

**Société Tunisienne
d'Oncologie Médicale**



**Société Tunisienne de Néphrologie
Dialyse et Transplantation Rénale**



GUIDE PRATIQUE EN ONCO-NEPHROLOGIE

2022



Préface

L'incidence des maladies cancéreuses est en augmentation perpétuelle en Tunisie à l'instar de la plupart des pays du monde.

Le développement de thérapies oncologiques spécifiques a permis d'augmenter la survie et les chances de guérison des malades cancéreux. Ces thérapies peuvent s'accompagner d'effets secondaires à court et long termes.

L'atteinte rénale est l'une des complications les plus fréquentes qui peut limiter significativement les options thérapeutiques et affecter la qualité de vie des malades.

Les doses cumulées de ces traitements, l'administration simultanée de traitements néphrotoxiques et la présence de néphropathies concomitantes sont des éléments à prendre en considération. L'adaptation du traitement en fonction du type de l'atteinte rénale et en fonction du débit de filtration glomérulaire (DFG) est indispensable.

La néphrotoxicité induite par ces différents traitements peut se manifester par une insuffisance rénale aiguë (IRA) ou chronique (IRC), une dysfonction tubulaire, une atteinte glomérulaire ou vasculaire (hypertension artérielle, micro-angiopathie thrombotique ...).

Ainsi, le suivi rénal doit inclure une évaluation systématique de la diurèse, de la pression artérielle, du débit de filtration glomérulaire, de la fonction tubulaire (pH urinaire, électrolytes) et de la protéinurie.

Des troubles métaboliques peuvent survenir au cours de la prise en charge du malade cancéreux pouvant être liés à la maladie, au terrain ou aux traitements.

Les patients transplantés rénaux représentent une population à haut risque pour développer des complications néoplasiques

Afin de faciliter la prise en charge de ces complications par les praticiens, nous avons créé un groupe national d'Onco-Néphrologie composé d'oncologues médicaux et de néphrologues sous l'égide de la Société Tunisienne d'Oncologie Médicale (STOM) et la Société Tunisienne de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale (STNDT) pour l'élaboration de ce guide.

Ce guide est le fruit d'un travail qui s'est étendu sur plusieurs mois avec plusieurs réunions de validation, il a été accompli grâce à l'engagement de tous les membres du groupe

Nous souhaitons que cette fructueuse collaboration continue à s'enrichir pour optimiser la prise en charge du malade cancéreux en Tunisie.

Pour le Groupe Onco-Néphrologie

Pr Afef Khanfir-Pr Rim Goucha- Pr Mohamed Ben Hmida

Groupe de travail

	Prénom et Nom	Affiliation
Coordinateurs	Pr Afef Khanfir	STOM
	Pr Rim Goucha	STNDT
	Pr Mohamed Ben Hmida	STNDT
Membres	Pr Sabra Aloui	STNDT
	Pr Ag Imtinen Belaid	STOM
	Pr Ag Hanene Gaied	STNDT
	Pr Ag Wala Ben Kridis	STOM
	Pr Ag Awatef Azzabi	STND
	Pr Ag Sonia Ben Nasr	STOM
	Dr Najla Damak	STND
	Dr Yosra Berrazegua	STOM
Relecteurs	Pr Ezzedine Abderrahim	STNDT
	Pr Nabil Toumi	STOM
	Pr Ag Raja Aouidia	STNDT

Sommaire

Chapitre 1 <i>Pr Ag Wala Ben Kridis Dr Najla Damak</i>	Les troubles métaboliques : Le syndrome de lyse tumorale Les hyperkaliémies Les hypokaliémies Les hypernatrémies Les hyponatrémies Les hypercalcémies Les hypocalcémies Les hypermagnésémies Les hypomagnésémies	p2-28 p2 p7 p10 p14 p16 p21 p24 p27 p28
Chapitre 2 <i>Pr Ag Imtinen Belaid, Pr Ag Awatef Azzabi, Pr Sabra Aloui</i>	Adaptation des doses des traitements oncologiques systémiques en présence d'une insuffisance rénale	p31
Chapitre 3 <i>Pr Sabra Aloui, Pr Ag Awatef Azzabi, Pr Ag Imtinen Belaid</i>	Maladies rénales associées aux cancers : conduite diagnostique et thérapeutique	P39
Chapitre 4 <i>Pr Ag Hanene Gaied, Pr Ag Sonia Ben Nasr, Dr Yosra Berrazegua</i>	Administration des traitements oncologiques systémiques chez les dialysés et les transplantés rénaux	p46

Chapitre 1 : Les troubles métaboliques

Rédacteurs : Pr Ag Wala Ben Kridis, Dr Najla Damak

1. Le Syndrome de lyse tumorale

1.1 Introduction :

- Le Syndrome de lyse tumorale (SLT) est une urgence diagnostique et thérapeutique qui met en jeu le **pronostic vital** du patient cancéreux.
- Il survient le plus souvent après instauration de la chimiothérapie mais peut être spontané (1/3 des cas).
- La principale complication est l'installation d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) soit par précipitation de cristaux phosphocalciques, soit par néphropathie uratique.

1.2 Définition :

- Le syndrome de lyse tumorale est la conséquence de la destruction massive de cellules tumorales, conduisant au relargage dans la circulation de composés intracellulaires.

1.3 Mécanismes du syndrome de lyse tumorale :

Ils sont présentés dans la figure 1

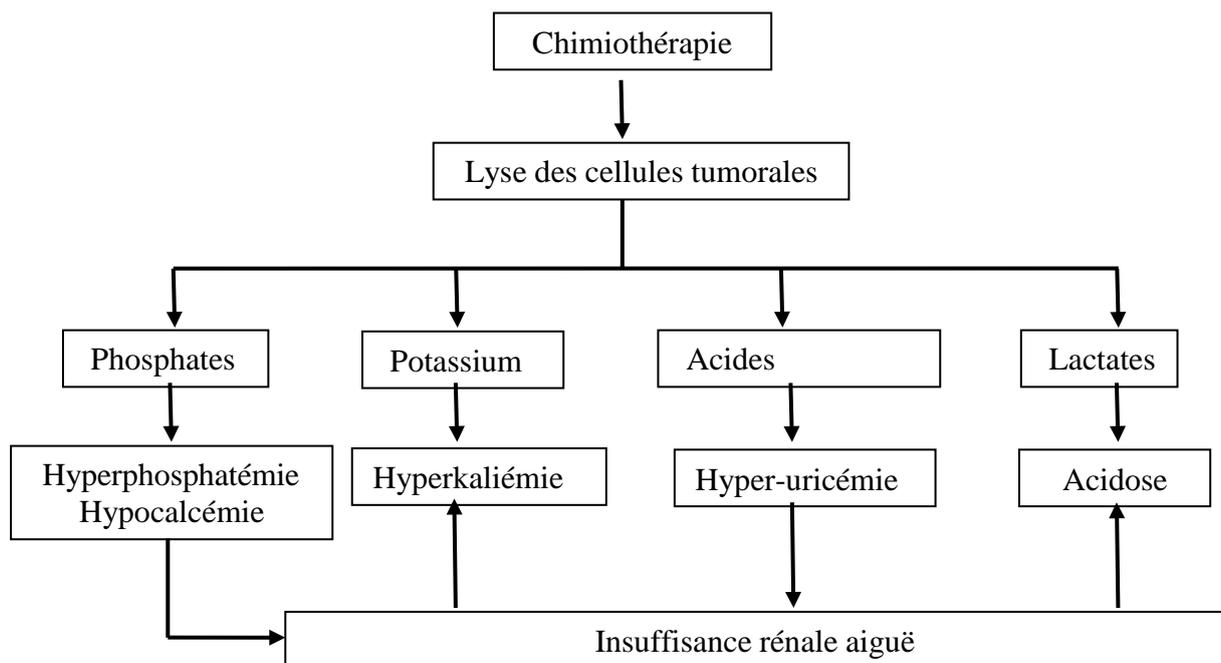


Figure 1 : Mécanismes du syndrome de lyse tumorale

1.4 Terrain :

- Les facteurs prédisposant au syndrome de lyse tumorale peuvent être liés :
 - ✓ à la nature de la tumeur :
 - tumeurs à temps de doublement rapide
 - tumeurs de forte masse tumorale (LDH>2×normale ou Bulky>10cm)

- tumeurs chimio sensibles :
 - * les hémopathies malignes : le lymphome de Burkitt, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, les leucémies...
 - * certaines tumeurs solides : le carcinome à petites cellules pulmonaire, les tumeurs germinales, l'hépatoblastome, le neuroblastome, le néphroblastome....
- ✓ *L'existence d'une maladie rénale pré-existante surtout en cas d'insuffisance rénale chronique.*

1.5 Bilan nécessaire :

- Créatininémie
- Ionogramme sanguin
- Bicarbonates sanguins
- Uricémie
- Calcémie
- Phosphorémie
- Lactico-déshydrogénase (LDH) sanguine
- Electrocardiogramme.

1.6 Diagnostic positif :

- **Syndrome de lyse biologique :**

Le SLT est défini par l'association d'au moins de 2 critères relatifs aux 4 paramètres biologiques suivants (Tableau I):

Tableau I : Eléments biologiques du syndrome de lyse tumorale

Paramètre	Critère
Uricémie (hyperuricémie)	Taux élevé ou augmentation $\geq 25\%$
Kaliémie (hyperkaliémie)	
Phosphatémie (hyperphosphatémie)	
Calcémie (hypocalcémie)	Taux bas ou baisse $\geq 25\%$

- **Syndrome de lyse clinique :**

Il associe un syndrome de lyse biologique à :

- ✓ Insuffisance rénale aiguë
- ✓ ou trouble du rythme cardiaque voire mort subite
- ✓ ou convulsions

- **Classification de Cairo-Bishop :**

Elle est détaillée dans le tableau II

Tableau II : Classification de Cairo-Bishop

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
SLT biologique	Absent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Créatininémie	≤ 1,5 LNS	1,5 LNS	1,5 à 3 LNS	3 à 6 LNS	> 6 LNS	Décès
Arythmie cardiaque	Aucune	Sans intervention	Intervention nécessaire mais non urgente	Symptomatique et non contrôlée médicalement ou techniquement	Mise en jeu du pronostic vital	
Convulsion	Aucune	Aucune	Brève, généralisée, contrôlée par des antiépileptiques	Altération de la conscience généralisée non contrôlée par les antiépileptiques	Prolongée, répétée ou difficile à contrôler: état de mal	

LNS : limite normale supérieure

1.7 Traitement : (Figure 2)

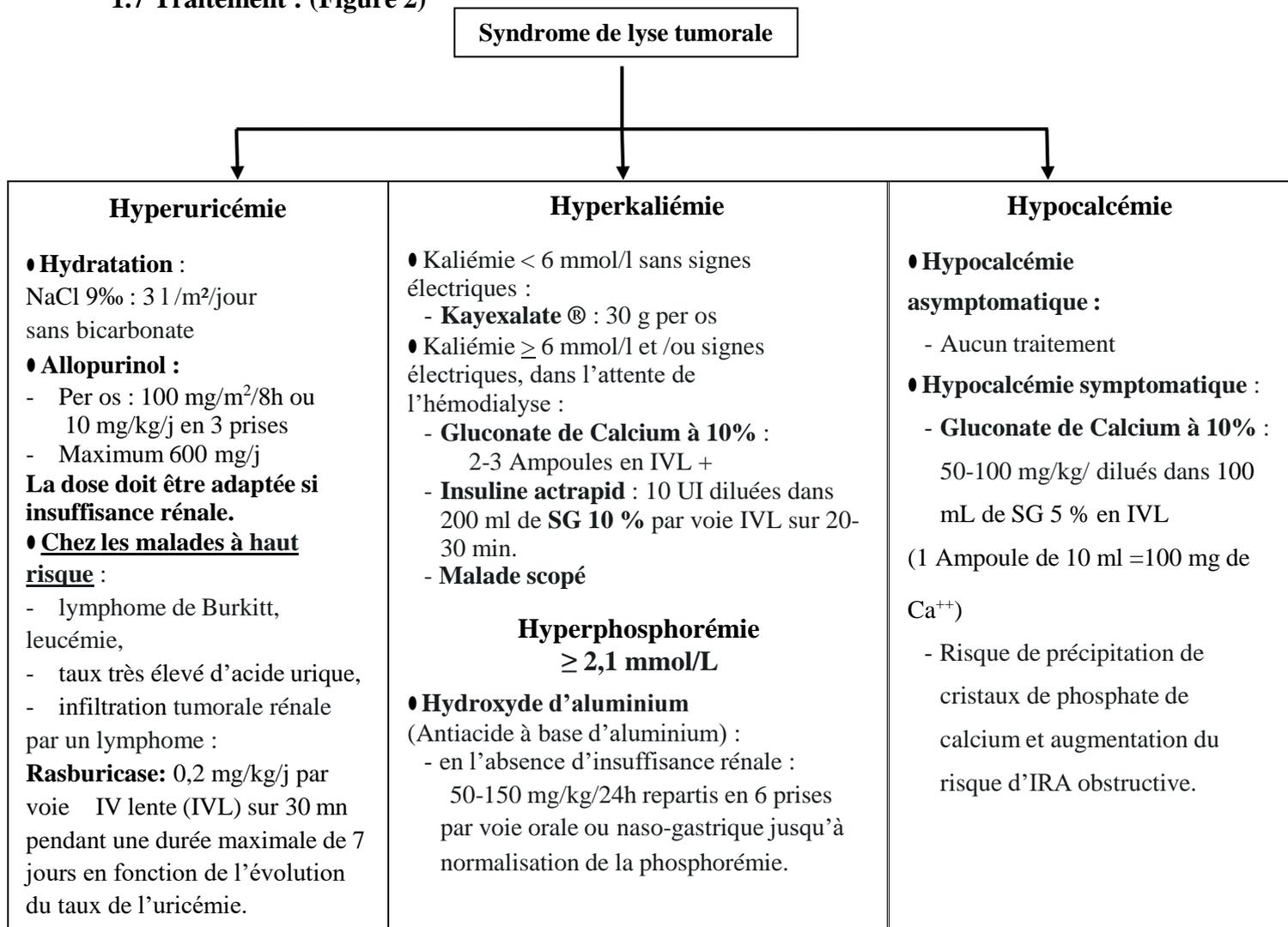


Figure 2 : Conduite thérapeutique devant un syndrome de lyse tumorale

- La surveillance s'impose en cas de SLT, elle doit être rapprochée (toutes les 4 à 6 heures).
- Il est nécessaire de surveiller la diurèse, l'auscultation pulmonaire, l'état hémodynamique, neurologique et cardiaque (ECG) et certains paramètres biologiques (kaliémie, urée sanguine, créatininémie, phosphatémie, uricémie, calcémie).
- En présence de signes de **surcharge pulmonaire** (œdème aigu pulmonaire), un traitement diurétique doit être administré :
 - **Furosémide** : 2 ampoules à 20 mg en bolus intraveineux, à augmenter jusqu'à 1g par 24 en l'absence de réponse clinique, jugée sur la diurèse, et l'amélioration respiratoire.
 - Si la détresse respiratoire persiste au bout de quelques heures, une séance **d'hémodialyse déplétive** s'impose.
- En cas de SLT de grade ≥ 3 : une prise en charge en milieu de réanimation est nécessaire.
- **Les indications de l'hémodialyse sont :**
 - une anurie de plus de 48heures,
 - une surcharge hydrosodée non jugulée par les diurétiques,
 - une hyperkaliémie menaçante ≥ 6 mmol/l et/ou signes électriques,
 - une acidose métabolique sévère $\text{pH} < 7,1$ et/ou $\text{HCO}_3^- < 10$ mmol/l.
 - une hyperphosphatémie non contrôlée

1.8 Prévention :

Il faut prévenir systématiquement le syndrome de lyse tumorale chez les malades à risque :

- **Bilan systématique :**
 - comportant : créatininémie, ionogramme sanguin, uricémie, calcémie, LDH et phosphatémie
 - avant de commencer la chimiothérapie, le lendemain de la chimiothérapie et tous les jours jusqu'à J3.
 - **Hydratation** : NaCl 9‰ : 1,5-3 l /m² de surface corporelle/jour en perfusion IV.
- **Pas de supplémentassions** en potassium, calcium et phosphate.
- **Arrêt des traitements néphrotoxiques.**
- **Pas de bicarbonate de sodium** (risque de précipitation rénale de cristaux phosphocalciques).
- **Prévenir l'hyperuricémie :**
 - **Allopurinol** : 10 mg/kg/j sans dépasser 600 mg/j pendant 5-7 jours, à débiter 2 jours avant la première cure de traitement cytotoxique).
 - En cas de lymphome de Burkitt, ou LNH avec forte masse ou SLT spontané : **Rasburicase** : 0,2 mg/kg/j par voie IV lente sur 30 minutes pendant 3 jours sans dépasser 7 jours.

