



ELSEVIER

MISE AU POINT

**Néphrologie
& Thérapeutique**

www.elsevier.com/locate/nephro

Toxicité rénale des anticancéreux

Anticancer drug-induced nephrotoxicity

Corinne Isnard-Bagnis ^{a,*}, Bruno Moulin ^b, Vincent Launay-Vacher ^a,
Hassan Izzedine ^a, Isabelle Tostivint ^a, Gilbert Deray ^a

^a Service de néphrologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Service de néphrologie et d'hémodialyse, hospices civils, Strasbourg, France

Reçu le 24 juillet 2003 ; accepté le 7 décembre 2004

MOTS CLÉS

Carboplatine ;
Cisplatine ;
Gemcitabine ;
Ifosfamide ;
Insuffisance rénale ;
Interféron ;
Interleukine ;
méthotrexate ;
Nécrose tubulaire ;
Syndrome hémolytique et
urémique ;
Toxicité
médicamenteuse ;
VEGF

KEYWORDS

Carboplatin;
Chronic renal failure;
Cisplatine;
Drug-induced renal
toxicity;
Gemcitabine;
Ifosfamide;
Hemolytic uremic
syndrome;
Interféron,
Méthotrexate;
Tubular necrosis

Résumé La tolérance rénale des anticancéreux est un problème d'actualité lié à la fois à la toxicité intrinsèque de certaines chimiothérapies anticancéreuses et au terrain représenté par le patient cancéreux lui-même. Le patient atteint de cancer est en effet exposé à tous les types d'atteinte rénale (obstructive, fonctionnelle, organique secondaire aux traitements, à la radiothérapie, à une glomérulopathie paranéoplasique, à une microangiopathie thrombotique...). L'index thérapeutique des anticancéreux est souvent faible et les doses prescrites élevées pour obtenir une efficacité optimale sur la cellule cancéreuse. L'amélioration de la tolérance passe par la meilleure adaptation des doses, elle-même conditionnée par l'évaluation correcte de la fonction rénale. La prévention reste indispensable d'autant que la mortalité associée à l'insuffisance rénale aiguë est très élevée.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abstract Nephrotoxicity is an inherent adverse effect of certain anticancer drugs. Anti neoplastic drugs have a narrow therapeutic index and the amount of drug necessary to produce a significant reduction in tumour burden usually produces significant nephrotoxicity. The dosage used in clinical trials represents often the maximum tolerated doses determined during phase I drug evaluation. Greater toxicity is acceptable during curative therapy than during palliative therapy. But cancer patients often exhibit excretory reduced organ function. Modulation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of these drugs in cancer patients is therefore necessary in order to improve tolerance. Patients with malignancies are particularly vulnerable to development of renal abnormalities. Conversely, patients with renal abnormalities who have undergone kidney transplantation are at high risk for malignancy. Clinical syndromes of renal involvement are diverse and sometimes insidious. Despite the recent advances in understanding the mechanism of anticancer drug nephrotoxicity, prevention still relies on drug dosage decrease and active screening for renal abnormalities as part of the usual biological work up in patients treated with anticancer drugs.

© 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Abréviations : IRA, insuffisance rénale chronique ; CDDP, Cis-Diamine dichloro platine ; IL2, Interleukine 2 ; IF α , Interferon α ; MDR, multidrug resistance ; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : corinne.bagnis@psl.ap-hop-paris.fr (C. Isnard-Bagnis).

1769-7255/\$ - see front matter © 2005 Elsevier SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

doi: 10.1016/j.nephro.2004.12.001

Introduction

L'atteinte rénale secondaire à un traitement anticancéreux n'est pas un effet secondaire fréquent mais néanmoins un effet secondaire grave de ces thérapeutiques. En effet, le rein étant un organe impliqué dans l'élimination des médicaments, toute défaillance de celui-ci peut contre-indiquer l'utilisation temporaire ou définitive d'une chimiothérapie chez un patient donné ou nécessiter la mise en place de mesures spécifiques (prévention de la toxicité rénale, adaptation de la posologie).

La toxicité rénale des anticancéreux est liée aux propriétés des produits en eux-mêmes et au terrain des patients qui les reçoivent (Tableau 1). Le cancer est en effet une pathologie liée à l'âge. En dehors des cancers rares de l'enfant, l'incidence du cancer est voisine de zéro à l'adolescence et augmente ensuite progressivement jusqu'à être très élevée chez les personnes âgées. Les patients cancéreux sont souvent dénutris et déshydratés ce qui influence l'évaluation de la fonction rénale et la pharmacocinétique des médicaments. Ils reçoivent souvent des thérapeutiques antalgiques dont des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des antibiotiques qui peuvent potentialiser la toxicité des chimiothérapies. La fonction rénale des patients atteints de cancer est donc fréquemment altérée.

À l'inverse, chez le sujet insuffisant rénal chronique, l'incidence des cancers est plus élevée que dans la population générale, une étude récente rapportant jusqu'à 6,7 % des patients insuffisants rénaux chroniques comme étant porteurs d'un cancer [1,2].

L'altération de la fonction rénale secondaire aux anticancéreux peut s'exprimer sous toutes les formes connues d'atteintes rénales (Tableau 2). La toxicité rénale des anticancéreux doit être limitée par la bonne évaluation de la fonction rénale de ces patients avant le début du traitement, une prescription adaptée au débit de filtration glomérulaire, l'application des mesures de prévention de la toxicité rénale (hydratation) et une surveillance biologique adaptée (créatininémie, protéinurie).

Les données récentes sur le sujet font apparaître deux situations différentes, celles qui sont liées à l'utilisation de produits largement néphrotoxiques comme le cisplatine (CDDP) dont la toxicité rénale est encore fréquemment observée, principalement en raison de la très large utilisation de ce produit en oncologie, l'autre associée à l'apparition d'un effet secondaire beaucoup plus rare mais grave, comme par exemple un syndrome hémolytique et urémique qu'il faut savoir dépister pour arrêter le traitement en cause précocement.

Tableau 1 Facteurs de risque de néphrotoxicité chez le sujet cancéreux.

Facteurs de risque de néphrotoxicité chez le sujet cancéreux

Âge, sexe, ethnique

Insuffisance rénale (jusqu'à 30 % de patients atteints de cancer ont un débit de filtration glomérulaire < 80 ml/minute par 1,73 m² [1])

Comorbidités

État d'hydratation (hyperhydratation ou déshydratation)

Acidose, hypokaliémie, carence en magnésium

Hyperuricémie, uricosurie

Infection choc septique,

Transplantation rénale

Tableau 2 Mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des anticancéreux.

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

Enfin, l'augmentation de la médiane de survie en cancérologie a permis de voir augmenter le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale chronique à distance d'un traitement par chimiothérapie. Ces phénomènes probablement liés à une toxicité retardée des anticancéreux (et autres traitements comme des antibiotiques) ajoutent à la morbidité de la maladie causale et empêchent parfois de reprendre en cas de besoin une chimiothérapie active à cause de l'altération de la fonction rénale.

Évaluation de la fonction rénale chez le sujet cancéreux (Tableau 3)

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.

La méthode de référence dans la population générale pour l'évaluation de la fonction rénale est la clairance de l'inuline. Son coût et les contraintes de sa réalisation la rendent 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. L'urée est un mauvais reflet de la filtration glomérulaire car son taux est fonction des apports et du catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de

l'organisme qui conditionne l'importance de sa réabsorption tubulaire. Il s'agit d'un marqueur particulièrement peu utile pour le dépistage de l'insuffisance rénale dans le contexte de patients atteints de cancer dont les apports protidiques sont souvent faibles et l'état d'hydratation variable.

