anticancéreux chez le patient présentant une dysfonction rénale reste un challenge. La plupart des médicaments anticancéreux ont un profil pharmacocinétique différent chez le patient insuffisant rénal par rapport à la population normale. Une fonction rénale altérée implique une adaptation des posologies des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Le manque d'informations de pharmacocinétique-pharmacodynamie des anticancéreux chez l'insuffisant rénal pourrait entraîner un sur ou sous dosage du traitement. Comme dans la population générale, l'âge, l'hypertension artérielle et le diabète sont des facteurs de diminution de la fonction rénale. La poly médication est un facteur prédictif d'altération de la fonction rénale.



Les causes d'insuffisance rénale aigüe sont nombreuses chez les patients atteints de cancer. Notre travail n'avait pas pour objectif d'identifier tous les facteurs d'insuffisance rénale et de dresser une liste exhaustive des étiologies de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancer.

La prise de conscience de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancer et l'adaptation de la posologie des médicaments potentiellement néphrotoxiques permettrait d'éviter la progression vers l'insuffisance rénale chronique et ainsi de préserver la qualité de vie de ces patients.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Congas K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol Nephrol* 2002; 33: 121-6.
2. Autier P, Boffetta P, Boniol M, Boyle P, Ferlay J, Aurengo A, Masse R, de Thé G, Monier R, Tubiana M, Valleron AJ, Hill C. Attributable causes of cancer in France in the year. Lyon 2000; IARC 2007.
3. Guérin S, Doyon F, Hill C. La fréquence des cancers en France en 2006 et les évolutions de la mortalité depuis 1950 et de l'incidence depuis 1980. *Bull Cancer* 2009; 96(1): 51-87.
4. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Cancer Prevention and Control. URL: <http://www.cdc.gov/Features/dsCancerAnnualReport/> (07/2010).
5. [Www.afrocancer.org](http://www.afrocancer.org). (07/2010).
6. Netter FH. Atlas d'Anatomie Humaine, 2<sup>e</sup> Edition 1997. Le Moniteur Internat, Tome 4, Biochimie Structurale Métabolique et Clinique, 2<sup>e</sup> édition 2001.
7. Haslet C, Chilvers ER, Boon NA, Colledge NR, Hunter JAA. Médecine Interne, Principes et Pratique. Davidson 19<sup>th</sup> edition, 2<sup>e</sup> édition française 2004.
8. Smith HW, Goldring W, Chasis H. The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. *J Clin Invest* 1938; 17: 263-77.
9. Prescott LF, McAuslane JA, Freestone S. The concentration-dependant disposition and kinetics of inulin. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40(6): 619-24.
10. Florijn KW, Barendregt JN, Lentjes EG, van Dam W, Prodjosudjadi W, van Saase JL, van Es LA, Chang PC. Glomerular filtration rate measurement by "single-shot" injection of inulin. *Kidney Int* 1994; 46(1): 252-9.
11. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Determination of inulin clearance by bolus intravenous injection in healthy subjects and ascetic patients: equivalence of systemic and renal clearances as glomerular filtration markers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46(6): 605-9.

12. Bröchner-Mortensen J, Giese J, Rossing N. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of <sup>51</sup>Cr-EDTA. *Scand J Clin Lab Invest* 1969; 23: 301-305.
13. Chantler C, Garnett ES, Parsons V, Veall N. Glomerular filtration rate measurement in man by the single injection method using <sup>51</sup>Cr-EDTA. *Clin Sci* 1969; 37: 169-180.
14. Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of <sup>99m</sup>Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, <sup>51</sup>Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci (Lond)* 1984; 66(5): 613-9.
15. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of <sup>125</sup>I-iothalamate, <sup>169</sup>Yb-DTPA, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and inulin. The modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(3): 224-35.
16. LaFrance ND, Drew HH, Walser M. Radioisotopic measurement of glomerular filtration rate in severe chronic renal failure. *J Nucl Med* 1988; 29: 1927-30.
17. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney International* 1997 Suppl 63; 52: S151-S154.
18. Brown SC, O'Reilly PH. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 1991; 146(3): 675-9.
19. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almen T. Iohexol clearance for GFR-determination in renal failure – single or multiple plasma sampling? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 521-5.
20. Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus nonionic agents. *Radiology* 1991; 179(3): 849-52.
21. Buclin T, Pechere-Bertschi A, Sechaud R, Decosterd LA, Munafo A, Burnier M, Biollaz J. Sinistrin clearance for determination of glomerular rate: a reappraisal of various approaches using a new analytical method. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 679.
22. Delanaye P, Chapelle JP, Gielen J, Krzesinski JM, Rorive G. Cystatin C in the evaluation of renal fonction. *Nephrol* 2003; 24: 457-68.
23. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin c and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38 Suppl 1: S20-7.