Références :

1. Cairo M.S, Bishop. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br. J. Haematol 2004; 127: 3-11
2. Coiffier B, Altman A, Pui C, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. JCO 2008; 26: 2767-78
3. Howard S, Jones D, Pui C, et al. The tumor lysis syndrome. N. Engl. J. Med 2011; 364(19): 1844-54.
4. Belay Y, Yirdaw Kestsela, Enawgaw Bamlaku. Tumor Lysis syndrome in Patients with Hematological Malignancies. JCO 2017; 9684-909

2. L'hyperkaliémie

2.1 Introduction :

- L'hyperkaliémie est une urgence diagnostique et thérapeutique.
- Elle peut mettre en jeu le **pronostic vital** du patient cancéreux.
- Lorsqu'elle est suspectée un ionogramme sanguin avec un électrocardiogramme s'imposent.

2.2 Définition :

- L'hyperkaliémie est définie par une concentration plasmatique du potassium >5 mmol/l.
- L'ionogramme doit être réalisé sans garrot avec un acheminement immédiat au laboratoire.
- Une élimination d'une fausse hyperkaliémie est nécessaire :
 - ✓ Hémolyse lors d'un prélèvement avec un garrot serré.
 - ✓ Centrifugation tardive du tube.
 - ✓ Hyperleucocytose majeure ($>100000/\text{mm}^3$) ou thrombocytémie ($>1000000/\text{mm}^3$).

2.3 Manifestations cliniques :

Elles sont détaillées dans le tableau III

Tableau III : Principaux signes cliniques de l'hyperkaliémie

Signes neuromusculaires	Signes cardiovasculaires
<ul style="list-style-type: none">▪ Fatigue▪ Paresthésies▪ Fourmillements▪ Sensation de pique d'épingle prédominant au niveau des extrémités, de la langue, des lèvres et en péri-buccal.▪ Paralysie flasque symétrique▪ Abolition des réflexes ostéo-tendineux	<ul style="list-style-type: none">▪ Au début : Onde T ample pointue et symétrique, raccourcissement de l'espace QT (Figure 3-1).▪ Puis : allongement de PR, aplatissement de l'onde P, risque de BAV ou BSA (Figure 3-2)▪ Elargissement de QRS, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire voire un arrêt cardiaque (Figure 3-3).

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire ; BSA : Bloc sino-auriculaire

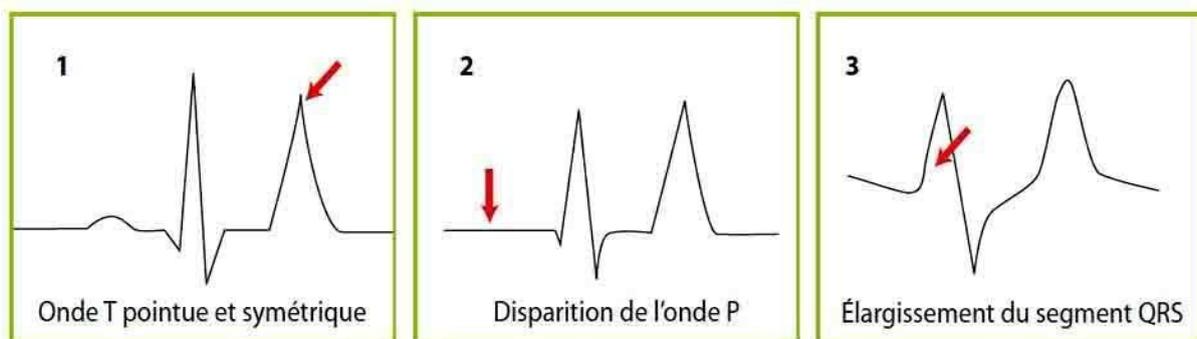


Figure 3 : Signes électro-cardiographiques de l'hyperkaliémie

2.4 Etiologies : Elles sont détaillées dans la figure 4

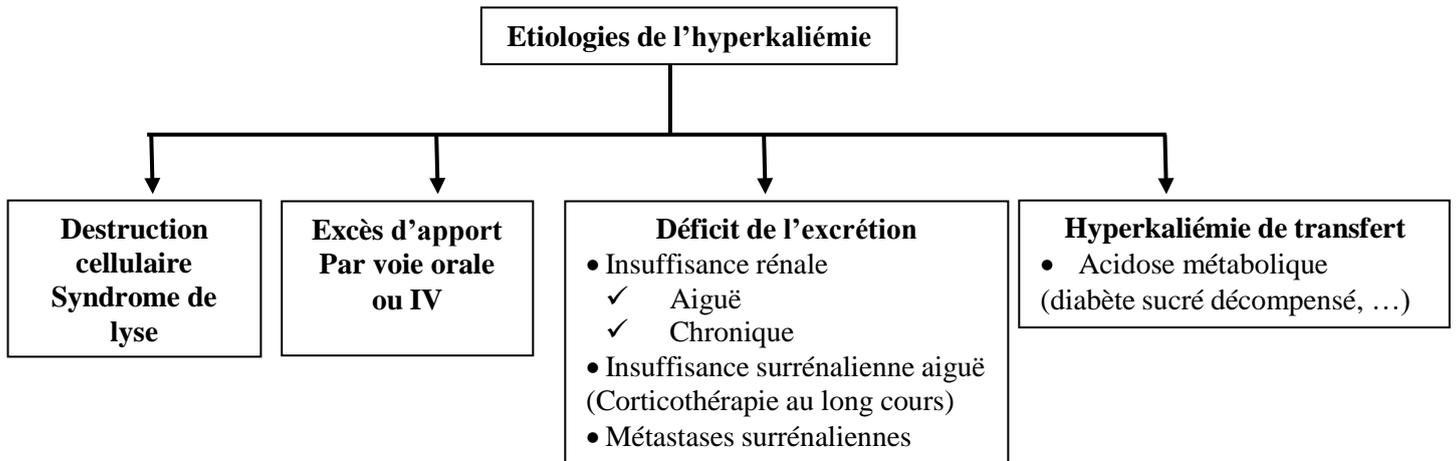


Figure 4 : Principales étiologies de l'hyperkaliémie

2.5 Traitement :

La conduite thérapeutique devant une hyperkaliémie est présentée dans la figure 5

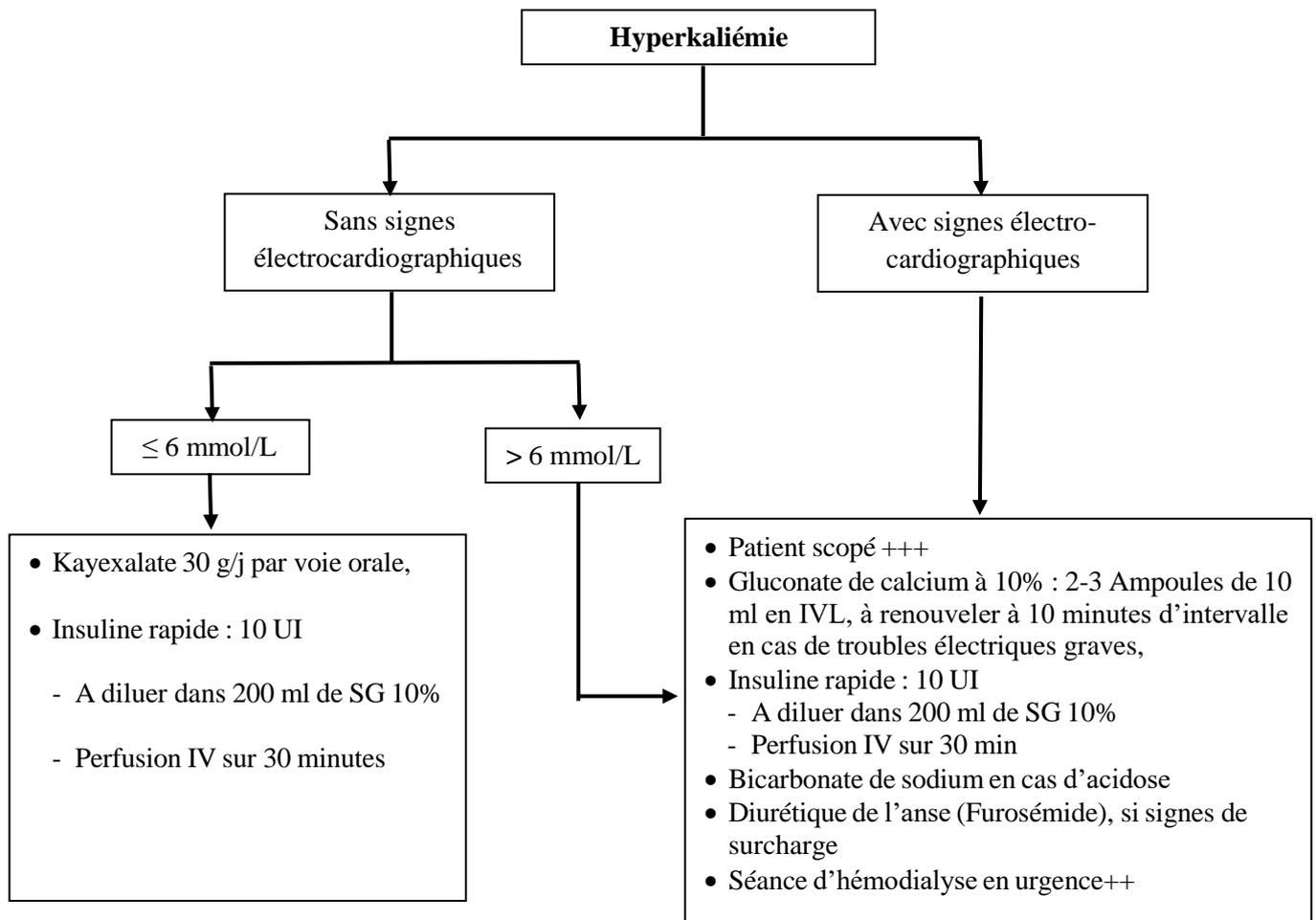


Figure 5 : Conduite thérapeutique devant une hyperkaliémie

- Dans tous les cas, il faut diminuer l'apport alimentaire en potassium et arrêter les médicaments hyperkaliémiants.

2.6 Prévention :

Chez les patients cancéreux diabétiques et/ou insuffisants rénaux chroniques, il faut prescrire avec prudence les médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie.

Références :

1-CUEN édition 2020-2021

2-Zina Fumeaux. Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 574-8

3. L'hypokaliémie

3.1 Introduction :

- L'hypokaliémie est fréquemment rencontrée chez les patients cancéreux.
- Sa prévalence est aux alentours de 12%.
- La symptomatologie clinique est peu évocatrice,
- Le retentissement myocardique, évalué sur les données cliniques et de l'électrocardiogramme, peut engager le pronostic vital et l'hypokaliémie constitue de ce fait une urgence diagnostique et thérapeutique.

3.2 Définition :

- L'hypokaliémie est définie par une kaliémie inférieure à 3,5 mmol/l.

3.3 Signes cliniques :

Ils sont résumés dans le tableau IV

Tableau IV : Principaux signes cliniques de l'hypokaliémie

Signes Neuromusculaires	Signes Cardiovasculaires (Figure 6)
<ul style="list-style-type: none">• Atteinte du muscle strié squelettique :<ul style="list-style-type: none">- crampes, myalgies, faiblesse musculaire pouvant évoluer vers une parésie et même une paralysie musculaire.• Atteinte du muscle lisse :<ul style="list-style-type: none">- constipation voire iléus paralytique,- rétention d'urine.	<ul style="list-style-type: none">• Allongement de l'espace PR (Fig 6-2)• Dépression du segment ST (Fig 6-3)• Aplatissement, négativation de l'onde T (Fig 6-4)• Apparition de l'onde U (Fig 6-5)• Elargissement du complexe QRS,• Troubles du rythme :<ul style="list-style-type: none">- Extra-systoles ventriculaires,- Tachycardie ventriculaire- Torsade de pointe

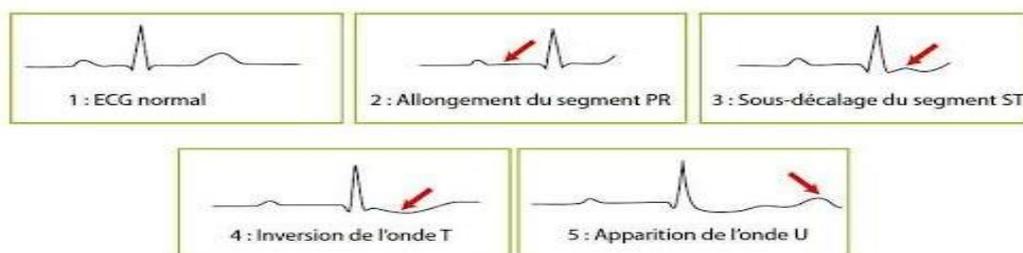


Figure 6 : Signes électro-cardiographiques de l'hypokaliémie

- **Critères de gravité :**

- ✓ Kaliémie < 2,5 mmol/l
- ✓ Patient porteur d'une cardiopathie
- ✓ Traitement digitalique ou anti-arythmique en cours
- ✓ Hypercalcémie associée
- ✓ Hypomagnésémie associée

3.4 Bilan étiologique :

- Mesure de la pression artérielle
- Ionogrammes sanguin (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Bicarbonates) et urinaire
- Créatininémie
- Urée sanguine
- Magnésémie

3.5 Etiologies :

Les principales étiologies de l'hypokaliémie chez le patient cancéreux sont: (Figure 7)

- ✓ L'augmentation de la perte de potassium : vomissements, diarrhée, pertes rénales secondaires au traitement ou à la maladie d'où l'intérêt d'un interrogatoire ciblé.
- ✓ La dénutrition (diminution de l'apport alimentaire en potassium).
- ✓ Exceptionnellement, la présence d'une hypertension artérielle (HTA) associée oriente vers une cause endocrinienne ou rénovasculaire de cette HTA.

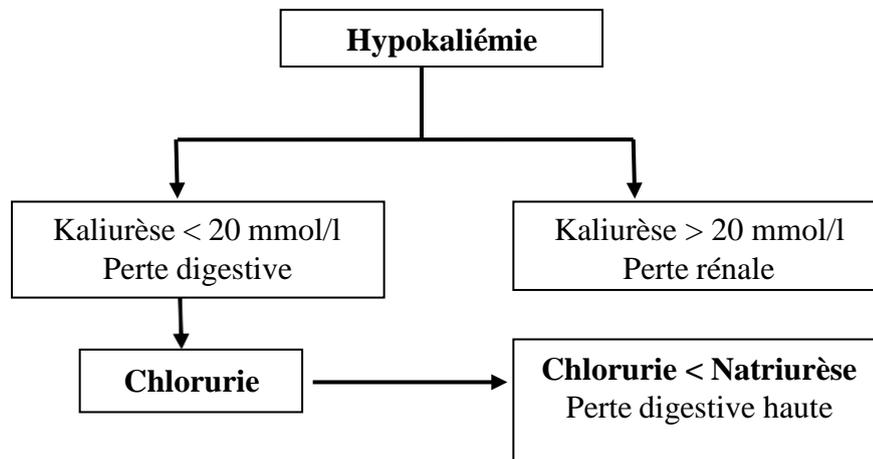


Figure 7 : Principales étiologies de l'hypokaliémie

3.6 Traitement :

Il est schématisé dans la figure 8

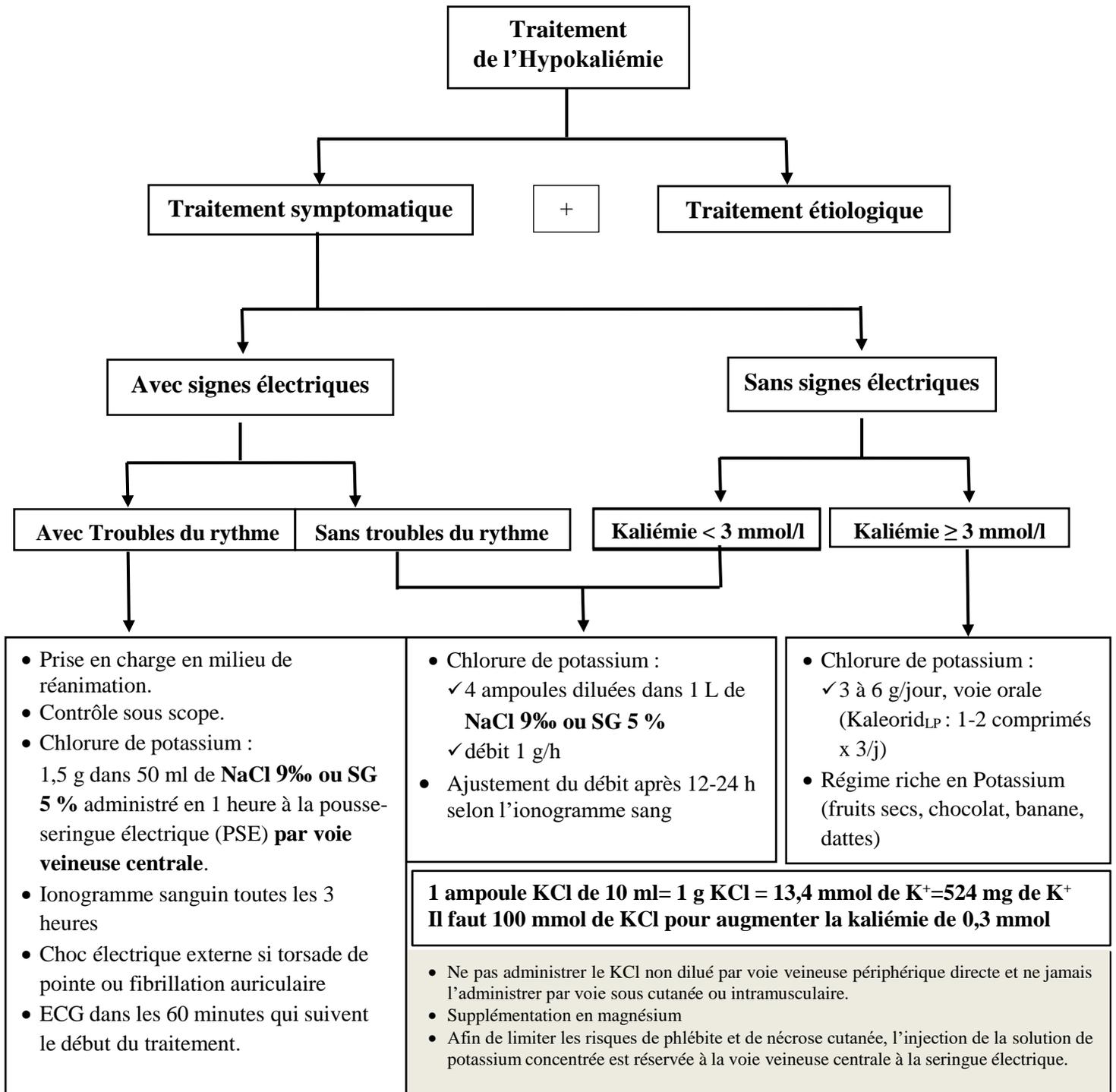


Figure 8 : Conduite thérapeutique devant une hypokaliémie

Références :