L'évaluation de la fonction rénale va donc reposer en première intention sur le dosage de la créatinine et l'évaluation de la clearance de la créatinine. Comme dans la population générale, le dosage de la créatininémie peut être faussement rassurant car celle-ci ne commence à augmenter que lorsque le débit de filtration glomérulaire a diminué de moitié [3], la relation entre la créatininémie et le débit de filtration glomérulaire n'étant en effet pas linéaire. Une altération précoce de la fonction rénale n'est pas dépistée par le dosage de la créatininémie, pourtant, même une altération modérée de la filtration glomérulaire peut nécessiter une adaptation de la posologie du médicament surtout lorsque sa toxicité intrinsèque (rénale ou autre) est importante (par exemple le cisplatine). Certains médicaments comme le triméthoprim et la cimétidine augmentent le taux plasmatique de créatinine par inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire de créatinine [4,5]. Il en résulte une hausse de 0,4 à 0,5 mg/dl de créatinine (35 à 40 $\mu\text{mol/l}$). Des interférences dans le dosage de la créatininémie peuvent se produire avec la bilirubine en cas de cholestase (pour la méthode de Jaffé). Lorsque le dosage est réalisé par méthode

Tableau 3 Modalités préférentielles d'évaluation de la fonction rénale chez le patient atteint de cancer.

Méthode d'évaluation	Réalisation	Avantages	Inconvénients
Créatininémie	Dosage plasmatique	Simplicité, coût	Variable suivant la masse musculaire Interférences de dosage N'augmente que lorsque le débit de filtration est < 50 %
Clairance de la créatinine	Dosage plasmatique et urinaire de la créatinine	Simplicité, coût	Nécessite un recueil urinaire de 24 heures Indépendant de la masse musculaire Dépend de la sécrétion tubulaire de la créatinine
Cockcroft [3]	$(140 - \text{âge}) \times \text{poids en kg} / (\text{créatinine en } \mu\text{mol/l}) \times 1,73 / \text{surface corporelle} \times 0,85 \text{ si femme}$	simplicité	Surestimation du DFG dans l'IRC
MDRD [9]	$170 \times (\text{créatinine en mg/dl})^{-0,999} \times (\text{âge})^{-0,176} \times (\text{urée en mg/dl})^{-0,170} \times (\text{albumine en g/dl})^{0,318}$ multiplié par 0,762 si femme, multiplié par 1,18 si race noire	simplicité	Ne fait pas intervenir le poids
MDRD simplifié [101]	$186 \times (\text{créatinine en mg/dl})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203}$, multiplié par 0,742 si femme, multiplié par 1,210 si race noire	simplicité	Ne fait pas intervenir le poids
Cystatine C [10]	Dosage plasmatique	Simplicité, coût	Intérêt pour le dépistage de l'IRC surtout
Clairance de l'inuline	Dosage plasmatique colorimétrique non automatisé	Méthode de référence	Coût, contraintes de réalisation

enzymatique, les composés acéto-acétate présents en situation d'acidocétose diabétique, la céfoxitine [6] et la flucytosine [7] peuvent être responsables d'une fausse augmentation de la créatinine plasmatique [8]. L'augmentation de créatinine induite peut aller de 1 à 8 fois la valeur initiale.

La mesure de la clairance de la créatinine présente l'avantage d'être indépendante de la masse musculaire et de l'excrétion extrarénale de créatinine. En revanche, elle est étroitement liée à l'intensité de la sécrétion tubulaire de créatinine qui est augmentée chez le patient insuffisant rénal. Une surestimation de la filtration glomérulaire est donc possible. En outre, cette méthode si elle est théoriquement simple reste conditionnée par la bonne réalisation d'un recueil des urines des 24 heures qui s'avère souvent faux.

Le débit de filtration glomérulaire peut être évalué par des formules comme celle de Cockcroft et Gault qui tient également compte de l'influence de l'âge et du poids sur la créatinine plasmatique. C'est un paramètre qui se rapproche beaucoup des valeurs obtenues par les méthodes de référence comme la clairance de l'inuline. Une nouvelle formule utilisée dans l'étude « Modification of the Diet in Renal Diseases » [9] est actuellement considérée également comme une mesure au moins aussi (voire plus) fiable de l'évaluation du débit de filtration glomérulaire [9]. Son avantage est qu'elle ne fait pas intervenir le poids du patient.

Enfin, la cystatine C apparaît comme une alternative intéressante pour le dépistage de l'insuffisance rénale [10] même chez le sujet atteint de cancer. Il s'agit d'un polypeptide non glycosylé, composé de 22 acides aminés, produit par toutes les cellules nucléées. Elle n'est pas corrélée à la masse musculaire, à l'âge ou au sexe ni à l'état nutritionnel. La cystatine C appartient à la superfamille des inhibiteurs de la cystéine-protéase [11]. Mis à part l'insuffisance rénale, sa concentration plasmatique ne semble pas modifiée dans d'autres états physiopathologiques comme l'inflammation ou la maladie cancéreuse.

De nombreuses publications montrent que la cystatine C est bien corrélée au débit de filtration glomérulaire mesuré par une méthode de référence dans des populations de sujets insuffisants rénaux chroniques diabétiques [12] ou non diabétiques [13], les transplantés rénaux [14] ou les sujets âgés [15]. Son dosage n'est pas modifié par l'existence de métastases ou le traitement par chimiothérapie [16]. Elle permet en particulier le dépistage de l'insuffisance rénale modérée de façon plus précise que la clairance de la créatinine [13].

Toxicité rénale des anticancéreux

Le cisplatine

Le *cis*-diammino dichloroplatine (CDDP) est un complexe constitué par un atome central de platine lié à deux atomes de chlore et à deux radicaux ammonium en position 6 dans le plan horizontal. Le dérivé *trans*-diammino dichloro cisplatine est inactif comme anticancéreux. Le CDDP, dont l'activité antitumorale est centrée sur les tumeurs du testicule, de l'ovaire et du poumon, est la chimiothérapie la plus utilisée dans le monde. Les principaux effets secondaires limitant son utilisation clinique sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité (aggravée par l'insuffisance rénale). La néphrotoxicité est rencontrée chez un patient sur trois dès la première cure malgré une hydratation correctement réalisée.

Incidence et facteurs de risque

L'insuffisance rénale aiguë au platine est dose dépendante et principalement observée pour des doses supérieures à 50 mg/m². Son incidence augmente avec le nombre de cures réalisées [17,18]. Elle est très nettement favorisée par l'association à d'autres traitements néphrotoxiques. Les facteurs de risques de l'IRA au CDDP sont essentiellement la déshydratation, l'association aux produits de contraste iodés ou à d'autres traitements néphrotoxiques, le mode d'administration (mieux toléré en perfusion continue que sous forme de bolus intraveineux) ou un traitement antérieur par le CDDP. Elle est largement favorisée par l'administration du CDDP en hôpital de jour chez des patients qui, s'ils bénéficient d'une hydratation satisfaisante avant et durant la perfusion du CDDP, présentent souvent des troubles digestifs 24 ou 48 heures après leur sortie alors qu'ils sont dans l'impossibilité de maintenir une hydratation satisfaisante par voie orale du fait des nausées et des vomissements.