24. Schuck O, Teplan V, Sibova J, Stollova M. Predicting the glomerular filtration rate from serum creatinine, serum cystatin C and the Cockcroft and Gault formula with regard to drug dosage adjustment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(2): 93-7.
25. Shlipak MG, Katz R, Sarjak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237-246.
26. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024-31.
27. Hojs R, Bevc S, Antolinc B, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in the elderly. *Int J Clin Pharmacol Res* 2004; 24(2-3): 49-54.
28. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000; 46: 193-7.
29. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 76: 31-41.
30. Levey AS, Bosh JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-70.
31. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38(10): 1933-1953.
32. Dubb JW, Stote RM, Familiar RG, Lee K, Alexander F. Effect of cimetidine on renal function in normal man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24(1): 76-83.
33. Berglund F, Killander J, Pomeius R. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* 1975; 114(6): 802-8.
34. Koolman J, Röhm KH. *Atlas de poche de Biochimie. Médecine-Sciences* 1999; 321.

35. Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2): 233-41.
36. Sokoll LJ, Russell RM, Sadowski JA, Morrow FD. Establishment of creatinine clearance reference values for older women. *Clin Chem* 1994; 40(12): 2276-81.
37. Preiss DJ, Godber IM, Lamb EJ, Dalton RN, Gunn IR. The influence of a cooked-meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* 2007; 44(Pt1): 35-42.
38. Cocchetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: Implications for estimation of creatinine clearance. *Ther Drug Monit* 1983; 5(2): 161-8.
39. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28: 830-8.
40. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2140-4.
41. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Renal function studies in man with advanced renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1982; 2(1): 30-5.
42. Van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992; 340(8831): 1326-9.
43. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33(4): 278-85.
44. Burkhardt H, Bojarsky G, Gretz N, Gladisch R. Creatinine clearance, Cockcroft-Gault formula and cystatin C: estimation of true glomerular filtration rate in the elderly? *Gerontology* 2002; 48(3): 140-6.
45. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, Chauveau P, Baillet-Blanco L, Beauvieux M-C, Combe C, Gin H. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of diet in renal disease study equation? *Diabetes Care* 2005; 28(4): 838-43.

46. MacAulay J, Thompson K, Kiberd BA, Barnes DC, Peltekian KM. Serum creatinine in patients with advanced liver disease is of limited value for identification of moderate renal dysfunction: are the equations for estimating renal function better? *Can J Gastroenterol* 2006; 20(8): 521-6.
47. Levey AS, Greene T, Kusek J, Back G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*.2000; 11: 155A.
48. Jelliffe RW. Letter: Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973; 79(4): 604-5.
49. Gates GF. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: an analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am J Kidney Dis* 1985; 5(3): 199-205.
50. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038-47.
51. CDC, Incidence and prevalence of ESRD. United States Renal Data Survey, Annual data report 2008.
52. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, Holmen J. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8): 2275-84.
53. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4): 677-84.
54. Couchoud C. Le registre du Réseau épidémiologique et information en nephrology (Rein). *BEH thématique* 2010; 9-10: 75-76.
55. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, de Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005; 67: 2089-100.
56. HAS. Diagnostique de l'Insuffisance Rénale Chronique chez l'adulte, Sept2002 : 11-103.