- 1- Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front. Oncol* 2020 ; 10 :779
- 2- CUEN édition 2020-2021
- 3- Katerinis I, Fumeaux Z. Hypokaliémie : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2007 ; 3: 579-82
- 4- Fumeaux Z. Hyperkaliémie. *Rev Med Suisse* 2007 ; 3 : 574-8
- 5- Furger et al, SURF : Guide thérapeutique de Médecine interne ; 2006
- 6- Bonvin A, Vantard N, Charpiat P et al. Injection intraveineuse accidentelle de chlorure de potassium : facteurs contributifs et obstacles à la réduction du risque. *AFAR* 2009; 28 : 436-441
- 7- Van de Vreede MA, Wilson SJ, Dooley MJ. Intravenous potassium chloride prescribing and administration practices in Victoria: an observational study. *MJA* 2008; 189 (10): 575-577

4. L'hypernatrémie

4.1 Introduction :

- L'hypernatrémie chez le cancéreux est peu fréquente avec une prévalence de 3%.
- Elle témoigne d'un état de déshydratation intracellulaire (DIC),
- Elle traduit l'existence d'un bilan hydrique négatif par perte d'eau libre responsable d'une hyperosmolalité plasmatique > 300 mosm/kg.

4.2 Définition : Natrémie > 145 mmol/l

4.3 Diagnostic positif :

- Signes cliniques :
 - ✓ Soif, Sécheresse des muqueuses (face interne des joues),
 - ✓ Perte de poids
 - ✓ Troubles neurologiques
 - somnolence,
 - troubles du comportement à type d'irritabilité, crise convulsive, coma,
 - hématomes sous-duraux (personnes âgés),
 - thromboses veineuses cérébrales
 - ✓ Fièvre d'origine centrale,

4.4 Diagnostic étiologique : (Figure 9)

- **Bilan nécessaire** : fonction rénale, protidémie, hématicrite, ionogramme urinaire.
- **Approche diagnostique** :

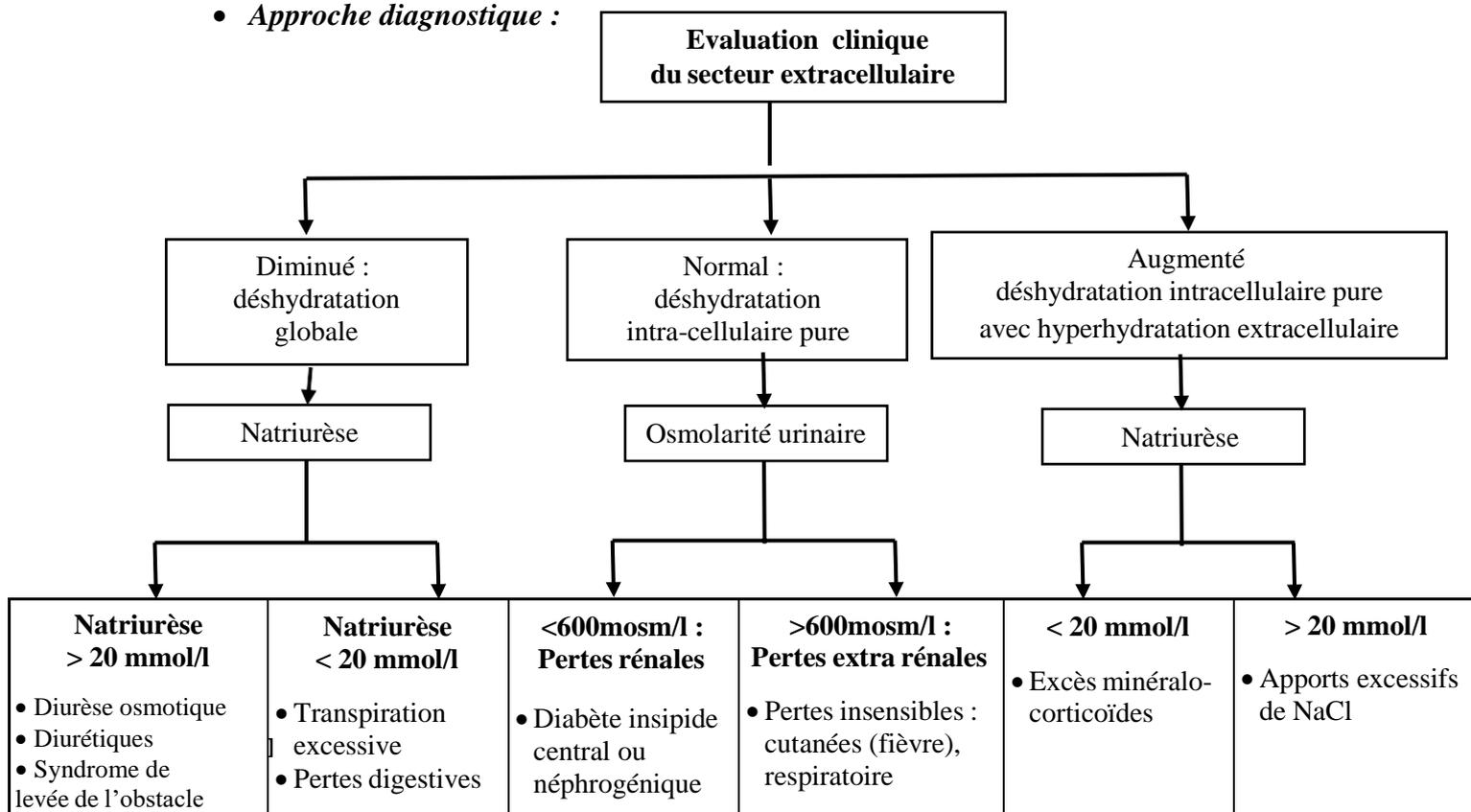


Figure 9 : Approche diagnostique devant une hypernatrémie

- **Les étiologies :**

- ✓ Hypodipsie primaire par dysfonctionnement du centre de la soif ou des osmorécepteurs (tumeurs invasives de l'hypothalamus latéral, cancer du poumon, cancer du sein), les maladies vasculaires...
- ✓ Augmentation des pertes hypotoniques ; Diabète insipide central (Tumeur de l'hypothalamus, de l'axe pituitaire) ou néphrogénique :
 - Ifosfamide : diabète insipide néphrogénique...
 - Amphotéricine B
 - Uropathies obstructives
 - Myélomemultiple
- ✓ Les pertes digestives : diarrhées, vomissements.

4.5 Traitement :

Il est illustré dans la figure 10

Il est recommandé de faire attention au risque d'œdème cérébral en cas de correction rapide.

Le traitement étiologique est toujours nécessaire

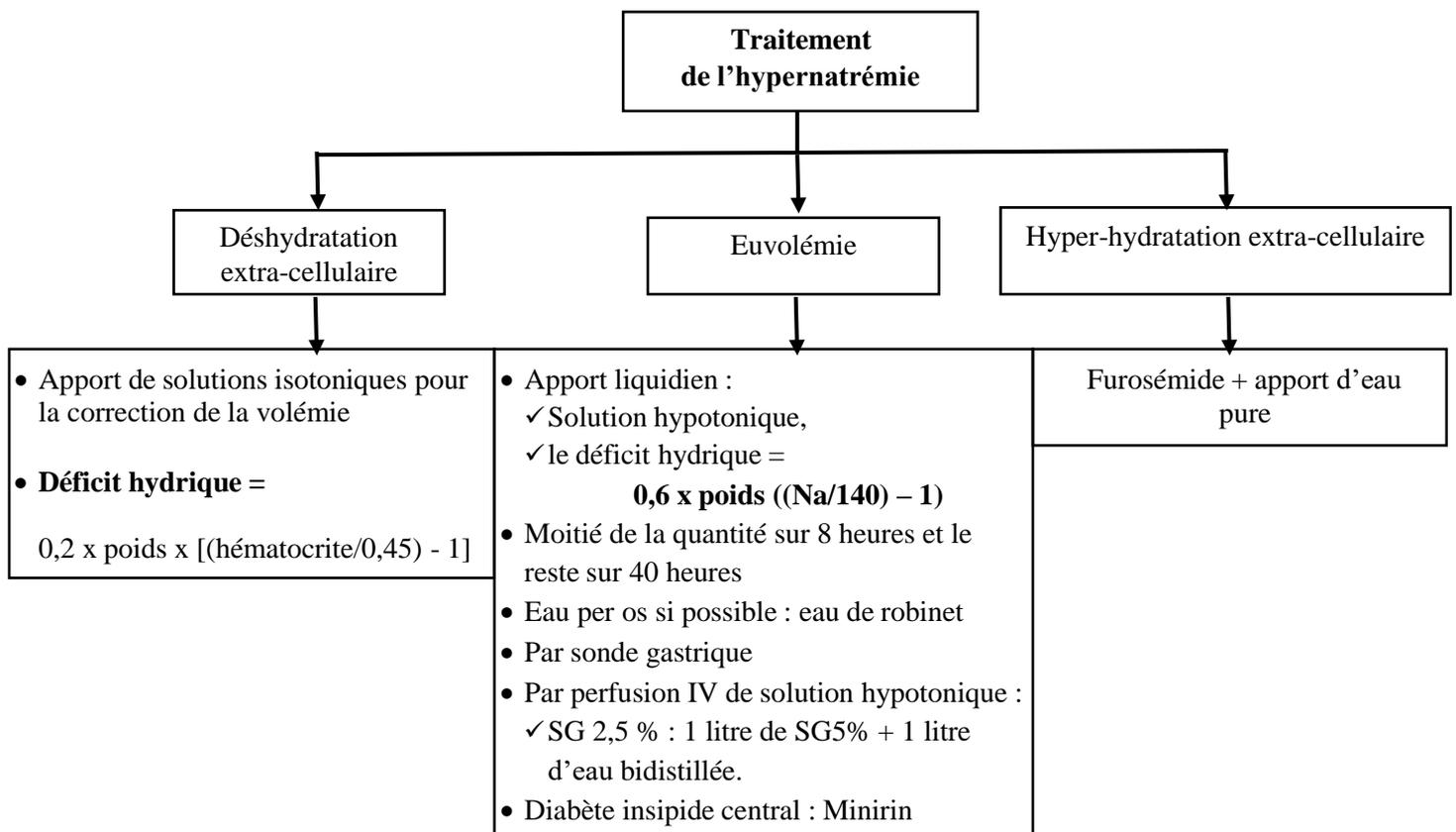


Figure 10 : Prise en charge thérapeutique de l'hypernatrémie

Références :

1- Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. Front. Oncol 2020; 10 :779.

2- CUEN édition 2021

5. L'hyponatrémie

5.1 Introduction :

- L'hyponatrémie est très fréquente chez le patient cancéreux, sa prévalence est de l'ordre de 47%.
- Elle traduit une hyperhydratation intracellulaire en rapport avec un excès d'eau.
- Les facteurs de risque d'hyponatrémie chez les cancéreux sont :
 - ✓ Sexe féminin, risque triplé
 - ✓ Age avancé,
 - ✓ Index de masse corporelle bas,
 - ✓ Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
 - ✓ Utilisation des diurétiques.

5.2 Définition :

- Sodium plasmatique < 135 mmol/L.
- Il faut calculer l'osmolarité plasmatique pour confirmer une vraie hyponatrémie vraie où il existe une baisse de l'osmolarité plasmatique < 275 mosmol/kg :

$$\text{Osmolarité plasmatique} = [(\text{Na} + \text{K}) \times 2] + [\text{Urée (mmol/l)}] + [\text{glucose (mmol/l)}]$$

- Il faut éliminer une fausse hyponatrémie où l'osmolarité plasmatique reste normale en cas d'hyperprotidémie ou d'hyperlipidémie et tenir compte de la natrémie corrigée selon les formules suivantes :

$$\begin{aligned} \text{Natrémie corrigée} &= \text{Na}^+ \text{ mesurée (mmol/l)} + 0,2 \times \text{Triglycérides (g/l)} \\ \text{Natrémie corrigée} &= \text{Na}^+ \text{ mesurée (mmol/l)} + 0,025 \times \text{Protidémie (g/l)} \text{ si} \\ &\quad \text{Protidémie} > 80 \text{ g/l} \end{aligned}$$

- Autres formules utiles :

$$\begin{aligned} \text{Natrémie corrigée} &= \text{Na observée} + (\text{glycémie, mmol/l} \times 0,3) \text{ (formule de Katz)} \\ \text{Osmolarité efficace} &= [(\text{Na} + \text{K}) \times 2] + [\text{glucose (mmol/l)}] \\ \text{Osmolarité urinaire (mosm/l)} &= 2 \times [\text{Na}^+ + \text{K}^+] + \text{Urée} \end{aligned}$$

5.3 Classification :

- **Selon la valeur biologique :**
 - ✓ Légère : 130 – 135 mmol/l
 - ✓ Modérée : 125 -129 mmol/l
 - ✓ Sévère : < 125 mmol/l
- **Selon le délai d'installation :**
 - ✓ Aiguë : installation depuis moins de 48 heures
 - ✓ Chronique : existe depuis plus que 48 heures

- **Selon la présence de signes de gravité :**
 - ✓ vomissements,
 - ✓ céphalées, confusion, somnolence (anormale et profonde), coma, troubles de conscience,
 - ✓ détresse cardio-respiratoire

5.4 Diagnostic étiologique :

5.4.1 Bilan nécessaire :

- ✓ Glycémie, ionogramme sanguin, bilan lipidique, protidémie, urée sanguine, créatinine sanguine, uricémie
- ✓ Ionogramme urinaire ;
- ✓ Calcul de l'osmolarité plasmatique et urinaire

5.4.2 Etiologies :

- **Principales causes :**
 - ✓ Hypovolémie vraie :
 - néphropathie avec perte de sel
 - vomissements, diarrhée,
 - hémorragie.
 - ✓ Hypovolémie relative :
 - ascite néoplasique,
 - insuffisance cardiaque congestive secondaire à la chimiothérapie,
 - cirrhose hépatique,
 - -syndrome néphrotique,
 - hypoalbuminémie par dénutrition.
 - ✓ Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) :
 - paranéoplasique, ou
 - d'origine médicamenteuse