Néphrotoxicité expérimentale et clinique du cisplatine

L'atteinte rénale secondaire au CDDP se présente habituellement comme une IRA à diurèse conservée, de profil tubulo-interstitiel, et en règle réversible [19]. Des données expérimentales et cliniques ont montré que la toxicité rénale aiguë du CDDP sur le rein se décompose en un effet initial hémodynamique avec baisse du débit sanguin rénal, suivi de l'apparition d'un effet tubulaire attesté par l'exis-

tence d'une enzymurie (N-acétyl-glucosaminidase et bêta-2-microglobuline). Celle-ci s'associe à une dysfonction tubulaire qui porte principalement sur le magnésium avec une hypomagnésémie sévère qu'il faut systématiquement rechercher et compenser [20]. On observe une faible protéinurie traduisant l'atteinte tubulaire. Un trouble de la concentration des urines peut également apparaître très précocement [21], avant l'altération de la filtration glomérulaire ou plus tardivement. L'hypo-osmolalité a en effet été démontrée dans un modèle expérimental chez le chien dans les 24 à 48 heures après l'administration du CDDP, alors que la filtration glomérulaire était normale, puis à nouveau 72 heures après le traitement avec persistance d'une diurèse supérieure à 1 l/jour et une osmolalité urinaire équivalente à l'osmolalité plasmatique. Le mécanisme impliqué est soit une atteinte de l'anse de Henlé avec perturbation des mécanismes de concentration des urines à contre-courant ou une atteinte des tubules distaux et collecteurs avec une diminution de l'expression des aquaporines 1, 2 et 3 [22]. Il n'y a pas de précipitation intratubulaire du médicament. L'étude histologique montre une nécrose focale des tubes proximaux et distaux chez l'animal, la plus marquée entre le 3^e et le 5^e jour. L'atteinte prédomine dans les segments S3 des tubes proximaux et la régénération tubulaire est observée à partir du 10^e jour. Expérimentalement chez le rat, traité par une injection intrapéritonéale de CDDP, l'administration concomitante d'érythropoïétine permet d'accélérer le processus de régénération tubulaire et de raccourcir la durée d'évolution de l'insuffisance rénale aiguë [23].

Dans un petit nombre de cas, l'atteinte rénale se manifeste plus à distance de l'arrêt du traitement. Le diagnostic est alors plus difficile à poser en raison du délai entre le traitement par CDDP et l'apparition d'une insuffisance rénale chronique de profil tubulo-interstitiel. Dans les antécédents du patient, on retrouve alors souvent plusieurs épisodes d'IRA spontanément régressifs après chaque cure de CDDP. Dans d'autres modèles d'études de la toxicité rénale du CDDP chez l'animal, il a été décrit la survenue de lésions rénales kystiques après une administration prolongée de ce traitement. Il faut noter que l'atteinte rénale liée au CDDP peut être irréversible même en l'absence d'insuffisance rénale préalable et malgré une hydratation correcte [24].

Mécanisme de la toxicité rénale du cisplatine

Le mécanisme de la néphrotoxicité du CDDP n'est toujours pas parfaitement élucidé. Le métabolisme

du CDDP fait apparaître sa transformation en de nombreux métabolites dits mobiles (liaison à des molécules de petit poids moléculaire comme le glutathion, la méthionine ou la cystéine) ou fixes (liaison à des protéines de haut poids moléculaire comme l'albumine ou des nucléotides). Certains de ces métabolites pourraient être toxiques, la molécule présentant la plus grande toxicité restant néanmoins la molécule parente. De nombreuses études expérimentales ont récemment apporté des informations intéressantes sur l'effet cytotoxique du CDDP. Il s'agit surtout de protocoles expérimentaux ayant pour but de déterminer les facteurs pouvant influencer la résistance au traitement. En effet, l'efficacité du traitement est corrélée pour un patient donné à sa capacité à former des adduits modifiant la structure et la fonction de l'ADN des cellules cancéreuses. La résistance au traitement est liée soit à une moindre accumulation de CDDP dans la cellule, à une modification des capacités de réparation de l'ADN qui pourrait être plus importante chez certains patients ou à des modifications du métabolisme de la molécule de CDDP. Des travaux récents se sont intéressés aux transporteurs impliqués dans l'entrée du CDDP dans la cellule. Dans des modèles de culture de cellules cancéreuses, il semble que ce mécanisme soit non saturable, non inhibé par les analogues structuraux. L'entrée du CDDP dans la cellule pourrait se faire en partie par diffusion passive, l'augmentation de la fluidité de la membrane par hyperthermie étant associée à une augmentation de sa concentration intracellulaire. Le CDDP pourrait être également activement transporté par les cellules tubulaires rénales, par le transporteur de cations organiques inhibé par le probénécide. L'ouabaine, qui inhibe la sodium-potassium ATPase, ralentit également l'entrée du CDDP dans la cellule ce qui suggère qu'elle soit dépendante du potentiel membranaire. La sortie du CDDP de la cellule n'est pas dépendante de la P-glycoprotéine. En fait, le CDDP une fois entré dans la cellule peut être complexé par la glutathion S transférase (l'activité fonctionnelle de l'enzyme étant le facteur limitant) et ainsi former un dérivé moins toxique qui est exporté de la cellule par la pompe GS-X. Ce transporteur est codé par un gène appartenant au MDR (*multidrug* résistance) et la surexpression de cette pompe dans la cellule pourrait être l'un des mécanismes de résistance des cellules cancéreuses à l'action cytotoxique du CDDP. Si ces données sont générées dans des modèles in vitro de cellules cancéreuses, elles donnent une idée des mécanismes potentiellement impliqués dans la néphrotoxicité de cette molécule. Le CDDP s'accumule principalement dans les cellules tubulaires rénales du segment S3 du tubule proxi-

mal [25]. Il semble qu'à faible dose les cellules tubulaires rénales soient lésées par un processus d'apoptose alors qu'à forte dose, on observe une nécrose de ces mêmes cellules. L'interaction du CDDP avec la cascade induisant les phénomènes d'apoptose a été montrée expérimentalement de différentes façons. En effet, les profils d'expressions géniques dans les cellules de rats exposées au CDDP, étudiés grâce à des méthodes des *micro arrays*, a montré l'augmentation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans les processus apoptotiques [26]. Dans les cellules rénales, l'induction de la protéine p21 pourrait limiter l'atteinte des cellules tubulaires [27]. Les cytokines et en particulier le $TNF\alpha$ jouent un rôle important dans la toxicité rénale du CDDP [28]. Dans un modèle expérimental chez la souris, l'inhibition de la production du $TNF\alpha$ avec la pentoxifylline ou des anticorps anti- $TNF\alpha$ réduit l'importance de l'atteinte rénale histologique et la dégradation de la fonction rénale [28]. De même, les souris déficientes en $TNF\alpha$ sont résistantes à la toxicité rénale du CDDP. Cet effet pourrait s'expliquer par une moindre génération de radicaux libres.

Prescription adaptée à la fonction rénale

Le cisplatine est un médicament très lié aux protéines, dont la demi-vie d'élimination plasmatique est de 50 à 60 minutes pour le platine libre, mais de 58 à 73 heures pour les métabolites liés aux protéines. L'élimination est rénale à 90 % avec une phase initiale rapide de 15 à 20 % de la dose en quatre heures puis une phase lente de 60 à 70 % de la dose [29-31]. La prescription du CDDP doit être adaptée à la fonction rénale suivant le Tableau 4 [32]. Il convient au moins de diminuer la dose de 50 % chez les patients dont la filtration glomérulaire est comprise entre 60 et 10 ml/min pour $1,73\text{ m}^2$ voire de s'abstenir de prescrire le cisplatine. Chez ces patients, le rapport bénéfice risque du traitement par CDDP doit être soigneusement évalué, et le traitement évité sauf si le bénéfice au plan carcinologique semble très supérieur au risque toxique (néphro et ototoxicité). Les règles d'hydratation avec du sérum physiologique isotonique et la surveillance rapprochée de la fonction rénale sont alors impératives. Chez le patient en hémodialyse,

il est en règle conseillé d'éviter la prescription du CDDP. Cependant, un cas rapporte l'utilisation du CDDP à la posologie de 25 mg/m^2 pendant trois jours chez un patient hémodialysé avec une tolérance et une efficacité clinique après deux cures jugées satisfaisantes par les auteurs [33]. Il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant les patients en dialyse péritonéale.