57. Jungers P, Massy Z, Man NK, Labrunie M, Taupin P, Guin E, Landais P. Incidence de l'insuffisance rénale terminale en Ile de France: enquête épidémiologique prospective. *Presse Med* 2000 ; 29(11): 589-92.
58. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(1): 157-65.
59. Launay-Vacher V, Deray g. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *Oncologie* 2004; 6: 283-86.
60. Gibson TP. Renal disease and drug metabolism: an overview. *Am J Kiney Dis* 1986; 8: 7-17.
61. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mueller BA, Pasko DA, Smoyer WE. Drug prescribing in renal failure: Dosing Guidelines for Adults. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Penn: American College of Physicians American Society of Internal Medecine; 1999.
62. Vidal SA, Dictionaire Vidal. Paris, France. Vidal Edition 2010.
63. Meijer S, Mulder NH, Sleijfer DT, de Jong PE, Sluiter WJ, Schraffordt Koops H, van der Hem GK. Nephrotoxicity of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) during remission-induction and maintenance chemotherapy of the testicular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 8: 27-30.
64. Brock P, Koliouka D, Barrat T, yeomans E, Pritchard J. Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 1991; 118: 531-4.
65. Schilsky RL, Anderson tHypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979; 90: 929-31.
66. Seguro A, Schimizu M, Kudo L, Dos Santos Rocha A. Renal concentration defect induced by cisplatin. The role of thich ascending limb and papillary collecting duct. *Am J Nephrol* 1989; 9: 59-65.
67. Brillet G, Deary G, Lucsko M, Faucher C, Aubert P, Rottembourg J, Jacobs C. Defintive end-stage chronic kidney failure after cispltin treatment. *Nephrol* 1993; 14: 227-9.

68. Launay-Vacher v, Karie S, Deray G. Guide to Prescription Medication for Patients with Renal Insufficiency. 3e édition. Meditions International; 2005.
69. Gorodetsky R, Vexler A, Bar-Khaim Y, Biran H. Plasma platinum elimination in a haemodialysis patient treated with cisplatin. *Ther Drug Monit* 1995;17: 203-6.
70. Martinez F, Deray G, Dubois M, Beaufils H, Jacquiaud C, Bourbouze R, Benhmida M, Jaudon MC, Jacobs C. Comparative nephrotoxicity of carboplatin and cisplatin in euvoletic and dehydrated rats. *Anticancer Drugs* 1993; 4: 85-90.
71. Calvert A, Newell D, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnel M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748-56.
72. Watanabe M, Aoki Y, Tomita M, Sato T, Takaki Y, Kato N, Kikuchi M, Kase H, Tanaka K. Paclitaxel and carboplatin combination therapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 335-8.
73. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. Toxicité rénale des anticancéreux. *Nephrol Ther* 2005; 1: 101-114.
74. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, Monkhouse J, Banken L, Weidekamm E, Reigner B. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(3): 225-34.
75. Li YF, Fu S, Hu W, Liu JH, Finkel KW, Gershenson DM, Kavanagh JJ. Systemic anticancer therapy in gynecological cancer patients with renal dysfunction. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 739-63.
76. Goto M, Yosida H, Honda A *et al.* Delayed disposition of adriamycin and its active metabolite in hemodialysis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 301-2.
77. Pfizer Pty Limited. Prescribing information for epirubicin: <http://www.pfizeroncology.com/products/ellence.aspx>. Accessed Jan 11 2006.
78. Watanabe R, Takiguchi Y, Moriya T *et al.* Feasibility of combination chemotherapy with cisplatin and etoposide for haemodialysis patients with lung cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 25-30.



79. 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.
80. Fleming GF, Schilsky RL, Schumm LP *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of 24-hour infusion 5-fluorouracil and leucovorin in patients with organ dysfunction. *Ann Oncol* 2003; 14: 1142-7.
81. Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999; 85(9): 2023-32.
82. Desramé J, Duvic C, Bredin C, Béchade D, Artru P, Brézault C, Defuentes G, Poirier JM, Durthe LM, Coutant G, Chaussade S, De Gramont A, Algayres JP. Syndrome hémolytique et urémique secondaire à la gemcitabine: à propos de six observations et revue de la littérature. *La revue de médecine interne* 2005; 26: 179-188.
83. De Jong FA, Van Der Bol JM, Mathijssen RH, Van Gelder T, Wiemer EA, Sparreboom A, Verweij J. Renal function as a predictor of irinotecan-induced neutropenia. *Clin Pharmacol Ther*, 2008; 84(2): 254-62.
84. Budakoglu B, Abali H, Uncu D, Yildirim N, Oksüzoglu B, Zengin N. Good tolerance of weekly irinotecan in a patient with metastatic colorectal cancer on chronic hemodialysis. *J Chemother*. 2005; 17(4): 452-3.
85. Jacobs SA, Stoller RG, Chabner BA, Johns DG. Dose-dependent metabolism of methotrexate in man and rhesus monkeys. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 651-6.
86. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 110-113 doi: 10.1136/ard.57.2.110.
87. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995; 22(2): 218-23.
88. Thomson AH, Daly M, Knepil J, Harden P, Symonds P. Methotrexate removal during haemodialysis in a patient with advanced laryngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1996; 38(6): 566-7.
89. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, Bourgeois P, Deray G. Kidney disease in rheumatoid arthritis (RA) patients: prevalence