- **Approche étiologique :**

Elle est détaillée dans la figure 11

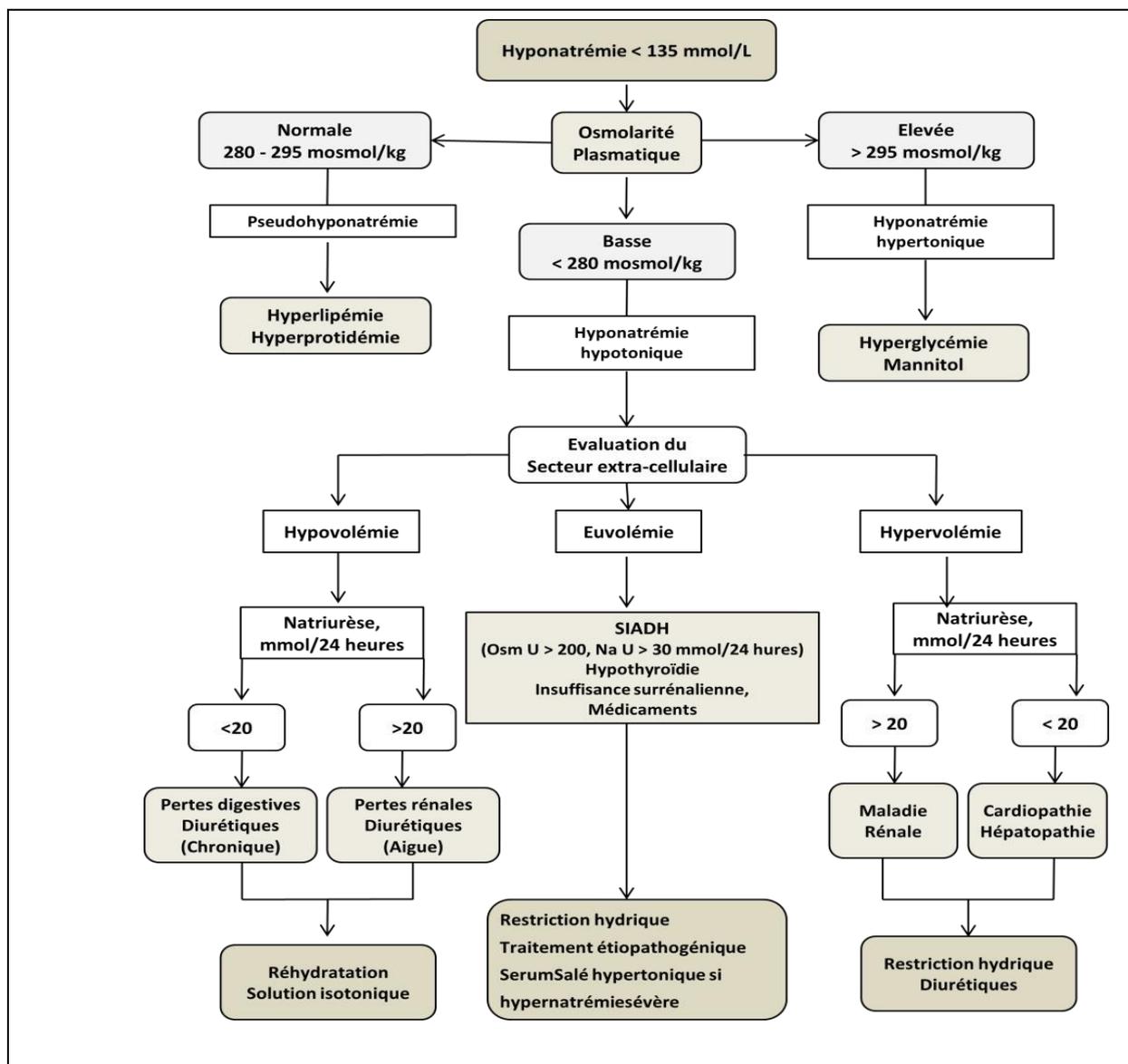


Figure 11 : Approche étiologique devant une hyponatrémie

5.5 Traitement :

- Le traitement de l'hyponatrémie dépend de sa sévérité, du mode d'installation et de l'étiologie. (Figure 12)

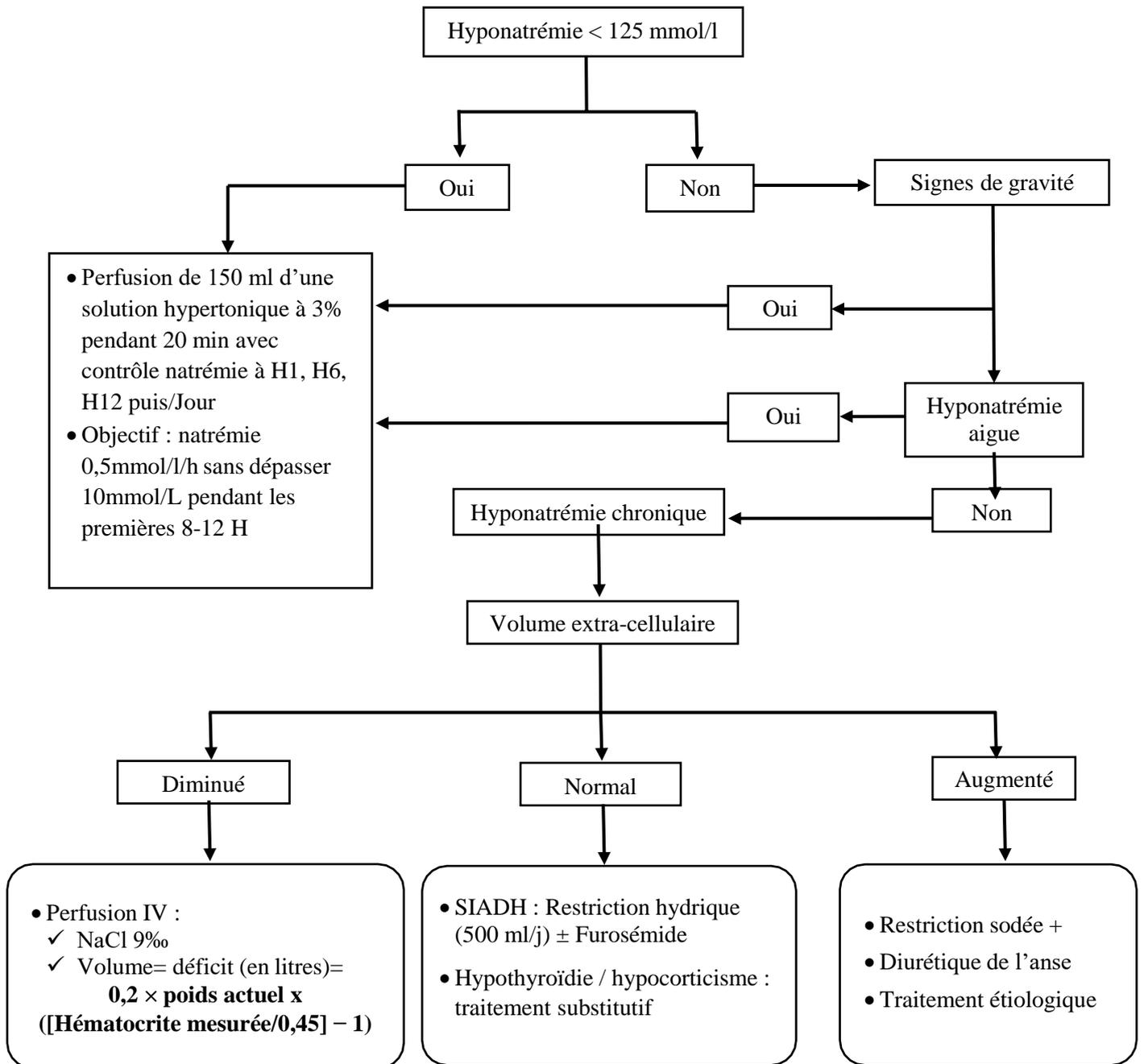


Figure 12 : Conduite thérapeutique devant une hyponatrémie

Constitution de la solution hypertonique à 3% :

- Prélever 55 ml d'une poche de NaCl à 9%
- Ajouter à cette poche 55 ml du NaCl à 20% pour obtenir une solution de NaCl à 3% (513 mmol/l)

Références :

- 1- Verzicco I, Regolisti G, Quaini F, et al. Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs. *Front.Oncol* 2020; 10 :779
- 2- Rodenburg E, Hoom E,Ruiter R et al. *AJKD* 2013; 62(1): 67-72
- 3- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013 ;126 (10 Suppl 1): S1-424
- 4- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ;29 Suppl 2:1–3

6. L'hypercalcémie

6.1 Introduction:

- L'hypercalcémie est une urgence diagnostique et thérapeutique.
- Il s'agit de la complication métabolique la plus fréquente au cours des maladies cancéreuses, elle est observée dans 20 à 30% des cancers à un stade avancé.

6.2 Définition et stades :

- L'hypercalcémie es définie par une calcémie corrigée > 2,6 mmol/l

Calcémie corrigée (mmol/l) = (40 – Albuminémie (g/l)) x 0,025 + Calcémie observée
Calcémie corrigée = Calcémie mesurée / (0,55 + Protidémie/160)

- Les signes de gravité sont :
 - ✓ Calcémie > 3 mmol/l
 - ✓ Signes cardiovasculaires

Ils nécessitent l'hospitalisation en milieu de soins intensifs.

6.3 Manifestations cliniques :

Les principales manifestations cliniques sont détaillées dans le tableau V

Tableau V : Manifestations cliniques des hypercalcémies

• Manifestations Gastro-intestinales	○ Anorexie, nausées, vomissements, pancréatite aigüe
• Manifestations Neuropsychiatriques	○ Céphalées, Asthénie, confusion mentale, désorientation, irritabilité, dépression, coma
• Manifestations Cardiovasculaires	○ Raccourcissement de l'intervalle QT, bradycardie, ○ Bloc auriculo-ventriculaire, toxicité accrue des digitaliques
• Manifestations Rénales	○ Syndrome polyuro-polydipsique, perte rénale de sel ○ Lithiase calcique, néphrocalcinose, insuffisance rénale

6.4 Etiologies :

- Le bilan étiologique doit comporter le dosage de la calcémie, de l'albuminémie, de la créatininémie, de la magnésémie et de la phosphorémie,
- Le dosage de la parathormone (iPTH, PTH rp) et de la vitamine D peuvent être utiles

- La démarche étiologique est illustrée dans la figure 13

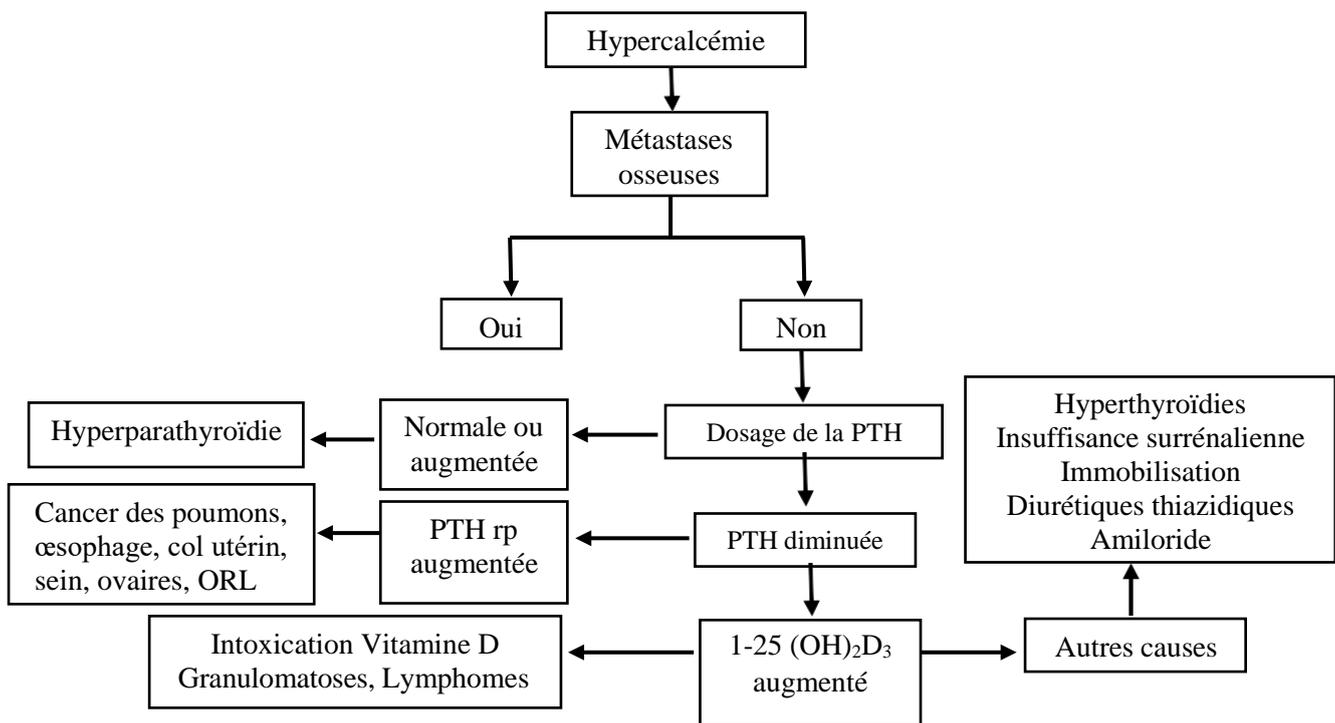


Figure 13 : Démarche étiologique devant une hypercalcémie

6.5 Traitement :

6.5.1 Traitement de l'hypercalcémie sans signes de gravité :

- **Réhydratation :**
 - ✓ Sérum physiologique : NaCl à 9‰ : 1 litre sur 1 heure puis 2 à 5 litres sur 24heures
 - ✓ Prudence à la tolérance cardiaque et rénale.
- **Bisphosphonates :**
 - ✓ Zolédronate :
 - en IV dans 10ml de solution de NaCl 9‰ ou SG 5 % sur 15 min.
 - la dose est à ajuster selon la fonction rénale : (Tableau VI)

Tableau VI : Adaptation de la dose de Zolédronate en fonction de la clairance de créatinine

Clairance ml/min	Dose de Zolédronate
>60	4 mg
50-60	3,5 mg
40-49	3,3 mg
30-39	3 mg
<30	contre indiqué

- ✓ En cas de clairance <30ml/min :
 - Ibandronate :
 - . 2 mg dans 500 ml de NaCl 9‰ ou SG 5 % en perfusion IV étalée sur 1 heure.
 - . En l'absence de normalisation de la calcémie : une deuxième dose peut être administrée après une semaine.

- **Les corticoïdes :**

- ✓ Prednisone ou Prednisolone : 40 à 100 mg/j per os ou par voie intraveineuse.

6.5.2 Traitement de l'hypercalcémie aiguë grave :

- **Réhydratation abondante :**

- ✓ Sérum physiologique : NaCl à 9‰, 1 litre en perfusion IV sur 1 heure puis 2 à 5 litres sur 24 heures avec prudence à la tolérance cardiaque et rénale.

- **Les diurétiques :**

- ✓ Furosémide : 40 mg en IV, à répéter pour atteindre une diurèse horaire de 100 – 150 ml.
- ✓ Surveillance de la pression artérielle normale, de la natrémie, de la kaliémie et de la magnésémie.

- **Bisphosphonates :**

- ✓ Zolédronate : en IV sur 15 min si la clairance de la créatinine est ≥ 30 ml/min en ajustant les doses en fonction de la clairance de créatinine (Tableau VI)
- ✓ Si la clairance de la créatinine est <30ml/min :
 - Ibandronate : selon le schéma détaillé plus haut

- **Les corticoïdes (Prednisone ou Prednisolone) :** à la dose de 40 à 100mg/j per os ou IV
- **L'hémodialyse :** est réservée en cas de troubles cardiaques ou neurologiques persistants au bout de 6 heures ou en cas d'insuffisance rénale nécessitant le recours à la dialyse.

Références:

1. Stewart AF. Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352(4): 373-9

7. L'hypocalcémie

7.1 Définition :

- L'hypocalcémie est définie par une calcémie totale < 2,20 mmol/l correspondant à une calcémie ionisée < 1,15 mmol/l.
- Il faut distinguer une vraie hypocalcémie avec diminution du calcium ionisé des fausses hypocalcémies par diminution de la fraction liée aux protéines.

$$\text{Calcémie corrigée} = (40 - \text{Albuminémie}) \times 0,025 + \text{Calcémie observée}$$

$$\text{Calcémie corrigée} = \text{Calcémie mesurée} / (0,55 + \text{Protidémie}/160)$$

7.2 Manifestations cliniques :

Les principales manifestations cliniques sont détaillées dans le tableau VII

Tableau VII : Manifestations cliniques de l'hypocalcémie

• Signes sensitifs	○ Paresthésies, hypoesthésies
• Signes moteurs	○ Fasciculations, mouvements involontaires, spasmes musculaires, tétanie ○ Signe de Trousseau, signe de Chvostek
• Signes psychiatriques	○ Anxiété, irritabilité, dépression
• Signes neurologiques centraux	○ Convulsion généralisée, crises focales
• Signes cardio-vasculaires	○ Trouble du rythme, allongement du QT
• Autres signes	○ Peau sèche, cheveux secs et cassants...

7.3 Etiologies :

7.3.1 Bilan étiologique :

- ✓ Calcémie, Phosphorémie, Magnésémie, PTH et vitamine D
- ✓ Albuminémie, Créatinine sanguine

7.3.2 Etiologies :

- ✓ *Syndrome de lyse tumorale* : hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie
- ✓ *Cancers avec métastases osseuses ostéoblastiques* : prostate, sein, poumon
- ✓ *Déficit en vitamine D* : malnutrition, malabsorption, insuffisance rénale
- ✓ *Hypomagnésémie*: induisant une résistance de l'os à l'action de la PTH responsable d'une diminution de la résorption osseuse et inhibition de la sécrétion de la PTH.

- ✓ **Hypoparathyroïdie** : post thyroïdectomie ou rarement par invasion tumorale avec destruction de plus de 70 % des glandes parathyroïdiennes.
- ✓ **Certaines molécules de chimiothérapie ou de thérapie ciblée entraînent une hypocalcémie par :**
 - fuite rénale de magnésium entraînant une hypocalcémie
 - dysfonction mitochondriale au niveau tube proximal inhibant l'hydroxylation de la vitamine D3
 - inhibition de la résorption osseuse
 - bisphosphonates

7.4 Traitement :

7.4.1 **Traitement étiologique** : selon la cause retenue.