Prévention de la néphrotoxicité du CDDP

La prescription de cisplatine doit toujours être considérée en évaluant le rapport bénéfice-risque pour un patient donné en raison de sa néphrotoxicité et de son ototoxicité. Si son utilisation paraît incontournable sur le plan oncologique, son administration doit se faire dans les meilleures conditions de sécurité. La prévention de la néphrotoxicité du CDDP passe en premier lieu par l'évaluation correcte de la fonction rénale du patient cancéreux. En effet, la créatininémie est souvent dans cette population particulière de patients un mauvais reflet de la filtration glomérulaire et il convient au minimum d'évaluer celle-ci par la formule de Cockcroft et Gault pour pouvoir adapter correctement la dose à la fonction rénale. L'hydratation est fondamentale avant et pendant l'administration du CDDP. Elle sera réalisée au mieux par l'administration de 250 ml de soluté salé isotonique à l'heure, débutant six à huit heures avant la perfusion du CDDP [34]. Le chlore contenu dans le soluté salé isotonique est un élément stabilisant de la molécule du CDDP (cf. plus haut). La prévention de la néphrotoxicité du CDDP peut également être réalisée par l'apport d'amifostine, triphosphate inorganique apportant un radical thiol qui est susceptible de diminuer la toxicité du CDDP de manière sélective dans le tissu normal sans altérer ses propriétés anticancéreuses [35]. De nombreux modèles animaux ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de ce traitement [36]. Chez l'homme, dans une étude randomisée portant sur 246 femmes atteintes de cancer de l'ovaire, un traitement par cyclophosphamide + CDDP ou cyclophosphamide + CDDP + amifostine administré en une cure toutes les trois semaines durant six cycles, a été comparé. Les auteurs ont noté une diminution de l'incidence de l'atteinte de la fonction rénale définie par une

Tableau 4 Adaptation de la posologie du CDDP à la fonction rénale [32].

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie
> 60	50 à 120 mg/m^2 toutes les 3 à 6 semaines
60-30	25 à 60 mg/m^2 toutes les 3 à 6 semaines
30-10	25 à 60 mg/m^2 toutes les 3 à 6 semaines
< 10 et HD	25 mg/m^2

augmentation prolongée de la créatininémie ou une baisse de la clairance de la créatininémie de plus de 40 ml/min. L'incidence des arrêts de traitement pour toxicité rénale, neurologique ou hématologique était de 9 % chez les femmes recevant l'amifostine vs 24 % dans le groupe de patientes n'en recevant pas [37]. L'effet bénéfique de l'amifostine est surtout évident lors de l'administration de fortes doses en association avec le cyclophosphamide et les recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* sont d'utiliser l'amifostine dans ces conditions [38]. En dehors des fortes doses de CDDP ou de l'association au cyclophosphamide, il est plutôt conseillé d'utiliser un autre dérivé du platine comme le carboplatine ou l'oxaliplatine en cas d'insuffisance rénale. Une autre méthode de prévention de la toxicité rénale du CDDP (actuellement non utilisée en routine mais intéressante sur le principe) consiste à administrer le CDDP en intrapéritonéal pour le traitement de tumeurs à localisation intrapéritonéale, en même temps que l'administration de thiosulfate intraveineux qui chélate le CDDP circulant. Le complexe résultant n'a pas d'effet anticancéreux ou toxique. Cette méthode a montré la bonne tolérance d'un traitement par le CDDP à la dose de 240 mg/m², sans apparition de néphrotoxicité ou de toxicité générale dans un groupe de 14 patients présentant un carcinome ovarien, un mésothéliome ou une tumeur carcinoïde métastasée au péritoine [39].

Enfin, la surveillance de la fonction rénale sous traitement est indispensable. Le traitement doit être interrompu si la fonction rénale se dégrade, l'incidence et la sévérité de l'atteinte rénale augmentant avec la répétition des cures pour devenir éventuellement irréversible. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, la prescription de cisplatine doit être très prudente voire contre indiquée.

La prévention de la toxicité rénale du CDDP est indispensable. En effet, le pronostic à long terme de l'atteinte rénale liée à ce médicament est fort mal défini, en grande partie en raison de la survie limitée des patients atteints de cancer. Néanmoins, avec les progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique des maladies cancéreuses, de plus en plus de patients sont adressés en néphrologie à distance de la prise en charge chimiothérapeutique pour exploration d'une insuffisance rénale chronique souvent d'origine multifactorielle. Dans l'histoire de ces patients, on retrouve très souvent une succession d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë à minima à chaque cure de CDDP avec récupération incomplète de la fonction rénale dans l'intervalle.

Le carboplatine

Le carboplatine est un complexe centré par une molécule de platine dans laquelle les radicaux chlore en position 6 ont été substitués par un radical carboxylate. Cette transformation rend la molécule plus stable et le principal intérêt du carboplatine est sa moindre néphrotoxicité par rapport au CDDP [40]. Il s'agit également d'une molécule très liée aux protéines, dont l'élimination rénale s'effectue sous forme inchangée, 95 % de la dose administrée étant excrétée avant la 25^e heure [41]. Des observations d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportées [42] surtout à fortes doses (> 1500 à 2000 mg/m²) ou l'incidence peut atteindre 29 % avec 8 % de patients hémodialysés [43]. Les mesures de prévention sont donc absolument indispensables avant l'utilisation de cette thérapeutique. La formule de Calvert [44], établie d'après une étude rétrospective sur 18 patients dont la fonction rénale était mesurée entre 33 et 136 ml/min, puis validée prospectivement sur un groupe de 31 patients dont la fonction rénale était similaire, permet de déterminer la dose totale de carboplatine en milligrammes à administrer à un patient en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de carboplatine souhaitées (cf. formule ci-dessous). L'utilisation de cette formule a été rapportée de plus chez une patiente hémodialysée. Dans ce contexte, le débit de filtration glomérulaire doit être considéré comme égal à 0 ml/min [45]. Chez l'insuffisant rénal chronique, une hydratation par sérum physiologique doit également être assurée surtout au-delà de 800 mg/m². Le carboplatine est nettement moins émettant que le cisplatine, ce qui contribue à sa moindre néphrotoxicité [46].

Formule de Calvert

$$\text{Dose (mg)} = \text{AUC}_{\text{cible}} \times (\text{DFG} + 25)$$

AUC = aire sous la courbe

DFG = débit de filtration glomérulaire

Les autres dérivés du platine

L'oxaliplatine ou Eloxatine® est un autre dérivé du platine pour lequel il n'existe pas de données dans la littérature permettant de préciser la néphrotoxicité. Sa demi-vie d'élimination terminale est de 25 heures et celle-ci est augmentée chez l'insuffisant rénal. Il est également conseillé de diminuer la dose administrée d'environ un tiers en dessous de

Tableau 5 Adaptation de la posologie de l'oxaliplatine à la fonction rénale [32].

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie
> 60	85 mg/m ² toutes les 2 semaines
60-30	85 mg/m ² toutes les 2 semaines
30-10	85 mg/m ² toutes les 2 semaines
< 10 et HD	ND

ND : non déterminé.

60 ml/minute de clairance même si les rares données disponibles dans la littérature suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'oxaliplatine dans l'IRC (Tableau 5) [32].

Ifosfamide

L'ifosfamide est un agent alkylant appartenant à la famille des oxazophosphorines utilisées habituellement chez l'enfant en combinaison avec l'étoposide, le CDDP ou l'actinomycine. L'ifosfamide et le cyclophosphamide ne diffèrent que par la position d'un des groupes chloroéthyle. L'ifosfamide est une prodrogue qui doit être biotransformée par le cytochrome P450 avant de pouvoir exercer son effet thérapeutique. Lors de la mise sur le marché, la toxicité urothéliale de l'ifosfamide était comparable à celle du cyclophosphamide. La prévention de l'atteinte urothéliale par la coadministration d'Uromitexan® (MESNA) a complètement fait disparaître les effets secondaires sur la muqueuse urothéliale et a permis l'augmentation des doses utilisées et le nombre de cures tolérées [47]. On a donc vu progressivement apparaître des observations plus fréquentes documentant une atteinte rénale secondaire à l'utilisation de l'ifosfamide. La manifestation rénale la plus fréquemment observée est celle d'un syndrome de Fanconi [48] associant une acidose tubulaire proximale à une hypo-uricémie, une hypokaliémie et une glycosurie. La toxicité tubulaire de l'ifosfamide est dose dépendante, une dose cumulée de 100 mg/kg étant significativement associée à une atteinte rénale clinique.