- and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. Departments of Nephrology and Rheumatology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France.
90. Ehninger G, Schuler U, Proksch B, Zeller KP, Blanz J. Pharmacokinetics and metabolism of mitoxantrone. A review. *Clin Pharmacokinet*. 1990; 18(5): 356-80.
  91. Woo MH, Gregomik D, Shearer PD, Meyer WH, Relling MV. Pharmacokinetics of paclitaxel in an anephric patient. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 43: 92-6.
  92. Yang MH, Yen CC, Chang YH, Hsieh RK, Liu JH, Chiou TJ, Fan FS, Lin AT, Huang WJ, Wang WS, Chen KK, Chen PM. Single agent paclitaxel as a first-line therapy in advanced urothelial carcinoma: its efficacy and safety in patients even with pretreatment renal insufficiency. *Jpn J Clin Oncol*. 2000; 30(12): 547-52.
  93. Castro M. Thymidine Rescue: An antidote for pemetrexed-related toxicity in the setting of acute renal failure. *J Clin Oncol*. 2003; 21(21): 4066-69.
  94. Vidya Vootukuru, Yin Ping Liew, Joseph V. Nally Jr. Pemetrexed-induced acute renal failure, Nephrogenic diabetes insipidus, and renal tubular acidosis in a patient with non-small cell lung cancer. *Medical Oncology*. 2006; 3(23): 419-22.
  95. Mita AC, Sweeney CJ, Baker SD, Goetz A, Hammond LA, Patnaik A, Tolcher AW, Villalona-Calero M, Sandler A, Chaudhuri T, Molpus K, Latz JE, Stimms L, Chaudhary AK, Johnson RD, Rowinsky EK, Takimoto CH. Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed administered every 3 weeks to advanced cancer patients with normal and impaired renal function. *J Clin Oncol*. 2006; 4(24): 552-62.
  96. O'Reilly S, Rowinsky EK, Slichenmyer W, Donehower RC, Forastiere AA, Ettinger DS, Chen TL, Sartorius S, Grochow LB. Phase I and pharmacologic study of topotecan in patients with impaired renal function. *J Clin Oncol*. 1996; 14(12): 3062-73.
  97. Owellen RJ, Root MA, Hains FO. Pharmacokinetics of vindesine and vincristine in humans. *Cancer Res*. 1977; 37(8): 2603-7.
  98. Pandit SR, Vesole DH. Management of renal dysfunction in multiple myeloma. *Curr Treat Options Oncol*. 2003; 4(3): 239-46.
  99. Rollino C, Milongo R, Schaerer R, Cordonnier D. Vinorelbine therapy in a hemodialysed patient. *Nephron*. 1992; 61(2): 232-3.

100. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Streinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 5(349): 427-34.
101. Carles J, Morales R, Perez JM, Suárez C, Rodón J, Valverde C. Management and interpretation of novel toxicities of molecular targeted therapies: Renal toxicities. Genitourinary, CNS and Sarcoma Unit, Department of Medical Oncology. Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain.
102. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochter H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber H-P, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1129-36.
103. Muallem S, Moe OW. When EGF is offside, magnesium is wasted. *The Journal of Clinical Investigation.* 2007; 8(117): 2086-9.
104. Inauen R, Cathomas R, Boehm T, Koeberle D, Pestalozzi BC, Gillessen S. Feasibility of using cetuximab and bevacizumab in a patient with colorectal cancer and terminal renal failure. *Oncology.* 2007; 72: 209-210.
105. Micallef RA, Barret-Lee J, Donovan K, Ashraf M, Williams L. Trastuzumab in patients on haemodialysis for renal failure. *Clin Oncol* 2007; 19(7): 559.
106. Miller AA, Murry DJ, Owzar K, Hollis DR, Lewis LD, Kindler HL, Marshall JL, Villalona-Calero MA, Edelman MJ, Hohl RJ, Lichtman SM, Ratain MJ. Phase I and pharmacokinetic study of erlotinib for soli tumors in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60101. *J clin Oncol.* 2007; 21(25): 3055-60.
107. Chang JT, Green L, Beitz J, FDA. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003; 349(17): 1676-9.
108. Munier A, Gras V, Andrejak M, Bernard N, Jean-Pastor MJ, Gautier S. Zoledronic Acid and renal toxicity: data from French adverse effect reporting database. *Ann Pharmacother* 2005; 36(7-8): 1194-7.
109. Launay-Vacher v, Oudard s, Janus n, Gligorov J, Pourrat X, Rixe O, Morere JF, Beuzeboc P, Deary G. Prevalence of renal Insufficiency in Caner patients and Implications for Anticancer Drug Managemen. *Cancer* 2007; 110: 1379-84.

110. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev.* 1999; 13(2): 79-90.
111. Sawyer N, Wadsworth J, Wijnen M, Gabriel R. Prevalence, concentration, and prognostic importance of proteinuria in patients with malignancies. *British medical journal.* 1988; 296: 1296-8;
112. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(3): 763-73.
113. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Chauveau P, Combe C, Gin H. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism.* 2006; 55(1): 108-12.
114. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108(17): 2154-69.
115. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108(17): 2154-69.
116. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Nephrol.* 2004; 15(Suppl 1): S58-63.
117. Manchon ND, Bercoff F, Lemarchand P, Chassagne P, Senant J, Boureille J. Incidence and severity of drug interactions in the elderly: a prospective study of 639 patients. *Rev Med Interne.* 1989; 10(6): 521-5.

118. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1990; 150(6): 1237-42.
119. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl.* 2006; (100): S3-7.
120. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med.* 1966; 64(1): 41-51.
121. Eagen JW. Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int.* 1977; 11(5): 297-303.
122. Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangras G. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.* 2005; 67(2): 706-13.
123. Izzedine H. Anti-angiogéniques, hypertension artérielle et toxicité rénale. *Bull Cancer* 2007; 94(11): 981-6.
124. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, Langer CJ, De Vore RF 3rd, Gaudreault J, Damico LA, Holmgren E, Kabbinavar F. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(11); 2184-91.
125. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR, O'Dwyer PJ, Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol.* 2006; 24(9): 1363-9.
126. Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, Lecomte T, Levy B, Mourad J-J, Nochy D, Oudard S, Rieu P, Sahali D. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique. *Oncologie.* 2009; 11: 476-489.
127. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-612.

## ANNEXES

### An-1 Abréviations utilisées

|                         |  |
|-------------------------|--|
| $\mu\text{mol}$         | : micro mole   |
| 5-FU                    | : 5-fluoro uracile   |
| Å                       | : Angström   |
| ADN                     | : Acide Désoxiribonucléique  |
| aMDRD                   | : abbreviated Modification of the Diet in Renal Disease                              |
| ARN                     | : Acide Ribonucléique  |
| AUC                     | : Aire sous la courbe  |
| BMI                     | : Body Mass Index  |
| CDDP                    | : Cis-Diamino Dichloro-Platine (Cisplatine)  |
| CG                      | : Cockcroft et Gault   |
| CKD-EPI                 | : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration                                  |
| CL                      | : Clairance  |
| $\text{CL}_{\text{Cr}}$ | : Clairance de la créatinine   |
| $\text{CL}_{\text{FG}}$ | : Clairance de Filtration Glomérulaire   |
| $\text{Cl}_{\text{in}}$ | : Clairance de l'inuline   |
| $\text{CL}_{\text{R}}$  | : Clairance Rénale   |
| $\text{CL}_{\text{RT}}$ | : Clairance de Réabsorption Tubulaire  |
| $\text{CL}_{\text{ST}}$ | : Clairance de Sécrétion Tubulaire   |
| cm                      | : centimètre   |
| Da                      | : Dalton   |
| dFdU                    | : 2'-désoxy-2'-2'-difluorouridine  |
| DFG                     | : Débit de Filtration Glomérulaire   |
| dl                      | : décilitre  |
| DTPA                    | : Acide Diéthylènetriaminopenta-acétique   |
| EDTA                    | : Acide Ethylène Diaminotétra-acétique   |
| EGFR                    | : Epidermic Growth Factor Receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique)  |
| <i>et al.</i>           | : <i>et alii</i> , et les autres...  |
| g                       | : gramme   |
| HAS                     | : Haute Autorité de Santé  |
| Hb                      | : Hémoglobinémie   |
| HPLC                    | : High Pressure Liquid Chromatography (chromatographie liquide de haute performance) |