7.4.2 **Traitement symptomatique** :

Il est illustré dans la figure 14

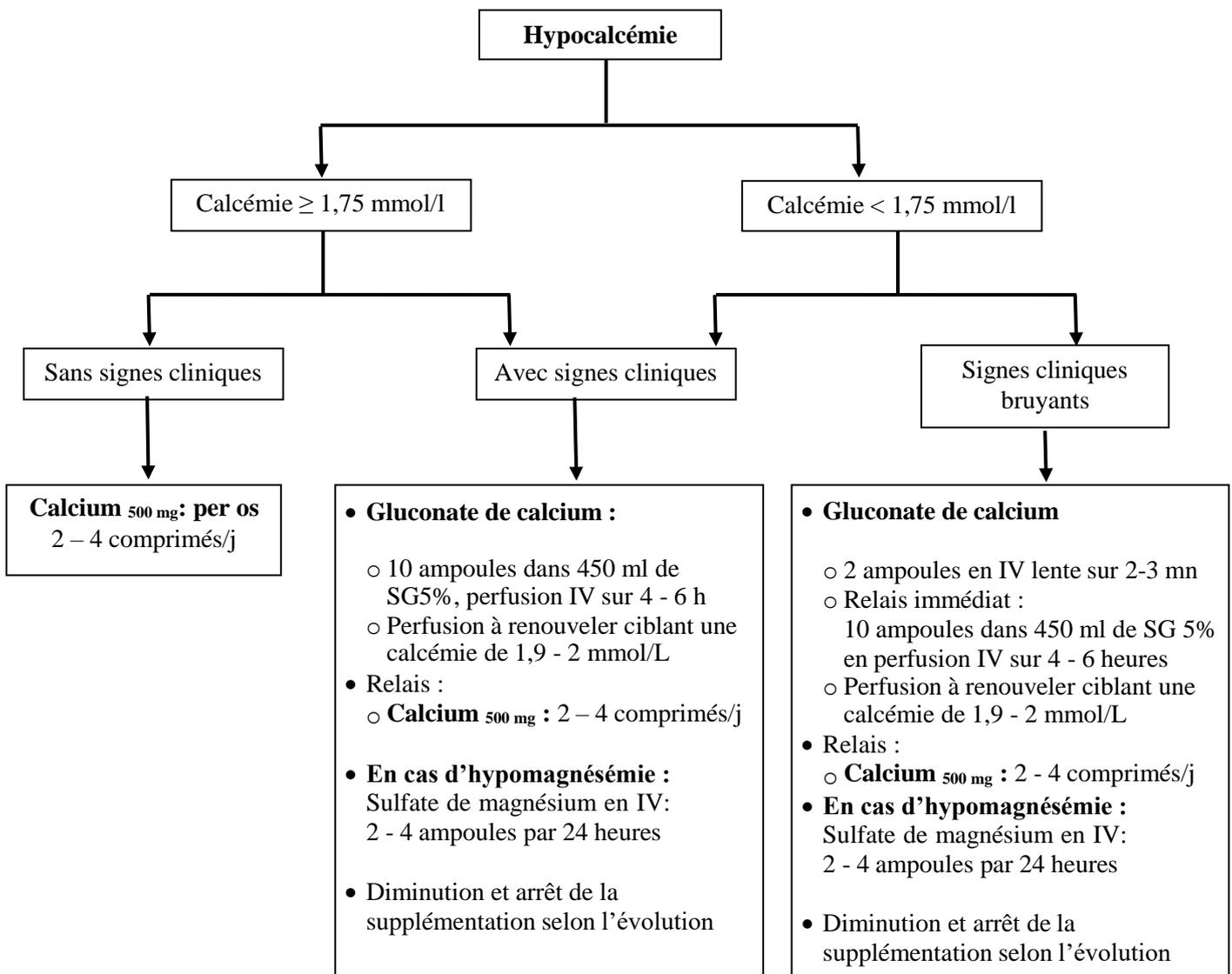


Figure 14 : Conduite thérapeutique devant une hypocalcémie

Références:

1. Stewart AF. Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005; 352(4): 373-9
2. Thariat, J. Rein et cancer, une prise en charge transversale. Bull du Cancer 2012 ; 99 :231

8. L'hypermagnésémie

8.1 Définition :

- Magnésémie supérieure à 0,95mmol/l.

8.2 Manifestations cliniques :

- Une hypermagnésémie n'est que rarement symptomatique.
- On peut cependant parfois rencontrer les manifestations suivantes :
 - ✓ nausées, vomissements,
 - ✓ paresthésies, hyporéflexie, faiblesse musculaire,
 - ✓ troubles de la conscience jusqu'au coma,
 - ✓ arythmie, hypotension artérielle, risque d'arrêt cardio-respiratoire.
- La sévérité clinique est proportionnelle à la sévérité biologique :
 - ✓ si < 2 mmol/ l : généralement asymptomatique
 - ✓ si 2 à 4 mmol/ l : nausées, vomissements, paresthésies ++
 - ✓ si > 4 mmol/ l : troubles musculaires, troubles de la conscience, troubles de la conduction cardiaque.
 - ✓ si > 8 mmol/ l : risque d'arrêt cardio-respiratoire imminent

8.3 Examens complémentaires :

- Electrocardiogramme (ECG) : possibles ondes T pointues, bloc auriculo-ventriculaire (BAV)
- Biologie : urée, créatininémie, ionogramme sanguin complet

8.4 Les étiologies :

- **Défaut d'élimination** : Insuffisance rénale aiguë ou chronique
- **Apport excessif** : Antiacide, laxatifs,
Apport excessif de Mg⁺⁺ par voie orale ou intraveineuse

8.5 Traitement :

- Arrêt de la supplémentation en magnésium
- Hydratation : NaCl 9‰ : 150 ml/heure
- Diurétiques (furosémide IV, 1mg/kg)
- Forme sévère (arythmie, dépression respiratoire):
 - ✓ Gluconate de Calcium : 1 à 2 ampoules à 10% en 5 – 10 mn à répéter après 5 à 10 minutes en l'absence d'amélioration
 - ✓ Réanimation et ressuscitation cardio-respiratoire
- Hémodialyse : si insuffisance rénale ou hypermagnésémie sévère (> 4 mmol/l)

Références :

Takahashi M, Uchino N. Risk factors of hypermagnesemia in end-stage cancer patients hospitalized in a palliative care unit. Ann Palliat Med 2020; 9(6): 4308-14

9. L'hypomagnésémie

9.1 Définitions :

Le grading de l'hypomagnésémie est présenté dans le tableau VIII

Tableau VIII : Grades de l'hypomagnésémie

Magnésémie mmol/l	Grade
0,75-1,4	Taux normal
0,7-0,5	Grade 1 : Hypomagnésémie légère
0,4-0,5	Grade 2 : Hypomagnésémie modérée
0,3-0,4	Grade 3 : Hypomagnésémie sévère
<0,3	Grade 4 : Pronostic vital mis en jeu

9.2 Manifestations cliniques :

Elles sont dominées par les signes neuromusculaires et cardiaques (Tableau IX)

Tableau IX : Principales manifestations cliniques de l'hypomagnésémie

• Manifestations générales	○ Fatigue généralisée, anorexie, vomissements
• Manifestations neuromusculaires	○ Hyper-réflexie, tétanie, spasmophilie, convulsions, crampes, trémulations musculaires
• Manifestations neurologiques	○ Vertiges, nystagmus, dysphagie, hémiparésie, aphasie
• Manifestations psychiatriques	○ Apathie, dépression, délire
• Manifestations cardiaques	○ Arythmie ventriculaire, arythmie supraventriculaire, torsade de pointe ○ ECG

9.3 Etiologies :

9.3.1 Bilan étiologique :

- Magnésémie, calcémie, magnésurie, dosage de la vitamine D,
- Albuminémie, ionogramme sanguin, créatininémie.

9.3.2 Etiologies :

- Hypomagnésémie secondaire aux traitements anticancéreux :
 - ✓ Cisplatine :
 - soit par fuite rénale liée à une toxicité tubulaire directe ou
 - par fuite digestive (vomissements, diarrhée)
 - ✓ Les anti EGFR (Cétuximab, Panitumumab) : par perte rénale du magnésium.

Autres causes :

✓ Diurétiques :

○ Diurétiques de l'anse : inhibition du transport du Mg^{++} dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.

○ Diurétiques thiazidiques : fuite de Mg^{++} par augmentation de la diurèse.

✓ Bisphosphonates : liaison au Mg^{++}

✓ Corticoïdes : augmentent la résorption osseuse et la fuite rénale de Mg^{++} .

✓ Insulinothérapie

✓ Inhibiteurs de la pompe aux protons : par perturbation du mécanisme de transport actif du Mg^{++} au niveau intestinal.

✓ Hypercalcémie : par compétition au niveau de l'anse de Henlé avec le magnésium

✓ Aminosides : toxicité tubulaire

✓ Transfusions sanguines : le citrate chélate le Mg^{++}

• **Magnésiurie ≤ 2 mmol/24H : Origine gastro-intestinale :**

✓ nutritionnelles : carence d'apport

✓ absorption réduite : malabsorption, grêle court, diarrhée chronique

✓ pertes intestinales accrues : fistules, aspiration gastrique prolongée

• **Magnésiurie > 2 mmol/24h : Origine rénale**

9.4 Traitement :

Il est illustré dans la figure 15

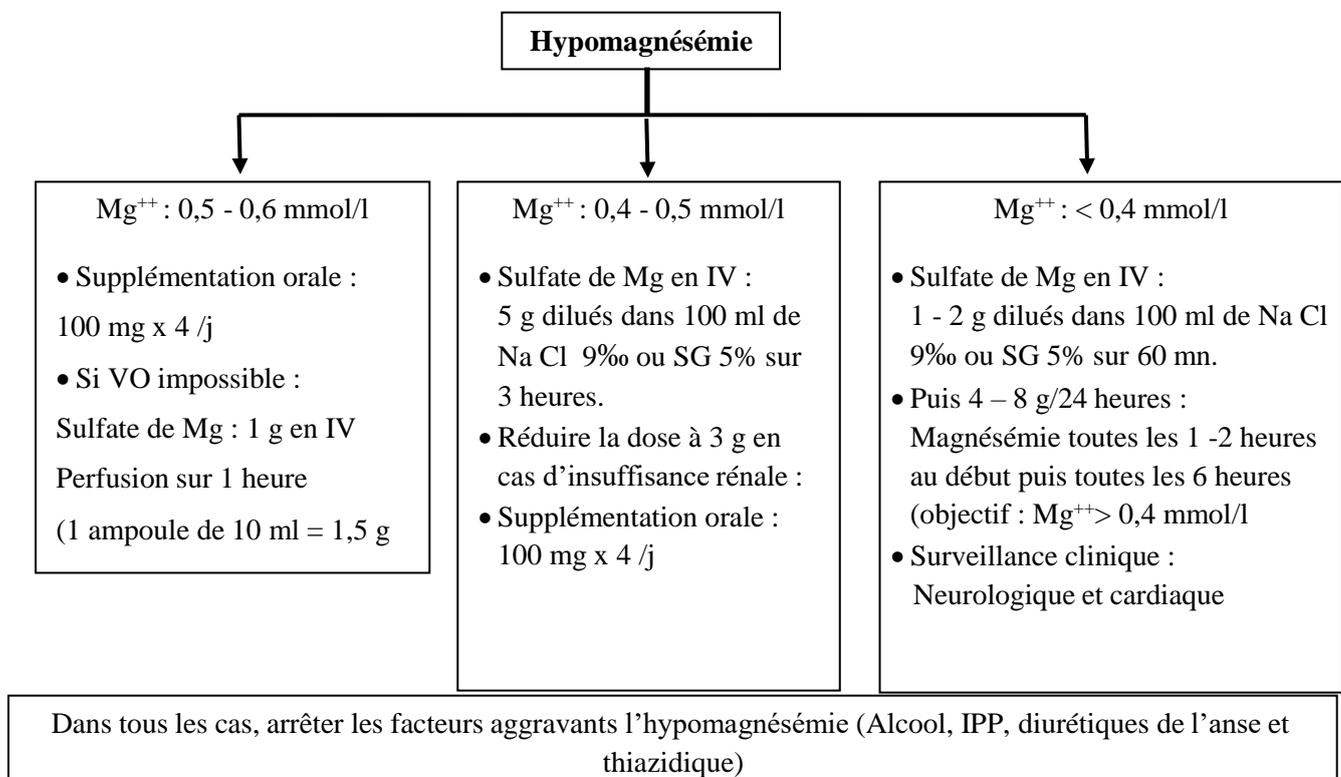


Figure 15 : Conduite thérapeutique devant une hypomagnésémie

Références:

- 1- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (2017)
- 2- Oronsky B, Caroen S, Oronsky A,et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80: 895-907

*Chapitre 2 - Adaptation des doses des traitements
oncologiques systémiques en présence d'une insuffisance
rénale*

Rédacteurs : Pr Ag Imtinen Belaid , Pr Ag Awatef Azzabi , Pr Sabra Aloui

Adaptation des doses des traitements oncologiques systémiques en présence d'une insuffisance rénale

1. Introduction :

- L'évaluation précise du débit de filtration glomérulaire(DFG) est importante pour l'adaptation des doses des médicaments en oncologie.
- La mesure du DFG par les méthodes de l'inuline ou radio-isotopiques sont précises mais coûteuses et de réalisation difficile en pratique clinique.
Pour cela, plusieurs formules ont été développées pour calculer le DFG (dit estimé) ; il s'agit de :
 - ✓ la formule de Cockcroft et Gault,
 - ✓ la formule MDRD(Modification Diet in Renal Disease),
 - ✓ la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration).
- Ces formules sont basées sur la concentration de la créatinine sérique, ainsi que sur l'âge, le sexe et le poids du malade.

2. Etude du débit de filtration glomérulaire (DFG) :

2.1 Créatinine sérique et cancer :

- La créatinine est un produit de dégradation de la créatine ; composant des muscles squelettiques.
- Elle est essentiellement éliminée par filtration glomérulaire, mais aussi par sécrétion tubulaire.
- Les malades atteints de cancer présentent un risque accru de perte musculaire via 2 mécanismes distincts :
 - ✓ la sarcopénie (15à50%), et/ou
 - ✓ la cachexie (25à80%).
- D'autre part, la masse musculaire peut être difficile à quantifier chez les personnes en surpoids ou obèses supposés souvent comme étant normalement nourris y compris les malades atteints de cancer qui présentent plutôt une déplétion musculaire sévère.

2.2 Méthodes de dosage de la créatinine sérique :

- Différentes méthodes de dosage de la créatinine coexistent.
- En pratique, deux méthodes sont actuellement réalisées dans les laboratoires : les méthodes colorimétriques avec la réaction de Jaffé (80 %) et les méthodes enzymatiques (20 %)

2.3 Facteurs influençant le dosage de la créatinine plasmatique :

Ils sont détaillés dans le tableau X

Tableau X : Facteurs influençant le dosage de la créatinine sérique

SOURCE	EXEMPLE
<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs affectant la genèse de la créatinine 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Races et ethnies non caucasiennes ○ Masses musculaires extrêmes ○ Poids extrêmes ○ Diètes riches en protéines ○ Myopathies
<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs affectant la sécrétion tubulaire de créatinine 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cimétidine ○ Triméthoprime (diminue le DFG de 20-25%) ○ Fénofibrates
<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs affectant l'élimination extra rénale de créatinine 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dialyse ○ Diminution de la créatininase intestinale par certains antibiotiques (agissant sur diphtérium, staphylocoque et streptocoque) ○ Résections intestinales étendues
<ul style="list-style-type: none"> • Interférences techniques 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Interférence chimique : <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine, glucose, corps cétoniques - Certains médicaments ○ Interférence chromatographique : <ul style="list-style-type: none"> - Bilirubine, certains médicaments
<ul style="list-style-type: none"> • Erreurs de dosage 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Une variation de la créatinine plasmatique de +/-5% est acceptée

2.4 Estimation ou mesure du débit de filtration glomérulaire :

- Les sociétés savantes recommandent **la mesure du DFG** dans certaines situations dont le traitement par chimiothérapie.
- Les méthodes de mesure du DFG sont généralement isotopiques (EDTA, DTPA, Mag3 ou Iothalamate) ou se basant sur l'inuline ou l'Iohexol (produit de contraste iodé).
- Les méthodes CKD EPI et MDRD sont les plus fréquemment recommandées pour l'**estimation** du DFG, elles sont les plus facilement pratiquées.
- Cependant elles ont des limites et ne peuvent pas être utilisées dans les situations détaillés dans le tableau XI, dans ces cas une évaluation qualitative de la fonction rénale peut être faite par les méthodes isotopiques disponible dans certains centres.
- La plupart des sociétés savantes et instances scientifiques (KDIGO, NICE, NIH...) recommandent la méthode CKD-EPI.
- Toutefois, la méthode MDRD est recommandée par KDIGO comme alternative.
- La formule CKD-EPI se base sur le dosage de la créatinine par la méthode enzymatique, disponible dans la majorité des laboratoires en Tunisie (à vérifier par le praticien).
- A défaut de la méthode enzymatique, la formule MDRD devrait être adoptée avec certaines limites. (Tableau XI)

Tableau XI : Validité des formules CKD-EPI et MDRD

Validité de CKD EPI	Validité de MDRD
• Chez les blancs et les noirs	• Blancs seulement
• Fonction rénale normale ou altérée : 2- 198 ml/min/1,73m ²	• Insuffisance rénale seulement
• Chez les diabétiques et les non diabétiques	• Non diabétiques
• Transplantés d'organes	• Non validée chez les transplantés d'organes
• Age : 18 - 97ans	• Non validée dans les âges extrêmes
• Non validés chez les enfants, la femme enceinte ou certaines minorités ethniques • ne sont applicables chez les patients ayant IMC < 18 kg/m ²	

- Le National Institute of Health (NIH, USA) se prononce d'une façon claire sur la formule de Cockcroft et Gault : il ne faut pas l'utiliser pour le dosage des médicaments ou pour estimer le DFG.
- En effet cette formule s'est basée sur un dosage non standardisé de la créatinine et il n'y a pas de version basée sur la créatinine standardisée.
- En plus, elle surestime le DFG avec un risque de surdosage et de toxicité médicamenteuse.
- **Des applications sont disponibles en ligne pour calculer le DFG selon les différentes formules :**
 - ✓ www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft
 - ✓ <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.nkf.egfr>

2.5 Le recueil des urines de 24 heures a-t-il un rôle à jouer pour calculer une clairance de la créatinine ?

- Dans la plupart des cas, la clairance de la créatinine calculée à partir d'une collecte d'urine de 24 heures ne fournit pas une meilleure indication de la fonction rénale qu'une valeur estimée du DFG.
- Cependant, pour les personnes dont la créatinine sérique peut être augmentée ou diminuée en raison de modifications de la masse musculaire plutôt que des modifications de la fonction rénale (par exemple : amputation, cachexie, musculation), un calcul de la clairance de la créatinine calculée peut être utile et on utilise la formule suivante :

Clairance de la créatinine = UV/P
--

U : créatinine urinaire ; P : créatinine plasmatique

V : débit urinaire en ml/min (diurèse de 24 heures : (n) litres,

à convertir en ml/min selon la formule : $n \times 1000 / 24 \times 60 = n \times 1000 / 1440$

NB : on peut collecter les urines de 4 à 6h et en tenir compte dans le calcul du débit urinaire.