Contrairement au cyclophosphamide, l'ifosfamide est susceptible d'induire une insuffisance rénale aiguë [49]. Celle-ci est habituellement peu

sévère sauf en cas d'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques. Le potentiel néphrotoxique à long terme de l'ifosfamide est actuellement mal défini, en revanche sa toxicité tubulaire peut persister après l'arrêt du traitement. Chez l'enfant, l'hypophosphorémie chronique doit être compensée et peut aboutir à la constitution d'un rachitisme et de troubles de la croissance. Les données cliniques rapportent 40 % d'insuffisance rénale chez l'enfant et 10 % environ de syndrome de Fanconi [50]. Le principal facteur de risque dans les études pédiatriques est l'âge, en sachant que contrairement à ce qui est habituellement observé, les enfants les plus jeunes sont les plus exposés. Le deuxième facteur à prendre en compte est la dose cumulée du médicament. En cas d'insuffisance rénale préexistante, la posologie de l'ifosfamide doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (Tableau 6) [32].

Les cytokines

Interleukine 2

L'utilisation d'interleukine 2 (IL2) en cancérologie a débuté dans les années 1980 avec les travaux de l'équipe de Rosenberg qui a proposé l'administration de lymphocytes activés par l'IL2 (les LAK ou *Lymphokine Activated Killers*) dans la prise en charge des cancers métastatiques du rein ou des mélanomes [51]. Cette équipe avait rapporté 15 à 17 % de régressions précoces des lésions secondaires et 6 à 8 % de survie prolongée. L'utilisation de l'IL2 a été assez rapidement associée à la description de ce qui est connu maintenant sous le nom de syndrome cytokinique car il est également observé sous traitement par d'autres types de cytokines comme le G-CSF [52,53] (utilisé dans le recueil de cellules souches chez le sujet sain dans le traitement des lymphomes et des cancers du sein), la gemcitabine (dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens en rechute) [54,55] ou l'interféron α [56,57]. Il s'agit d'un syndrome de fuite capillaire caractérisé par une augmentation du débit cardiaque, une tachycardie, une hypotension avec baisse des résistances vasculaires et une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle associée à des

Tableau 6 Adaptation de la posologie de l'ifosfamide à la fonction rénale [32].

Clairance de la créatinine (ml/minute)	Posologie		
	Traitement périodique		Traitement continu
	Dose/jour en g/m ²	Dose/cycle en g/m ²	Dose/jour en g/m ²
> 60	1,5 à 3	5 à 10	5 à 8
60-30	1,2 à 2,4	4 à 8	4 à 6,4
30-10	1,2 à 2,4	4 à 8	4 à 6,4
< 10 et HD	0,75 à 1,5	2,5 à 5	2,5 à 4

oedèmes [58]. Celle-ci est précoce et survient entre le 2^e et le 7^e jour de traitement chez 50 à 100 % des patients traités. S'associent également des myalgies, des céphalées et de la fièvre. La prévention passe par la perfusion continue de l'IL2 associée à un remplissage vasculaire et à des amines pressives. La normalisation de la fonction rénale est habituellement observée en 8 à 30 jours. Dans une étude parue en 1991, l'hémodynamique rénale de 16 patients traités pour adénocarcinome rénal métastatique a été évaluée sous traitement par combinaison d'IL2 et d'interféron α . Après trois injections du traitement, une baisse de la pression artérielle de 20 % était observée et celle-ci était associée à une baisse du débit de filtration glomérulaire de 25 % et à une oligoanurie avec une baisse de l'excrétion fractionnelle du sodium (0,8 %). Une insuffisance rénale était observée avec augmentation de 30 % de la créatininémie et présence d'une microalbuminurie reflétant l'augmentation de perméabilité glomérulaire [59]. Il est conseillé de ne pas utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement symptomatique des syndromes de fuite capillaire secondaires à l'IL2 car ils aggravent le risque d'insuffisance rénale [60]. La physiopathologie de ce syndrome pourrait impliquer l'activation de NO synthase inductible qui est également activée dans les phénomènes de rejet chronique et participe à la toxicité endothéliale dans ce contexte. D'autres cytokines pro-inflammatoires comme le *vascular endothelial growth factor* ou VEGF sont impliquées dans la physiopathologie du syndrome de fuite capillaire en particulier dans des situations cliniques comme le POEMS syndrome (qui associe polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale et atteinte cutanée).

Plus récemment, de nouveaux protocoles d'administration ont permis d'obtenir une meilleure tolérance [61] avec l'IL 2 en particulier en définissant mieux les critères d'inclusion, en optimisant les conditions d'administration du traitement (perfusion continue en sous cutané) [62] et en diminuant les doses et/ou le nombre de bolus [61,63-65].

Interféron alpha

L'interféron α (IF α) est associé à la survenue d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë avec apparition d'un syndrome néphrotique [66]. Quelques observations de nécrose tubulaire aiguë en rapport avec la présence de lésions glomérulaires minimales ou de lésions de hyalinose segmentaire et focale ont été rapportées dans la littérature. Ces observations (environ 20 cas publiés) surviennent après un mois minimum de traitement et parfois après de très

faibles doses. Une hématurie microscopique associée peut également être présente. L'insuffisance rénale aiguë est réversible une fois sur deux. Elle touche, dans les observations rapportées, un tiers de patients africains mais aucun autre facteur favorisante n'a été mis en évidence (ni l'insuffisance rénale chronique préalable, ni l'hypertension artérielle, ni la dose cumulée).

L'autre tableau rapporté après traitement par IF α est celui de syndrome hémolytique et urémique (environ 15 cas rapportés) [57]. La plupart des observations de microangiopathie thrombotique surviennent chez des patients traités pour leucémie myéloïde chronique. Chez certains d'entre eux des anticorps antiphospholipides ont été retrouvés mais leur rôle physiopathologique n'est pas connu. Il faut noter que des observations de syndrome de fuite capillaire ont également été rapportées après traitement par interféron pour hépatopathie chronique C [67].

Gemcitabine

La gemcitabine est un nouvel analogue nucléosidique essentiellement utilisé dans le traitement du cancer du poumon en dehors des tumeurs à petites cellules et dans les cancers du pancréas. Son profil de tolérance rénale est plutôt favorable. Ainsi, dans une méta-analyse portant sur 979 patients issus de différentes études, un traitement par 1250 mg/m² à J1, J8, J14 et J28 n'a été associé qu'à sept cas d'insuffisance rénale [68]. Entre 1987 et 1997, 12 observations de syndrome hémolytique et urémique ont été rapportées atteignant également l'homme et la femme chez des patients dont l'âge moyen était de 55,5 ans (37 à 73). Ces patients avaient reçu en moyenne au cours de six cycles 5,8 mois de traitement. Huit sur 12 patients ont dû être dialysés, deux patients sont décédés et cinq se sont améliorés sous traitement lourd comportant hémodialyse, plasmaphérèse et splénectomie [69]. Les caractéristiques histologiques de la microangiopathie thrombotique associée à la gemcitabine sont celles d'un syndrome hémolytique et urémique classique. Les facteurs de risque mis en évidence sont essentiellement l'association au CDDP avec deux observations d'insuffisance rénale aiguë ayant entraîné le décès chez des patients traités par cette combinaison d'anticancéreux.

Mitomycine

La mitomycine C est une prodrogue activée par un métabolisme enzymatique rapidement saturable, même aux doses thérapeutiques, chez des sujets ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire de la molécule mère est ralentie chez le patient insuffisant rénal, induisant une augmenta-

Tableau 7 Adaptation de la posologie de la mitomycine C à la fonction rénale [32].