|                  |  |
|------------------|--|
| HTA              | : Hyper Tension Artérielle                                       |
| IMC              | : Indice de Masse Corporelle                                     |
| IRA              | : Insuffisance Rénale Aigue                                      |
| IRC              | : Insuffisance Rénale Chronique                                  |
| IRT              | : Insuffisance Rénale Chronique Terminale                        |
| IV               | : Intra Veineux  |
| K/DOQI           | : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative                     |
| K/DIGO           | : Kidney Disease Improving Global Outcomes                       |
| kg               | : kilogramme   |
| l                | : litre  |
| MAC              | : Médicaments Anti Cancéreux                                     |
| MAT              | : Micro Angiopathie Thrombotique                                 |
| MDRD             | : Modification of the Diet in Renal Disease                      |
| mg               | : milligramme  |
| min              | : minute   |
| ml               | : millilitre   |
| mmHg             | : millimètre de mercure  |
| mol              | : mole   |
| MRC              | : Maladies Rénales Chroniques                                    |
| n                | : nombre de l'échantillon  |
| nb               | : nombre   |
| NC               | : Non Concerné   |
| ND               | : Non Disponible   |
| NO               | : Nitric Oxide (monoxyde d'azote)                                |
| OMS              | : Organisation Mondiale de la Santé                              |
| ORL              | : Otho-Rhino Laryngologie  |
| p                | : "probabilité"  |
| P <sub>Cr</sub>  | : Concentration Plasmatique de la Créatinine                     |
| Pi               | : Poids idéal  |
| PTT              | : Purpura Thrombotique Thrombocytopenique                        |
| [S] <sub>G</sub> | : Concentration d'une substance dans l'ultrafiltrat glomérulaire |
| SHU              | : Syndrome Hémodolique et Urémique                               |
| [S] <sub>P</sub> | : Concentration s'une substance dans le plasma                   |
| [S] <sub>U</sub> | : Concentration d'une substance dans les urines primitives       |

|                 |   |
|-----------------|---|
| U <sub>Cr</sub> | : Concentration Urinaire de la Créatinine |
| V               | : Volume d'urine par unité de temps       |
| V <sub>d</sub>  | : Volume de distribution                  |
| VEGF            | : Vascular Endothelial Growth Factor      |

## An-2. Index des figures et schémas

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Figure 1 | : Fréquence des cancers, France, Hommes .....                     | 16 |
| Figure 2 | : Fréquence des cancers, France, Femmes .....                     | 17 |
| Figure 3 | : Fréquence des cancers, USA, Hommes .....                        | 18 |
| Figure 4 | : Fréquence des cancers, USA, Femmes .....                        | 19 |
| Figure 5 | : Anatomie du rein .....  | 22 |
| Figure 6 | : Anatomie du glomérule rénale .....                              | 22 |
| Figure 7 | : Néphron et tube rénal collecteur .....                          | 23 |
| Schéma 1 | : Filtration d'une substance S à travers le glomérule rénal ..... | 26 |
| Schéma 2 | : Synthèse de la créatinine .....                                 | 32 |