2.6 La moyenne du DFG chez les adultes :

Le débit moyen de filtration glomérulaire en fonction de l'âge est présenté dans le tableau XII

Tableau XII : DFG moyen en fonction de l'âge

Age (ans)	Moyenne DFG estimé (ml/min/1,73m ²)
20-29	116
30-39	107
40-49	99
50-59	93
60-69	85
+70	75

3. Arbre décisionnel de l'adaptation posologique en fonction du DFG :(figure 16)

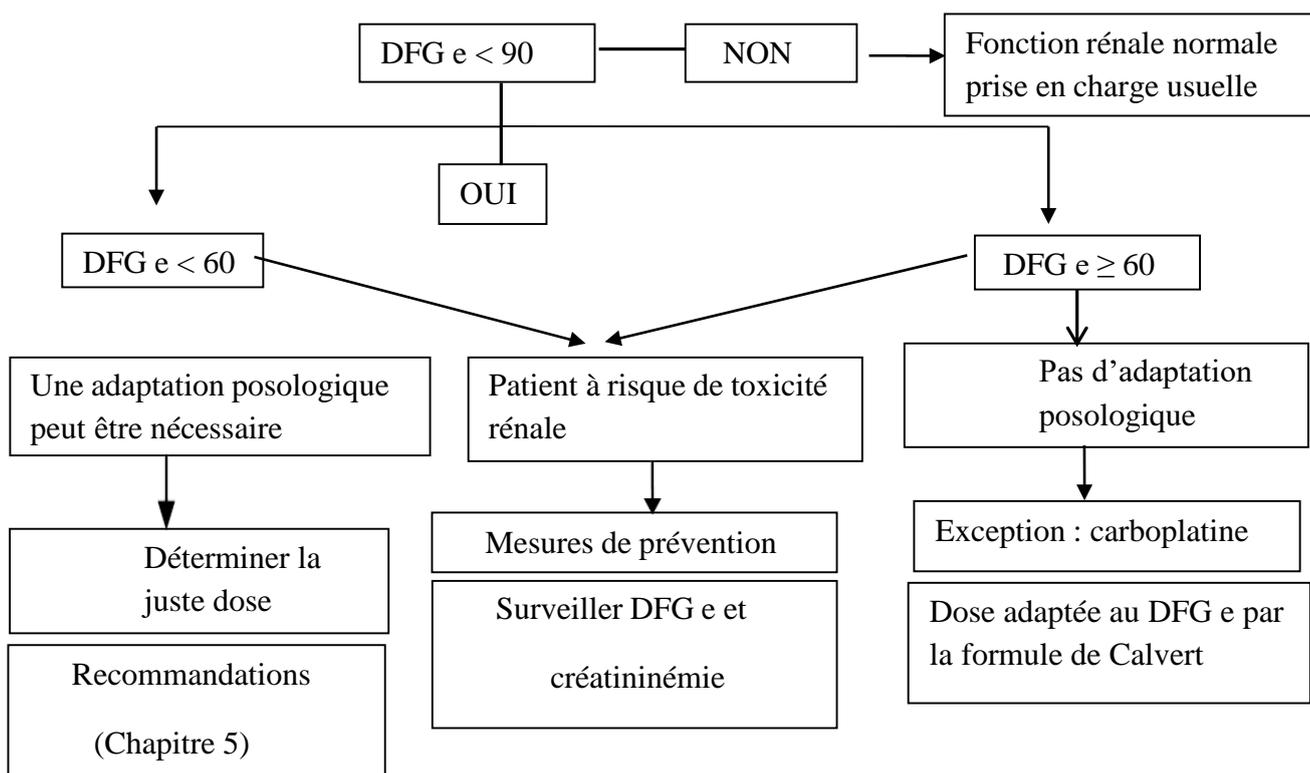


Figure 16 : arbre décisionnel de l'adaptation posologique en fonction du DFG

4. Cas particulier de la Carboplatine :

Formule de Calvert : dose de carboplatine (mg)* = AUC cible x (DFG + 25)
avec AUC en mg/ml/min et DFG en ml/min**

*Il est important de noter que la dose totale est en mg et NON en mg/m²

**AUC cible habituellement entre 4 et 7 mg/ml/min (risque élevé de néphrotoxicité si AUC >7)

5. Recommandations l'adaptation posologique en fonction du DFG :

Elles sont détaillées dans le tableau XIII

Tableau XIII : Adaptation posologique de la chimiothérapie en fonction du DFG

Adaptation nécessaire si insuffisance rénale	Tomi Hendrayana et al, 2017(1)	Autre (voir références)
• Bléomycine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl 40 - 50 ml/min : 70% de la dose ○ Cr Cl 30 - 40 ml/min : 60% de la dose ○ Cr Cl 20 - 30 ml/min : 55% de la dose ○ Cr Cl 10 - 20 m/min : 45% de la dose ○ Cr Cl 5 - 10 ml/min : 40% de la dose 	
• Capécitabine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl 30 - 50 ml/min : 75 % de la dose ○ Cr Cl < 30 m/min : Contre - indiqué 	
• Carboplatine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl < 30 m/min : Contre - indiqué 	
• Chlorambucil		<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl 60-15 ml/min : ○ 1,5 à 9 mg/jour en continu ○ <15 ml/min ou dialyse : ○ 1 à 6 mg/jour en continu(2)
• Cisplatine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl 46 - 60 ml/min: 50 % de la dose ○ Cr Cl 31 : 45 ml/min : 25 % de la dose ○ Cr Cl <30 ml/min : Contre-indiqué 	
• Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl < 10 ml/min : 50 % de la dose 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl < 50ml/min : réduction de 25% ○ Cr Cl < 10 ml/min: extrême prudenceou arrêt(3)
• Cytarabine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl 40–60 ml/min : - si dose > 2 g/m²/dose : ↓ à 1 g/m²/dose - si dose = 0,75-1 g/m²/dose : ↓ à 0,5 g / m²/dose ○ Cr Cl < 40 ml/min : - si dose > 0,75 mg/m²/dose, donner < 200 mg/m²/jour 	
• Dacarbazine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl 30 - 60 ml/min : 75% de la dose ○ Cr Cl 10 - 30 ml/min : 50% de la dose ○ Cr Cl < 10 ml/min : Contre-indiqué 	
• Daunorubicine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Créatininémie > 3 mg/dl : 50% de la dose 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Réduction de 50% ○ si créatininémie =2 x LSN (limite supérieure de la normale)(3)
• Docétaxel	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'adaptation 	<p>Mono CT :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl 90-15 ml/mn : Pas d'adaptation ○ Cr Cl <15 ml ou dialyse : Pas de données <p>Poly CT :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cr Cl 90-15 ml/mn : Pas d'adaptation ○ Cr Cl <15 ml ou dialyse : 65mg/m² (2)

• Doxorubicine	○ Cr Cl < 10 ml/min : 75% de la dose	
• Epirubicine	○ Créatininémie > 5 mg/dl (442 µmol/l), discuter une réduction de dose	○ Réduction de 50% si créatininémie = 2 x LSN (limite supérieure de la normale) (3)
• Etoposide	○ Cr Cl > 15 - 50 ml/mn : 75% de la dose ○ Cr Cl < 15 ml/mn/min: Contre-indiqué	
• Fludarabine	○ Cr Cl 30 - 70 ml/mn : 50% de la dose ○ Cr Cl < 30 ml/mn : Contre-indiqué	
• Ifosfamide	○ Cr Cl 46 - 60 ml/mn : 80% de la dose ○ Cr Cl 31 - 45 ml/mn : 75% de la dose ○ Cr Cl 10 - 30 ml/mn : 70% de la dose ○ Cr Cl < 10 ml/min : Contre-indiqué	
• Imatinib	○ Cr Cl 40 à 59 ml/mn : dose > 600 mg non recommandée ○ Cr Cl 20 à 39 ml/mn : 50% de dose, peut être augmentée jusqu'à 400mg au maximum ○ Cr Cl < 20 ml/mn, à utiliser avec précautions	
• Irinotecan	○ Pas d'adaptation	
• Méthotrexate	○ <u>Pour des doses < 1 g/m² :</u> - Cr Cl 30 - 60 ml/mn: 50 % de dose - Cr Cl < 30 ml/mn : Contre-indiqué ○ <u>Pour des doses > 1 g/m² :</u> suivi thérapeutique du médicament	○ Cr Cl < 80 ml/mn : réduction de 25% ○ Cr Cl < 60 ml/mn : réduction de 40% ○ Cr Cl = 50 ml/mn : réduction de 50% ○ Cr Cl < 50 ml/mn : Contre-indiqué Pour une faible dose (< 50 mg/m ²) : moins de réduction ○ Si MTX HD: si CrCl < 60 ml/mn: CI(3)
• Oxaliplatine	○ Cr Cl < 30 ml/mn : Contre-indiqué	
• Paclitaxel	○ Pas d'adaptation	
• Pemetrexed	○ Cr Cl < 45 ml/mn : Contre-indiqué	
• Procarbazine		○ Insuffisance rénale sévère : Contre-indiqué(2)
• Sorafenib	○ Pas d'adaptation	
• Streptozotocine		○ Insuffisance rénale pré-existante: contre indication ○ Insuffisance rénale durant le traitement : - Cr Cl 10 à 50 ml/mn : réduction de 25% - Cr Cl < 10 ml/min : éviter ou traiter avec précaution (3)
• Trastuzumab		○ Pas d'adaptation (2)
• Vinblastine	Pas d'adaptation	
• Vincristine	Pas d'adaptation	
• Vinorelbine	Pas d'adaptation	

1. Hendrayana T, Wilmer A, Kurth V, Schmidt-Wolf IG, Jaehde U. Anticancer Dose Adjustment for Patients with Renal and Hepatic Dysfunction: From Scientific Evidence to Clinical Application. *Sci Pharm.* 27 févr 2017;85(1):E8.
2. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. Toxicités rénales et cancer (adaptation posologique, chimiothérapie et thérapies ciblées) - AFSOS [Internet]. 2018 [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/adaptation-posologique-troubles-de-fonction-renale-ct/>
3. Cancer Care Ontario. Drug formulary [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cancercareontario.ca/en/cancer-treatments/chemotherapy/drug-formulary>

Références:

- 1-Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41.
- 2-Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine. A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461–70.
- 3- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration): a new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604–12.
- 4- Sarah J. Peterson S, Marisa Mozer MS. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract* 2017; 32 (1): 30–39
- 5- Coresh J, Astor B, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis* 2003 ; 41(1):1-12.
- 6- Aloy B, Janus N, Isnard-Bagnis C, et al. Toxicité rénale des anticancéreux. *Nephrol. Ther* 2021 ; 17(7) : 553-563
- 7-NICE (révisé 2021) : Recommandations Anglaises
- 8-<https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate>

*Chapitre 3 : Maladies rénales associées aux
cancers:conduite diagnostique et
thérapeutique*

Rédacteurs : Pr Sabra Aloui, Pr Ag Awatef Azzabi, Pr Ag Imtinen Belaid

Maladies rénales associées aux cancers : conduite diagnostique et thérapeutique

1. Introduction :

- La prévalence des maladies rénales et celles des cancers est en nette augmentation.
- Les maladies rénales qu'elles soient aiguës ou chroniques augmentent la morbi-mortalité dans la population générale y compris les patients ayant un cancer.
- Ces derniers sont exposés à un risque supplémentaire de maladies rénales spécifiques lié aux cancers ou à leurs traitements.

2. Les différentes atteintes rénales :

Elles sont illustrées dans la figure 17

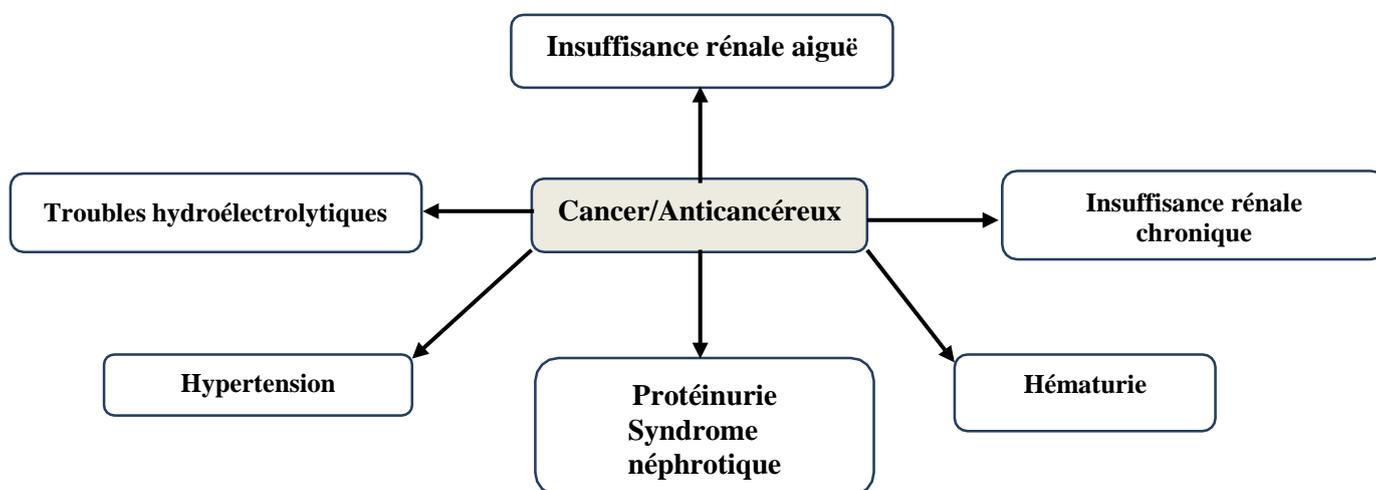


Figure 17 : Les différentes atteintes rénales

3. Insuffisance rénale aiguë (IRA):

- Il s'agit d'une baisse rapide du débit de filtration glomérulaire sur quelques heures ou quelques jours.