Clairance de la créatinine (ml/minute)	Posologie
> 60	10 à 15 mg/m ² toutes les 4 à 8 semaines
60-30	7,5 à 11,25 mg/m ² toutes les 4 à 8 semaines
30-10	7,5 à 11,25 mg/m ² toutes les 4 à 8 semaines
< 10 et HD	5 à 7,5 mg/m ² toutes les 4 à 8 semaines

tion et une prolongation de la production de la forme active du médicament [70-72]. Il est par conséquent recommandé d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal (Tableau 7) [32]. Le principal effet secondaire rénal est le syndrome hémolytique et urémique, souvent grave [73]. Le diagnostic repose sur l'aggravation d'une anémie hémolytique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin, une thrombocytopénie. L'insuffisance rénale aiguë est associée à une protéinurie et une hématurie [74-77]. L'apparition des symptômes cliniques et biologiques apparaît après plusieurs mois de traitement (6-17 mois) [78]. Les corticoïdes et les échanges plasmatiques peuvent améliorer considérablement la fonction rénale [79]. La physiopathologie de la néphrotoxicité de la mitomycine est inconnue. Il est admis qu'une dose maximale cumulée de 40 mg/m² permet de prévenir cet événement. Il faut rappeler que le traitement par d'autres anticancéreux (5-fluorouracile, vincristine, cisplatine, bléomycine, adriamycine) peut être associé à un syndrome hémolytique et urémique [80,81].

Méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite, antagoniste de l'acide folique, qui inhibe la dihydrofolate réductase. Il est largement prescrit à la fois dans des indications carcinologiques (leucémies, cancer du sein, carcinome gastrique ou œsophagien, des testicules, lymphomes) et dans des maladies inflammatoires (psoriasis ; polyarthrite rhumatoïde). Les résultats encourageants récemment observés avec de fortes doses (> 1 g/m²) de méthotrexate associées à la leucovorine dans le traitement des cancers de la tête et du cou et des ostéosarcomes a conduit à une augmentation de son utilisation.

Le méthotrexate fait l'objet d'une élimination rénale avec à la fois sécrétion et réabsorption tubulaires [82,83]. Approximativement 10 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme de 7-hydroxyméthotrexate [84]. Le métabolite hydroxylé en 7 est important car il contribue à la toxicité du méthotrexate. Il devient quantitativement important lorsque le méthotrexate est prescrit à une dose > 50 mg/kg par jour [85]. Le métho-

trexate est très lié aux protéines. Les données de la littérature sur l'adaptation de la posologie du méthotrexate chez le patient insuffisant rénal sont peu nombreuses et parfois contradictoires. De plus, la multiplication des indications et des voies d'administration rend l'analyse des données peu aisée. Il en ressort toutefois qu'une adaptation est nécessaire chez le patient insuffisant rénal. Ainsi, une réduction de la posologie de 20 % chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/minute par 1,73 m² est suggérée [32].

La néphrotoxicité du méthotrexate est son principal effet secondaire et survient lorsque des doses supérieures à 1 g/kg par jour sont administrées. Elle est liée à sa précipitation intratubulaire lorsque la solubilisation du méthotrexate dans les urines n'est plus possible en raison de la trop forte concentration du produit. Ceci entraîne un syndrome obstructif intraparenchymateux avec nécrose tubulaire aiguë. L'insuffisance rénale aiguë est habituellement non oligurique. L'incidence de la toxicité rénale du méthotrexate de grade 2 ou plus est évaluée à 2 % lorsque le méthotrexate est prescrit à une dose supérieure à 1 g/kg par m² chez les patients atteints d'ostéosarcome avec une mortalité associée évaluée à 4,4 % [86]. L'hydratation et l'alcalinisation sont des mesures efficaces de prévention de la toxicité rénale du méthotrexate [87]. La toxicité du méthotrexate s'exprime souvent lorsque d'autres substances néphrotoxiques sont utilisées (cisplatine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) [88]. Les anti-inflammatoires pourraient modifier la sécrétion tubulaire du méthotrexate [89]. À fortes doses, le méthotrexate induit également une baisse dose-dépendante du débit de filtration glomérulaire [90,91].

Il est donc essentiel de vérifier que les patients sont euvoémiques avant le traitement, et d'assurer une bonne hydratation et l'alcalinisation des urines durant le traitement. La posologie de méthotrexate doit être adaptée à la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale aiguë, les membranes de dialyse à haut flux et les membranes au charbon permettent de diminuer rapidement la concentration sérique de méthotrexate [92,93].

Nouveaux anticancéreux

Anti-VEGF

Le VEGF est un facteur de croissance angiopoïétique intervenant durant l'organogenèse, l'angiogenèse, la formation osseuse et la perméabilité vasculaire [94]. Il est produit par les cellules normales et les cellules cancéreuses. Le VEGF se lie à ses récepteurs tissulaires spécifiques qui sont VEGF-R1 (Flt-1 ou *fms-like tyrosine kinase*) et le VEGF-R2 (Flk-1/KDR ou *fetal liver kinase-1/kinase domain region*) et les corécepteurs neurofilin-1 et 2 [95]. Dans le rein adulte, le VEGF est un régulateur majeur de la biologie des vaisseaux sanguins. Il est produit de façon abondante par les podocytes glomérulaires [96] au sein desquels la forme la plus prévalente est le VEGF-165 [97] et joue un rôle dans la perméabilité vasculaire et la prolifération endothéliale. Des études précliniques ont montré que les anticorps monoclonaux murins anti-VEGF pourraient inhiber la croissance des cellules cancéreuses [98]. Une version humanisée de cet anticorps a été évaluée dans des essais cliniques dans le traite-

ment de différentes tumeurs [99]. En association à l'interféron, dans le traitement du cancer du colon, le bezacizumab a induit une hypertension artérielle nécessitant un traitement dans 22 % des cas et une protéinurie dans 26,5 % des cas. Aucun patient n'a présenté d'insuffisance rénale. Du fait de l'absence de biopsie rénale chez ces patients, il est difficile à l'heure actuelle de préciser les mécanismes à l'origine d'une telle protéinurie. L'intervalle moyen de survenue des anomalies rénales par rapport à l'instauration du traitement était de 131 jours (de 7 à 316). De plus six patients sur 76 ont présenté une hématurie microscopique [100].

Prévention de la toxicité rénale des anticancéreux

D'une manière générale, la prévention de la toxicité rénale des anticancéreux passe toujours par l'évaluation précise de la fonction rénale et l'adaptation de la dose et du mode d'administration au niveau de débit de filtration glomérulaire. Une

Tableau 8 Modalités pratiques de prévention de la toxicité rénale des anticancéreux.