## An-3. Index des tableaux

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Tableau 1  | : Classification des maladies rénales chroniques selon K/DOQI .....   | 40 |
| Tableau 2  | : Classification des maladies rénales chroniques et de sévérité d'IRC<br>selon la HAS (sept 2002) .....                                   | 40 |
| Tableau 3  | : Principales causes d'insuffisance rénale chronique .....  | 41 |
| Tableau 4  | : Adaptation de la posologie des anticancéreux suggérée selon l'atteinte<br>rénale .....  | 57 |
| Tableau 5  | : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients .....   | 64 |
| Tableau 6  | : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-KDIGO...   | 66 |
| Tableau 7  | : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-KDIGO<br>et en fonction de la créatininémie $\leq 110 \mu\text{mol/l}$ ..... | 67 |
| Tableau 8  | : Marqueurs d'atteinte rénale .....   | 67 |
| Tableau 9  | : Analyses des DFG en fonction du sexe et du poids idéal (PI) .....   | 68 |
| Tableau 10 | : Analyses des DFG estimés et classés selon l'indice de masse corporelle<br>(IMC) .....   | 68 |



|            |   |       |
|------------|---|-------|
| Tableau 11 | : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-K/DIGO et en fonction de l'IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup> pour n = 16 .....  | 69    |
| Tableau 12 | : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-K/DIGO et en fonction de l'IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> pour n = 26 .....    | 70    |
| Tableau 13 | : Analyse des DFG estimés et classés selon les stades K/DOQI-K/DIGO et en fonction de 25 ≤ IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> pour n = 59 ..... | 70    |
| Tableau 14 | : Facteurs de risque d'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancer traité par chimiothérapie .....                         | 71    |
| Tableau 15 | : Analyse des DFG estimés et classés en fonction des facteurs de risques .....  | 72    |
| Tableau 16 | : Pourcentage de la maladie rénale classée selon K/DOQI-K/DIGO chez les sous-groupes des cinq cancers les plus fréquents .....          | 73    |
| Tableau 17 | : Analyse des prescriptions des molécules dans notre étude .....  | 74    |
| Tableau 18 | : Analyse des protocoles prescrits .....  | 75-76 |
| Tableau 19 | : Prescriptions d'anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie .....  | 76    |
| Tableau 20 | : Prescriptions d'anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie pour les patients dénutris .....                             | 77    |
| Tableau 21 | : Prescriptions d'anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie pour les patients en surcharge pondérale .....               | 78    |
| Tableau 22 | : Prescriptions d'anticancéreux nécessitant une adaptation de la posologie pour les patients obèses .....                               | 78    |

**TITRE :** ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DES ANTI-CANCEREUX A LA  
FONCTION RENALE

**RESUME :** En France, l'insuffisance rénale chronique ne cesse d'augmenter. Quelques études ont porté sur l'incidence des cancers chez les insuffisants rénaux chroniques, mais on dispose de peu de données sur la fréquence de l'insuffisance rénale dans la population de patients atteints de cancer.

L'objectif de notre travail a été de déterminer la prévalence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de cancers et d'évaluer l'adaptation de la posologie des anticancéreux chez les patients insuffisants rénaux.

Nous avons utilisé les deux formules, Cockcroft-Gault et aMDRD, sur un échantillon de 208 patients atteints de cancers traités dans les services d'Oncologie Médicale et de Pneumologie du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil du 17 mai au 18 juin 2010.

Le pourcentage de patients présentant une créatininémie normale était de 91,3% (190/208). Selon la classification K/DOQI, environ deux tiers des patients avaient une fonction rénale altérée. Une protéinurie, une hématurie et une leucocyturie ont été observées chez 54,8%, 11,1% et 12,5% des patients. En utilisant la formule CG et aMDRD, plus d'un tiers des prescriptions (34,8% et 41,5%) chez les patients présentant un DFG < 60 ml/min/m<sup>2</sup> nécessitaient l'adaptation de la posologie des médicaments anticancéreux.

L'estimation systématique de la fonction rénale avec les formules CG et aMDRD et la bandelette urinaire sont nécessaires chez les patients atteints de néoplasie. L'ajustement des doses des anticancéreux à la fonction rénale est recommandé en cas d'insuffisance rénale.

**MOTS CLES :** Anticancéreux, adaptation de la posologie, CG, aMDRD, insuffisance rénale, DFG, bandelette urinaire.

**LABORATOIRE DE RATTACHEMENT :**

Laboratoire de Chimie Analytique

Faculté de Pharmacie

5, Rue J.B. Clément

92296 – CHATENAY MALABRY CEDEX