3.1 Poser le diagnostic et stadifier l'IRA :

Selon la classification KDIGO 2012, il existe 3 stades : (Tableau XIV)

Tableau XIV : Définition et stades de l'insuffisance rénale aiguë, KDIGO2012

STADE	CREATININE	DIURESE
1	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation > 26 µmol/l (3 mg/l) en 48 heures > 50 % en 7 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • < 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	<ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie x 2 en 7 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • < 0,5 ml/kg/h ≥ 12 h
3	<ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie x 3 en 7 jours ou • Créatininémie > 354 µmol/l (40 mg/l) en l'absence de valeur antérieure • Nécessité de dialyse 	<ul style="list-style-type: none"> • < 0,3 ml/kg/h ≥ 24 h ou • anurie ≥ 12 h

3.2 Evoquer la ou les causes de l'IRA en fonction du type de l'IRA:

Les causes de l'IRA sont détaillées dans la figure 18

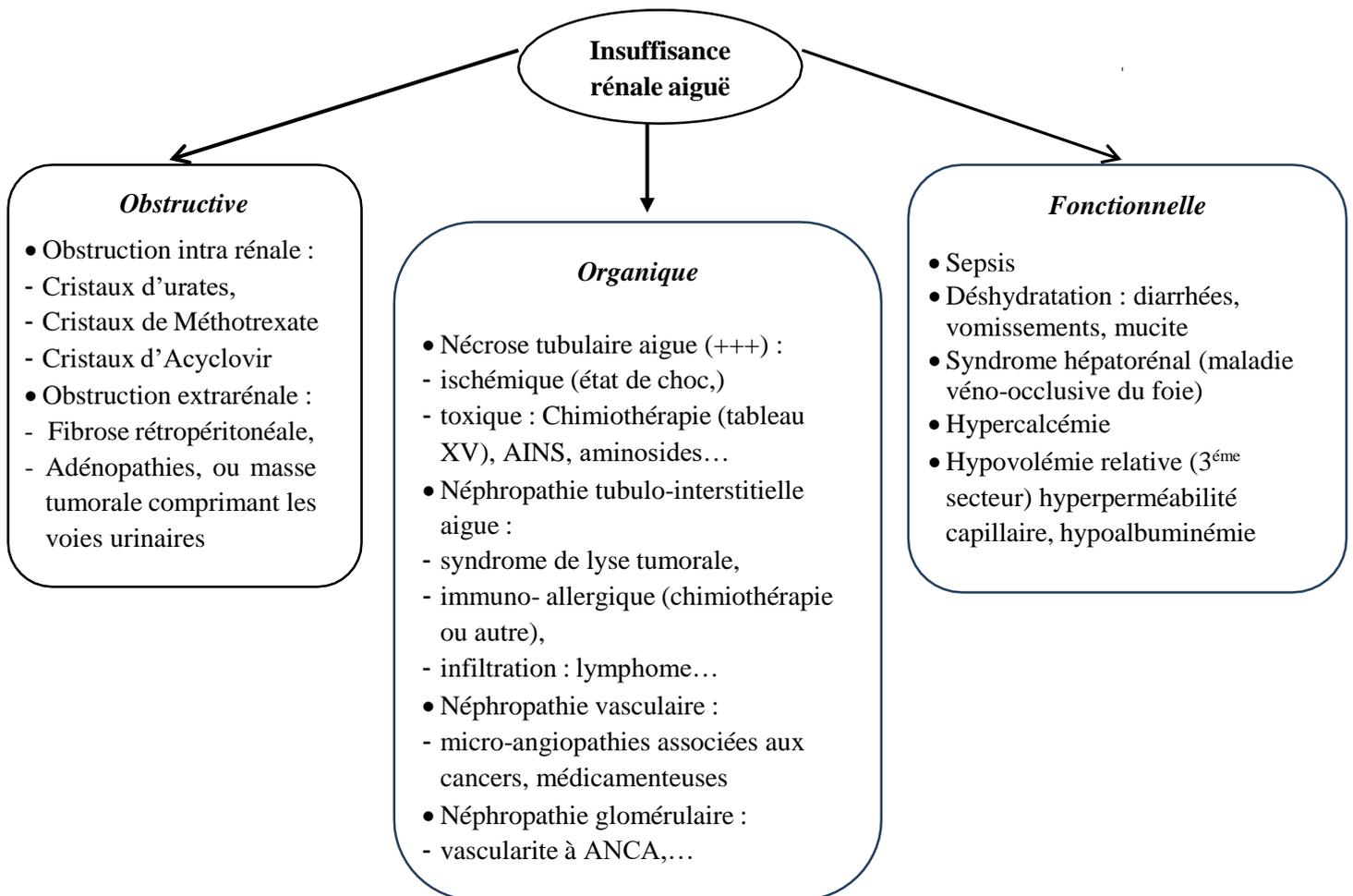


Figure 18 : Les différentes causes de l'IRA

4. Syndrome néphrotique(SN)/protéinurie :

- Le SN peut être secondaire à plusieurs types de néphropathies glomérulaires paranéoplasiques.
 - ✓ Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) : cancers du sein, poumon, colon et de la prostate
 - ✓ Lésions glomérulaires minimes (LGM) : lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens
 - ✓ Autres : néphropathie à IgA, hyalinose segmentaire et focale, vascularite à ANCA, amylose

5. Néphrotoxicité des agents anti-cancéreux :

- Malgré les progrès dans les traitements anti-cancéreux systémiques, leur néphrotoxicité reste une complication fréquente et limite parfois leur emploi.
- La voie urinaire est une voie d'élimination de plusieurs anticancéreux et ou de leurs métabolites dont plusieurs sont néphrotoxiques.
- Cette néphrotoxicité peut inciter à une adaptation des doses ultérieures et/ou à l'arrêt définitif après concertation entre oncologue et néphrologue selon le grading de la toxicité, l'évolution et le rapport bénéfice/risque.
- Les signes de néphrotoxicité des principaux anticancéreux ainsi que les mesures préventives et thérapeutiques correspondantes sont résumés dans le tableau XV :

Tableau XV : Néphrotoxicité des principaux agents anticancéreux

Médicament	Signes de néphrotoxicité	Mesures préventives et thérapeutiques
• Les alkylants : ✓ Cyclophosphamide ✓ Ifosfamide ✓ Melphalan	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hyponatrémie, SIADH, IRA, Protéinurie ○ Syndrome de Fanconi : (hypokaliémie, hypophosphatémie, glucosurie) ○ Cystite hémorragique (Cyclophosphamide) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bonne hydratation ○ Surveillance des électrolytes, ○ Uromitexan
• Les antimétabolites : ✓ Méthotrexate ✓ Gemcitabine	<ul style="list-style-type: none"> ○ IRA (cristalline), SIADH, HTA, IRA, Protéinurie ○ Hyponatrémie ○ Micro-angiopathie thrombotique (MAT) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hydratation, ○ Alcalinisation
• Les antimicrotubules : ✓ Vincristine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hyponatrémie, SIADH, MAT 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Réhydratation
• Les sels de platine : ✓ Cisplatine ✓ Carboplatine	<ul style="list-style-type: none"> ○ IRA (nécrose tubulaire aiguë) ○ Hypomagnésémie ○ Syndrome de Fanconi ○ Micro-angiopathie 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ajustement des doses ○ Hydratation, ○ Diurèse forcée
• Anti VEGF	<ul style="list-style-type: none"> ○ HTA, IRA, Protéinurie, Syndrome néphrotique ○ MAT ○ Hypomagnésémie ○ Insuffisance cardiaque 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Arrêt du traitement si : <ul style="list-style-type: none"> - Urgence hypertensive - Syndrome néphrotique, - IRA rapidement progressive, - Insuffisance cardiaque
• Biphosphonates ✓ Ibondronate ✓ Zoledronate ✓ Clodronate	<ul style="list-style-type: none"> ○ SN(HSF) ○ IRA(NTA) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ajustement des doses en fonction de la clairance ○ Perfusion lente

3. Modalités pratiques de prévention de la néphrotoxicité des agents anticancéreux

Elles sont détaillées dans le Tableau XVI

Tableau XVI: Prévention de la néphrotoxicité des agents anti cancéreux

<p>Mesures générales</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Vérification de l'état d'hydratation (examen clinique, pression artérielle..) ○ Evaluation de la fonction rénale (formule aMDRD ou CKD-EPI) ○ Bandelette urinaire ○ Protéinurie de 24 heures avant le début du traitement ○ Examen cytobactériologique des urines
<p>Pendant la chimiothérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Surveillance de la diurèse, pression artérielle ○ Eviter les médicaments néphrotoxiques associés (aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, produits de contraste iodés) ○ Hydratation (NaCl 250 ml/h 6 à 8 h avant la chimiothérapie) ○ Prévention des complications digestives (antiémétiques) ○ Contrôle biologique de la créatininémie, de l'ionogramme ○ Magnésémie, kaliémie en cas de traitement par Cisplatine
<p>Après la chimiothérapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ En cas de traitement ambulatoire, prescrire un contrôle biologique à distance (5 à 8 j après) ○ <u>Avant la cure suivante :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Vérifier que l'évolution de la fonction rénale est restée normale ou redevenue normale - Noter l'augmentation de la créatininémie induite par la cure antérieure pour éventuellement adapter la dose suivante
<p>Mesures spécifiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gemcitabine : <ul style="list-style-type: none"> - Bilan d'hémolyse (schizocytes, haptoglobine, hémoglobine) pour dépister un syndrome hémolytique et urémique ○ Cisplatine : <ul style="list-style-type: none"> - Kaliémie, magnésémie, natrémie - Surveillance à long terme de la créatininémie (insuffisance rénale chronique retardée) - Recherche de signes biologiques de tubulopathie (phosphorémie, uricémie, kaliémie, glucosurie, protéinurie tubulaire) - Administration de mercapto-2-éthane – sulfonate de sodium ○ Méthotrexate : <ul style="list-style-type: none"> - Alcalinisation des urines pH > 7,5 - Administration d'acide folinique

aMDRD abbreviated modification of diet in renal disease: CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration.

4. Le cas des anti-angiogéniques : Arbre décisionnel

La prise en charge des effets réno-vasculaires est illustrée dans la figure 18 (Protéinurie : Figure 18A ; Hypertension artérielle : Figure 18B)

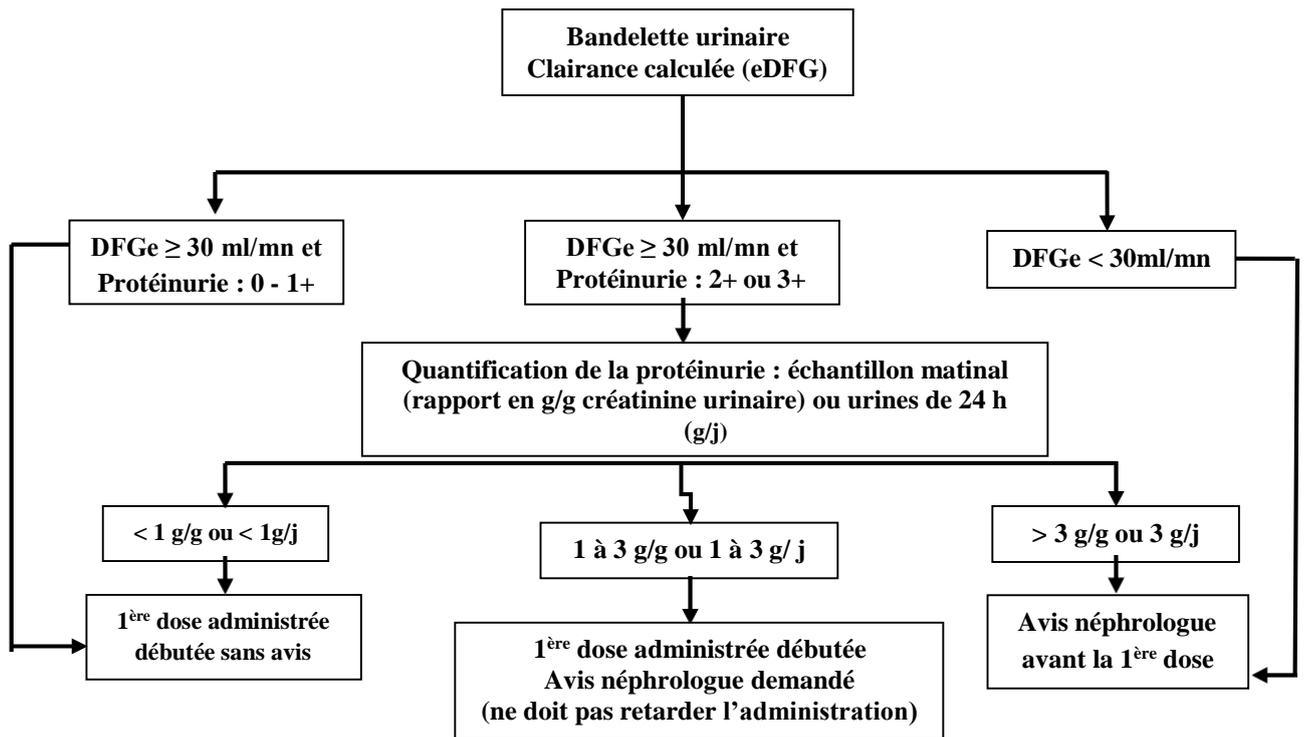


Figure 18-A : Prise en charge de la protéinurie

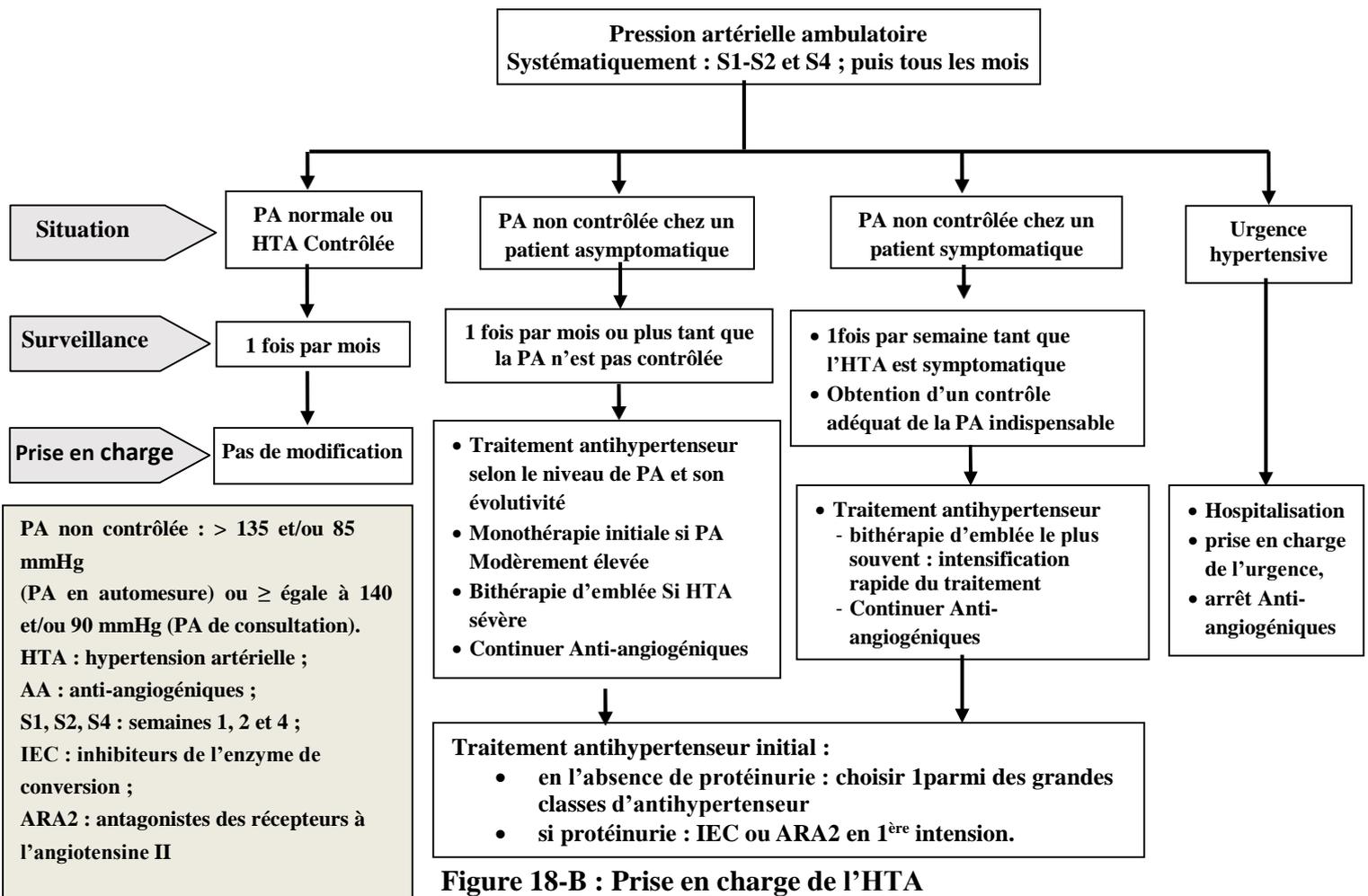


Figure 18-B : Prise en charge de l'HTA

Références :

1. Malyszko J, Tesarova P, Capasso, et al. The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *Lancet* 2020; 396: 277–87
2. Małyszko J, Kozłowski K, Kozłowski L, et al. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 924–936
3. Aloy B, Janus N, Isnard-Bagnis C, et al. Toxicité rénale des anticancéreux. *Nephrol. Ther* 2021 ; 17(7) : 553-563

*Chapitre 4 : Administration des traitements oncologiques
systémiques chez les dialysés et les greffés*