Mesures générales

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Avant la chimiothérapie | <ul style="list-style-type: none"> • Évaluation de la fonction rénale (Cockcroft, MDRD, bandelette urinaire confirmée par ECBU et protéinurie des 24 heures avant le début du traitement) • Vérification de l'état d'hydratation (examen clinique, ionogramme urinaire, pression artérielle) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pendant la chimiothérapie | <ul style="list-style-type: none"> • Hydratation (sérum physiologique 250 ml/heure 6 à 8 heures avant la chimiothérapie) • Prévention des complications digestives (antiémétiques) • Contrôle biologique de la créatininémie, du ionogramme • Magnésémie, kaliémie si CDDP • Surveillance de la diurèse, pression artérielle • Éviter les médicaments néphrotoxiques associés (aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, produits de contraste iodés.) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Après la chimiothérapie • Avant la cure suivante | <ul style="list-style-type: none"> • Si traitement ambulatoire, prescrire un contrôle biologique à distance (5 à 8 jours après) • Vérifier que la fonction rénale est restée normale ou redevenue normale • Noter l'augmentation de créatinine induite par la cure antérieure pour éventuellement adapter la dose suivante |

Mesures spécifiques

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine, interféron • CDDP • Ifosfamide | <ul style="list-style-type: none"> • Bilan d'hémolyse (schizocytes, haptoglobine, hémoglobine) pour dépister un syndrome hémolytique et urémique • Kaliémie, magnésémie, natrémie • Recherche de signes biologiques de tubulopathie (phosphorémie, uricémie, kaliémie, glycosurie, protéinurie tubulaire) • Surveillance à long terme de la créatininémie (IRC retardée) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Interleukine 2 [102] | <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt des antihypertenseurs pendant le traitement • Perfusion de solutés de remplissage (solution salée isotonique+++) pour lutter contre l'hypovolémie (« capillary leak syndrome ») • Auscultation pulmonaire fréquente et mesure de l'oxygénation capillaire • Arrêt de l'interleukine 2 si la saturation en oxygène est < 95 % sous 4l d'O₂ (masque ou sonde) • Si hypotension, utiliser les vasopresseurs (plutôt la phényléphrine, éviter la dobutamine) • Intérêt de la dopamine 2-4 µg/kg par minute discuté • Corriger l'hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hypophosphorémie • Considérer l'administration par voie sous cutanée continue mieux tolérée. |

bonne hydratation doit être assurée. La fonction rénale doit être surveillée ainsi que les items caractérisant la tubulopathie proximale, le sédiment urinaire, la protéinurie, le volume des urines et la pression artérielle. Les autres traitements néphrotoxiques doivent être évités ainsi que l'injection de produits de contraste iodés. Il semble utile, à la lumière des atteintes rénales tardives qui sont observées chez les patients ayant reçu des traitements anticancéreux, de surveiller la fonction rénale de façon annuelle chez ces patients (Tableau 8).

Conclusions

Les données récentes de la littérature concernant la tolérance rénale des thérapeutiques anticancéreuses soulignent la nécessité de rester vigilant. Il est indispensable de dépister l'insuffisance rénale et de savoir adapter la posologie de ces traitements. Cette démarche, ainsi que les mesures de prévention lorsqu'elles sont établies, permettent d'éviter les accidents liés aux médicaments très hautement néphrotoxiques. Pour certaines autres thérapeutiques, des effets secondaires peu prévisibles peuvent survenir qui nécessitent une surveillance clinique et biologique rapprochée et prolongée.

Références

- [1] Launay-Vacher V, Izzedine H, Rey JB, et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients. *Med Sci Monit* 2004;10:CR209-CR212.
- [2] Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *Int Urol Nephrol* 2002;33:121-6.
- [3] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- [4] Berg KJ, Gjellestad A, Nordby G, et al. Renal effects of trimethoprim in ciclosporin- and azathioprine-treated kidney-allografted patients. *Nephron* 1989;53:218-22.
- [5] Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, Koene RA. Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 1991;40:1171-6.
- [6] Saah AJ, Koch TR, Drusano GL. Cefoxitin falsely elevates creatinine levels. *JAMA* 1982;247:205-6.
- [7] Mitchell EK. Flucytosine and false elevation of serum creatinine level. *Ann Intern Med* 1984;101:278.
- [8] Molitch ME, Rodman E, Hirsch CA, Dubinsky E. Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1980;93:280-1.
- [9] Levey AS, Bosch 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;130:461-70.
- [10] Delanaye P, Chapelle JP, Gielen J, Krzesinski JM, Rorive G. Cystatin C in the evaluation of renal function. *Nephrol* 2003;24:457-68.
- [11] Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C. *Br J Biomed Sci* 2000;57:323-9.
- [12] Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, et al. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 1999;52:363-70.
- [13] Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29-34.
- [14] Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1991-6.
- [15] Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79-83.
- [16] 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.
- [17] Meijer S, Mulder N, Sleijfer D, et al. Nephrotoxicity of cis-diamminedichloride platinum [CDDP] during remission-induction and maintenance chemotherapy of the testicular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;8:27-30.
- [18] Brock P, Koliouska D, Baratt T, Yeomans E, Pritchard J. Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 1991;118:531-4.
- [19] Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1986;8:356-67.
- [20] Schilsky R, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cis-diamminedichloroplatinum II. *Ann Intern Med* 1979;90:929-31.
- [21] Seguro A, Shimizu M, Kudo L, dos Santos Rocha A. Renal concentration defect induced by cisplatin. The role of thick ascending limb and papillary collecting duct. *Am J Nephrol* 1989;9:59-65.
- [22] Kim S, Lee J, Nah M, et al. Cisplatin decreases the abundance of aquaporin water channels in rat kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:875-82.
- [23] Bagnis C, Beaufils H, Jacquiaud C, et al. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:932-8.
- [24] Brillet G, Deray G, Lucsko M, et al. Definitive end-stage chronic kidney failure after cisplatin treatment. *Nephrol* 1993;14:227-9.
- [25] Safirstein R, Winston J, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity insights into mechanism. *Int J Androl* 1987;10:325-46.
- [26] Tsuruya K, Ninomiya T, Tokumoto M, et al. Direct involvement of the receptor-mediated apoptotic pathways in cisplatin-induced renal tubular cell death. *Kidney Int* 2003;63:72-82.
- [27] Megyesi J, Safirstein R, Price P. Induction of p21 in the kidney tubule cells affects the course of cisplatin-induced acute renal failure. *J Clin Invest* 1998;101:777.
- [28] Ramesh G, Reeves W. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 2002;110:835-42.
- [29] Litterst C, Torres I, Guarino A. Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dog fish following intravenous administration of cis-DDP [II]. *J Clin Hemat Oncol* 1977;7:169-78.

- [30] Safirstein R, Daye M, Miller P, Guttenplan J. Renal disposition and metabolism of liganded platinum: implications to toxicity. *Fed Proc* 1980;40:651A.
- [31] Safirstein R, Miller P, Guttenplan J. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int* 1984;25:753-8.
- [32] Launay-Vacher V, Mercadal L, Deray G. GPR Anticancéreux. 2^e Édition. In: Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Méditions International P, ed; 2003.
- [33] Gorodetsky R, Vexler A, Bar-Khaim Y, Biran H. Plasma platinum elimination in a hemodialysis patient treated with cisplatin. *Ther Drug Monit* 1995;17:203-6.
- [34] Ozols R, Corden B, Jacob J, Wesley M, Ostchega Y, Young R. High-dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Intern Med* 1984;100:19-24.
- [35] Castiglione F, Dalla Mola A, Porcile G. Protection of normal tissues from radiation and cytotoxic therapy: the development of amifostine. *Tumori* 1999;85:85-91.
- [36] Capizzi RL. Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: laboratory and clinical aspects. *Semin Oncol* 1999;26:72-81.
- [37] Kemp G, Rose P, Lurain J, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2101-12.
- [38] Schuchter L, Hensley M, Meropol N, Winer E. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice. Guidelines of the american society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2002;20:2895-903.
- [39] Howell S, Pfeifle C, Wung W, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982;97:845-51.
- [40] Martinez F, Deray G, Dubois M, et al. Comparative nephrotoxicity of carboplatin and cisplatin in euvoletic and dehydrated rats. *Anticancer Drugs* 1993;4:85-90.
- [41] Siddik Z, Jones M, Boxall F, Harrap K. Comparative distribution and excretion of carboplatin and cisplatin in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:19-24.
- [42] Reed E, Jacob J. Carboplatin and renal dysfunction. *Ann Intern Med* 1989;110:409.
- [43] Beyer J, Rick O, Weinknecht S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W. Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposide and ifosfamide in germ-cell tumors: incidence and implications for hematologic recovery and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:813-9.
- [44] Calvert A, Newell D, Gumbrell L, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7:1748-56.
- [45] Watanabe M, Aoki Y, Tomita M, et al. Paclitaxel and carboplatin combination chemotherapy in a hemodialysis patient with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:335-8.
- [46] Alberts DS, Dorr RT. New Perspectives on an Old Friend: Optimizing Carboplatin for the Treatment of Solid Tumors. *Oncologist* 1998;3:15-34.
- [47] Skinner R, Sharkey I, Pearson A. Ifosfamide, Mesna and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol* 1993;11:173-90.
- [48] Suarez A, McDowell H, Niaudet P, Comoy E, Flamant F. Long term follow up of Ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an international society of pediatric oncology report. *J Clin Oncol* 1991;9:2177-82.
- [49] Stuart-Harris R, Harper P, Parson C. High-dose alkylation therapy using Ifosfamide infusion with Mesna in the treatment of adult soft-tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983;11:69-74.
- [50] Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;41:292-309.
- [51] Rozenberg S, Lotze M. A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukine 2 or high dose interleukine 2 alone. *N Engl J Med* 1987;316:889-97.
- [52] Rechner I, Brito-Babapulle F, Fielden J. Systemic capillary leak syndrome after granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Hematol J* 2003;4:54-6.
- [53] de Azevedo AM, Goldberg Tabak D. Life-threatening capillary leak syndrome after G-CSF mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:311-2.
- [54] Pulkkanen K, Kataja V, Johansson R. Systemic capillary leak syndrome resulting from gemcitabine treatment in renal cell carcinoma: a case report. *J Chemother* 2003;15:287-9.
- [55] De Pas T, Curigliano G, Franceschelli L, Catania C, Spaggiari L, de Braud F. Gemcitabine-induced systemic capillary leak syndrome. *Ann Oncol* 2001;12:1651-2.
- [56] Yamamoto K, Mizuno M, Tsuji T, Amano T. Capillary leak syndrome after interferon treatment for chronic hepatitis C. *Arch Intern Med* 2002;162:481-2.
- [57] Zuber J, Martinez F, Droz D, Oksenhendler E, Legendre C. Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:321-31.
- [58] Rosenstein M, Ettinghausen S, Rosenberg S. Extravasation of intravascular fluid mediated by the systemic administration of recombinant interleukin-2. *J Immunol* 1986;137:1735-42.
- [59] Mercatello A, Hadj-Aissa A, Negrier S, et al. Acute renal failure with preserved renal plasma flow induced by cancer immunotherapy. *Kidney Int* 1991;40:309-14.
- [60] Guleria AS, Yang JC, Topalian SL, et al. Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:2714-22.
- [61] Schwartz RN, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncology (Huntingt)* 2002;16:11-20.
- [62] Quan Jr. W, Brick W, Vinogradov M, Taylor WC, Khan N, Burgess R. Repeated cycles with 72-hour continuous infusion interleukin-2 in kidney cancer and melanoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:350-4.
- [63] Kammula US, White DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer* 1998;83:797-805.
- [64] Mavroukakis SA, Muehlbauer PM, White Jr. RL, Schwartzentruber DJ. Clinical pathways for managing patients receiving interleukin 2. *Clin J Oncol Nurs* 2001;5:207-17.
- [65] Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother* 2001;24:287-93.
- [66] Quesada J, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Gutterman J. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986;4:234-43.
- [67] Yamamoto K, Mizuno M, Tsuji T, Amano T. Capillary leak syndrome after interferon treatment for chronic hepatitis C. *Arch Intern Med* 2002;162:481-2.
- [68] Aapro M, Martin C, Hatty S. Gemcitabine-a safety review. *Anticancer Drugs* 1998;9:191-201.
- [69] Fung M, Storniolio A, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 1999;85:2023-33.

- [70] van Hazel GA, Scott M, Rubin J, et al. Pharmacokinetics of mitomycin C in patients receiving the drug alone or in combination. *Cancer Treat Rep* 1983;67:805-10.
- [71] Schilcher RB, Young JD, Ratanatharathorn V, Karanes C, Baker LH. Clinical pharmacokinetics of high-dose mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984;13:186-90.
- [72] Erlichman C, Rauth AM, Battistella R, Fine S. Mitomycin C pharmacokinetics in patients with recurrent or metastatic colorectal carcinoma. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:407-11.
- [73] Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol* 1989;7:781-9.
- [74] Cantrell Jr. JE, Phillips TM, Schein PS. Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol* 1985;3:723-34.
- [75] Hanna WT, Krauss S, Regester RF, Murphy WM. Renal disease after mitomycin C therapy. *Cancer* 1981;48:2583-8.
- [76] Gulati SC, Sordillo P, Kempin S, et al. Microangiopathic anemia observed after treatment of epidermoid carcinoma with mitomycin C and 5-fluorouracil. *Cancer* 1980;45:2252-7.
- [77] Bayle F, Vialtel P, Bastrenta F, et al. Thrombotic microangiopathy and chronic renal failure caused by mitomycin C in 4 women treated for breast cancer. *Nouv Presse Med* 1982;11:2300-1.
- [78] Liu K, Mittelman A, Sproul EE, Elias EG. Renal toxicity in man treated with mitomycin C. *Cancer* 1971;28:1314-20.
- [79] Lyman NW, Michaelson R, Viscuso RL, Winn R, Mulgaonakar S, Jacobs MG. Mitomycin-induced hemolytic-uremic syndrome. Successful treatment with corticosteroids and intense plasma exchange. *Arch Intern Med* 1983;143:1617-8.
- [80] Jackson AM, Rose BD, Graff LG, et al. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 1984;101:41-4.
- [81] Medina PJ, Sipols JM, George JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001;8:286-93.
- [82] Liegler DG, Henderson ES, Hahn MA, Oliverio VT. The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1969;10:849-57.
- [83] Shen DD, Azarnoff DL. Clinical pharmacokinetics of methotrexate. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:1-13.
- [84] Breithaupt H, Kuenzlen E. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate following infusions of high-dose methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1733-41.
- [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] Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004;100:2222-32.
- [87] Pitman SW, Frei 3rd E. Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61:695-701.
- [88] Thyss A, Milano G, Kubar J, Namer M, Schneider M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet* 1986;1:256-8.
- [89] Kremer JM, Hamilton RA. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on methotrexate (MTX) pharmacokinetics: impairment of renal clearance of MTX at weekly maintenance doses but not at 7.5 mg. *J Rheumatol* 1995;22:2072-7.
- [90] Frei 3rd E, Jaffe N, Tattersall MH, Pitman S, Parker L. New approaches to cancer chemotherapy with methotrexate. *N Engl J Med* 1975;292:846-51.
- [91] Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983;1:208-16.
- [92] Molina R, Fabian C, Cowley Jr. B. Use of charcoal hemoperfusion with sequential hemodialysis to reduce serum methotrexate levels in a patient with acute renal insufficiency. *Am J Med* 1987;82:350-2.
- [93] Relling MV, Stapleton FB, Ochs J, et al. Removal of methotrexate, leucovorin, and their metabolites by combined hemodialysis and hemoperfusion. *Cancer* 1988;62:884-8.
- [94] Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999;56:794-814.
- [95] Remuzzi G, Benigni A. Repairing renal lesions: will VEGF be the builder? *Kidney Int* 2000;58:2594-5.
- [96] Brown LF, Berse B, Tognazzi K, et al. Vascular permeability factor mRNA and protein expression in human kidney. *Kidney Int* 1992;42:1457-61.
- [97] Kretzler M, Schroppel B, Merkle M, et al. Detection of multiple vascular endothelial growth factor splice isoforms in single glomerular podocytes. *Kidney Int Suppl* 1998;67:S159-61.
- [98] Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 1993;362:841-4.
- [99] Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
- [100] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- [101] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- [102] Mavroukakis SA, Muehlbauer PM, White RL, Schwartzentruber DJ. Clinical pathways for managing patients receiving interleukin 2. *Clin J Oncol Nurs* 2001;5:207-17.