Rédacteurs : Pr Ag Hanene Gaied, Pr Ag Sonia Ben Nasr, Dr Yosra Berrazegua

1. Gestion de la chimiothérapie chez les patients en hémodialyse

- Les oncologues et les néphrologues sont de plus en plus confrontés à l'utilisation de médicaments anticancéreux chez les patients dialysés en raison du vieillissement de la population et d'une incidence croissante des patients atteints de cancer en dialyse (HD).
- Il est important de noter que l'IRC et le traitement par dialyse ne sont pas des contre-indications absolues aux traitements anticancéreux.
- Chez les patients en dialyse nécessitant une chimiothérapie, trois paramètres sont à prendre en considération avant la prescription :
 - ✓ **La fonction rénale résiduelle** et donc la nécessité d'ajuster la dose du traitement pour éviter la toxicité secondaire à un surdosage.
 - ✓ **La clairance d'hémodialyse** doit être prise en compte afin de planifier au mieux l'administration des médicaments par rapport aux séances de dialyse et d'éviter leurs épuration précoce responsable d'un sous dosage d'où inefficacité.
 - ✓ **Le facteur d'extraction par la dialyse (F_{HD})** est un indice à prendre en considération pour évaluer l'influence de la dialyse sur la pharmacocinétique de la molécule prescrite.
 - Il permet de définir la participation relative de la clairance d'hémodialyse par rapport à la clairance corporelle totale du médicament pendant la séance d'hémodialyse.
 - Si celui-ci est supérieur à 25 %, le médicament doit être considéré comme dialysable et doit donc être administré après la séance, les jours d'hémodialyse.
 - En revanche, les médicaments non dialysables peuvent être administrés indifféremment avant ou après la séance de dialyse.
- Les sources d'information permettant d'adapter la posologie des médicaments sont multiples. Classiquement, les données du résumé des caractéristiques du produit (RCP) sont colligées dans le Dictionnaire Vidal®. Néanmoins, ces données ne sont ni suffisantes ni mises à jour en fonction des données de la littérature pour établir des recommandations claires chez le patient hémodialysé.
- La gestion des molécules de chimiothérapie chez les patients hémodialysés est détaillée dans le tableau XVII

Tableau XVII : Gestion des molécules de chimiothérapie chez les hémodialysés

	Utilisation	Dialysable	Jours de dialyse	Jours sans dialyse	Dose
5-fluorouracile (5FU IV)	Possible	Oui	En fin de séance de dialyse		usuelle
Capécitabine	Contre indiqué	Contre indiqué	Contre indiqué	Contre indiqué	Contre indiqué
Carboplatine	Possible	Oui	En fin de séance et 12 à 24h avant la prochaine séance	Oui	Dose (mg) = AUC × (DFG + 25)
Cisplatine	Possible	Oui	En fin de séance	Oui	25-50 mg/m ² toutes les 3 à 6 semaines
Cyclophosphamide	Possible	Oui	En fin de dialyse	Oui	25% dose usuelle
Docétaxel	Possible	Non	Indifférent	Indifférent	65 mg/m ²
Doxorubicine	Possible	Pas de données	En fin de séance	Oui	Dose usuelle
Épirubicine	Possible	Pas de données	En fin de séance	Oui	Dose usuelle
Étoposide	Possible	Non	indifférent	Indifférent	50% dose usuelle
Gemcitabine	Possible	Pas de données	6-12h avant la séance	Oui	Dose usuelle
Irinotécan	Possible	Partiellement dialysable	En fin de séance	Oui	50 mg/m ² /semaine
Oxaliplatine	Données insuffisantes	Oui	En fin de séance	Oui	85 mg/m ²
Paclitaxel	Possible	Non	Indifférent	Indifférent	usuelle
Vinorelbine	Possible	Peu de données	En fin de séance	Oui	20 mg/m ²
Méthotrexate	Possible	Oui	En fin de séance	Non	Réduction 75% dose usuelle

Pour plus d'informations, les recommandations sont disponibles en ligne sur le site GPR (sitegpr.com).

2. Gestion des thérapies ciblées chez les patients en hémodialyse

- La manipulation des thérapies ciblées chez les patients hémodialysés est peu étudiée parce que cette population est généralement non incluse dans des essais cliniques. Les principales recommandations sont résumées dans le tableau XVIII

Tableau XVIII : Gestion des thérapies ciblées chez les patients hémodialysés

Les agents	Utilisation	Dialysable	Administration par rapport à la séance d'HD	dose
Anti-angiogéniques				
Bévacizumab	Possible	Non	Avant ou après HD	Dose usuelle
Sorafenib	- Données limitées - Discutable au cas par cas en RCP - Une surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique est recommandée avant et après hémodialyse.	Non (données limitées)	Tous les jours Après HD les jours de dialyse	Commencer à 400 mg puis augmenter selon la tolérance
Sunitinib	-Données limitées -Possible	Non	Avant ou après HD	Dose usuelle
Pazopanib	-Données limitées -Possible - A discuter en RCP	*	*	Prévoir de commencer à dose réduite (400mg ou 600 mg) et à augmenter selon la tolérance
Axitinib	-Données limitées -Possible - A discuter en RCP	Non (données limitées)	*	Dose usuelle
Regorafenib	-Données limitées - A discuter en RCP	*	*	Dose usuelle
Lenvatinib	-Pas de données - Non recommandée	*	*	*
Les anti – EGFR				
Cetuximab	-Données limitées -Possible	Non (données limitées)	Par précaution les jours d'HD après la séance ou un jour sans dialyse.	Dose usuelle
Panitumumab	-Données limitées -Possible	Non (données limitées)	*	Dose usuelle
Gefitinib	-Données limitées -Possible - A discuter en RCP	Non	Avant ou après	Dose usuelle
Erlotinib	-Données limitées -Possible - A discuter en RCP	Pas de données	Tous les jours Par précaution après HD les jours de dialyse	Dose usuelle
Afatiniib	-Données limitées - Non recommandé (EMA)	Peu Dialysable (données limitées)	*	*
Osimertinib	-Pas de données - Une attention est requise chez ces patients	Peu dialysable (données limitées)	*	*

Les anti ALK				
Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib	- Pas de données - Prudence	Données limitées Crizotinib non dialysable	*	*
Les anti- Her2neu				
Trastuzumab	-Données limitées -Possible -Prudence si poids faible	Données limitées	90 min après la fin de la séance de l' HD ou un jour sans dialyse	Dose usuelle
Pertuzumab	- Pas de données	Pas de données	Jour sans HD	Dose habituelle
TDM-1	- Données limitées - Avec précaution	Pas de données	*	*
Lapatinib	- Données limitées - Avec précaution	Données limitées	Tous les jours Par précaution après la séance les jours d'hémodialyse	
Les inhibiteurs CDK4/6				
Palbociclib/ Ribociclib/ Abemaciclib	- Les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations d'ajustement posologique dans cette population de patients		*	*
Les inhibiteurs mTOR				
Everolimus	-Données limitées -Possible	Non	Avant ou après	Dose usuelle
Imatinib				
Imatinib	- Possible	Non	Avant ou après	Dose usuelle
Les inhibiteurs PARP				
Olaparib/Niraparib Rucaparib/ Talazoparib/ Veliparib	- Pas de données	*	*	*
Les anti- BRAF				
Vemurafenib	- Données limitées - Possible	*	*	Dose réduite puis augmentation selon la tolérance
Dabrafenib Encorafenib	- Données limitées - Précaution	*	*	*
Les anti -MEK				
Cobimetinib/ Trametinib Binimetinib	- Pas de données	*	*	*
Les anti CD20				
Rituximab	- Possible	Non	Avant ou après la séance d'HD	Dose usuelle

***Données non précisées selon la littérature**

Références:

1-EMA: European Medicine Agency

2- Silvestris, N., Argentiero, A., Cosmai, L, et al. Management of targeted therapies in cancer patients with chronic kidney disease, or on hemodialysis: An Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)/ Societa'Italiana di Nefrologia (SIN) multidisciplinary consensus position paper. *Crit. Rev. Oncol. Hemat* 2019 ; 140:39-51

3- Janus, N., Launay-Vacher, V., Deray, G., et al. Gestion des thérapies ciblées chez les patients hémodialysés. *Bull. du Cancer* 2012 ; 99(3) : 381–388.

4- Janus, N., Launay-Vacher, V., Thyss, A., et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (Cancer and Dialysis) study. *Ann.Oncol* 2013; 24(2): 501–507.

5- Thiery-Vuillemin, A., Orillard, E., Mouillet, G., et al. Hemodialysis does not impact Axitinib exposure: clinical case of a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;79(6): 1273–1276.

6- Yamaguchi, T., Hayashi, H., Isogai, S., et al. (2015). Afatinib administration in a patient with non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutation G719A undergoing hemodialysis. *Cancer Treat Res Commun* 2015; 4:169-171

7- Iwafuchi, Y., Saito, I., & Narita, I. Efficacy and Safety of Osimertinib in a Hemodialysis Patient With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Ther Apher Dial* 2017; 21(4): 416–417.

8- Gaertner K, Poornima I., Hilton C. Trastuzumab and Pertuzumab in hemodialysis: A case report. *J. Oncol. Pract* 2021; 27(7): 1799-1801

9- Thiery-Vuillemin A., Curtit E., Maurina T., et al. Hemodialysis does not affect Everolimus pharmacokinetics: two cases of patients with metastatic renal cell cancer. *Ann.Oncol* 2012; 23(11): 2992–2993

3. Gestion de la chimiothérapie chez les greffés du rein :

- La survenue de cancers chez les patients transplantés du rein (TR) est plus fréquente que dans la population générale.
- Ceci est particulièrement vrai pour les cancers associés aux infections virales.
- D'autres cancers sont fréquents dans la population générale et surviennent à une incidence plus élevée chez les TR.
- Certains cancers sont courants dans la population générale et gardent la même incidence chez les patients transplantés alors que d'autres sont rares, mais surviennent à une incidence plus élevée chez le TR.
- La prise en charge oncologique des patients TR est spécifique.
- Elle nécessite une prévention par un dépistage précoce des lésions précancéreuses, un choix des molécules de chimiothérapie prenant en considération le risque de toxicité rénale et les interactions médicamenteuses potentielles et une surveillance.
- Le protocole d'immunosuppression d'entretien des transplantés du rein comprend habituellement :
 - ✓ Une corticothérapie
 - ✓ Un agent antiprolifératif : MMF ou Azathioprine
 - ✓ Un inhibiteur de la calcineurine : Ciclosporine ou Tacrolimus
- La conjonction de plusieurs pathologies chroniques (cancer, transplantation, comorbidités) rend complexe le choix des traitements en raison des potentielles interactions médicamenteuses et d'un sur risque de toxicité et de rejet du greffon.
- La prise en charge de ces patients nécessite la rencontre d'experts en transplantation rénale, en cancérologie et en pharmacologie clinique afin d'optimiser l'utilisation de chaque traitement, limiter les risques de toxicité, éviter quand c'est possible une dégradation de la fonction du greffon et minimiser le risque de survenue de rejet.

4. La gestion du traitement immunosuppresseur :

- Les malades transplantés présentant une complication néoplasique nécessitent :
 - ✓ La gestion du traitement immunosuppresseur préventif de rejet de greffe et on est amené à :
 - Diminuer les doses des traitements immunosuppresseurs (IS) pour permettre de restaurer les mécanismes de défense anti-tumorale tout en prenant en compte le risque du rejet du greffon (Tableaux XIX et XX).
 - Changer le traitement immunosuppresseur (switch des anti-calcineurines vers les inhibiteurs de mTOR du fait de leur activité anti-tumorale).
 - Arrêter les traitements par Azathioprine ou anti-calcineurines, avec un risque de rejet et de perte du greffon rénal.

- ✓ La prise en considération des interactions médicamenteuses, sachant que :
 - L'association de la chimiothérapie et du traitement immunosuppresseur augmente le risque de toxicité des traitements, en particulier la toxicité hématologique.
 - L'association de la Ciclosporine et du Cisplatine est contre-indiquée en raison du risque majoré de néphrotoxicité.
 - Le risque de neutropénie semble plus important chez les patients transplantés et il semble licite de proposer l'utilisation systématique de G-CSF.
 - L'effet immunosuppresseur cumulé de la chimiothérapie et du traitement immunosuppresseur favorise les complications infectieuses.
 - La prophylaxie des infections opportunistes doit être mise en place (vaccins, antibiothérapie, antituberculeux...).
- ✓ La diminution de la dose des traitements immunosuppresseurs, elle doit être discutée en tenant compte :
 - du stade du cancer
 - de l'existence ou non d'un rôle favorisant du traitement immunosuppresseur,
 - des traitements disponibles pour ce cancer,
 - de l'interaction potentielle entre le protocole de chimiothérapie et le traitement immunosuppresseur.

Tableau XIX: Gestion du traitement immunosuppresseur selon la localisation tumorale

	Baisse de la dose des immunosuppresseurs	Arrêt des immunosuppresseurs	Switch vers les mTORi
• Cancers cutanés	<input type="radio"/> Oui		<input type="radio"/> Oui
• Sarcome de Kaposi	<input type="radio"/> Oui		<input type="radio"/> Oui
• Lymphomes post Transplantation	<input type="radio"/> Pas de consensus (score pronostique) <input type="radio"/> Arrêt MMF ou AZA <input type="radio"/> Réduction de 50% des anti-calcineurines si situation moins critique	<input type="radio"/> Pas de consensus <input type="radio"/> Oui si situation critique	
• Cancer de la vessie	<input type="radio"/> Oui		<input type="radio"/> Possible
• Cancer du rein	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui si cancer avec extension locorégionale	<input type="radio"/> Non

Tableau XX : Interaction des immunosuppresseurs avec les traitements anti-tumoraux

Immunosuppresseur	Posologie usuelle	Mécanisme d'action	Mécanisme de l'interaction: Effets indésirables	Traitements Anti-tumoraux impliqués
• Inhibiteurs de la calcineurine	Ciclosporine 5-8 mg/kg/j	○ Inhibiteur du CYP450 3A4	○ Toxicité accrue par diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP450 3A4	○ Méthotrexate ○ Taxanes ○ Platine ○ Anthracyclines ○ Etoposide ○ Alcaloïdes, ○ Inhibiteurs de mTOR
		○ Inhibe la glycoprotéine P	○ Diminution de la clairance : augmentation du risque de toxicité médicamenteuse	○ Taxanes, ○ Inhibiteurs de la Topoisomérase II, ○ Inhibiteurs de la Topoisomérase I, ○ Anthracyclines, ○ Mitoxantrone, ○ Vinca-alcaloïdes
		○ Effet neutropéniant concomitant	○ Augmentation du risque infectieux	○ Autres immunosuppresseur ○ Anti TNF
		○ Elimination rénale	○ Augmentation de la toxicité rénale	Cisplatine, Melphaln, Tacrolimus, Sirolimus
		○ Nerfs périphériques	○ Augmentation de la toxicité neurologique	○ Anthracycline
	Tacrolimus: 0,1-0,3 mg/kg/j en deux prises	○ Inhibiteur du CYP450 3A4	○ Toxicité accrue par diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP450 3A4	○ Méthotrexate ○ Taxanes ○ Platine ○ Anthracyclines ○ Etoposide ○ Alcaloïdes, ○ Inhibiteurs de mTOR

Tableau XX :(Suite)

Immuno-suppresseurs	Posologie usuelle	Mécanisme d'action	Mécanisme de l'interaction: effets indésirables	Traitements anti-tumoraux impliqués
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs de la synthèse des nucléotides 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Azathioprine 1-4 mg/kg/j 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antimétabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines. ○ Inhibe la multiplication des lymphocytes T, B activés et des macrophages, ○ Inhibe la synthèse des anticorps, ○ Réduit l'activité des cellules NK et la production d'IL2 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation de la toxicité cutanée, radiosensibilisation 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rayons UV, ○ Radiothérapie
	<ul style="list-style-type: none"> ○ MMF:2 g/j 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diminution de l'absorption par CyA ○ inhibiteur non compétitif, selectif et réversible de l'inosinemonophosphate déshydrogénase 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation de la toxicité cutanée, radiosensibilisation 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rayons UV, ○ Radiothérapie
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur de mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sirolimus ○ Everolimus 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibiteur de la CYP 4503A, ○ Hématotoxicité, ○ Dyslipidémie 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Radiosensibilité ○ Iminution du métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4 : ○ Augmentation de la toxicité 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Méthotrexate ○ Taxanes ○ Platine ○ Anthracyclines ○ Etoposide ○ Alcaloïdes ○ Inhibiteurs de mTOR

Références

1- KleinclaussF, Thuret R, Murez T, et al. Transplantation rénale et cancers urologiques. Prog Urol 2016 ; 26 :1094-1113

2- Aude Guillemain Jobard. Cancers de novo chez les patients transplantés d'organes solides : faisabilité des traitements oncologiques et facteurs pronostics. Médecine humaine et pathologie. 2016. Dumas 01618249.

3- KDIGO Clinical practice guidelines for the care of kidney receiptant transplantation. Am J Transplant 2009; 9 (Suppl 3): S6–S9

5. Gestion des thérapies ciblées chez les transplantés de rein :

- La manipulation des thérapies ciblées chez les patients ayant eu une transplantation rénale est peu étudiée parce que cette population est généralement exclue des essais cliniques.
- Une concertation entre oncologue et néphrologue doit avoir lieu pour étudier la balance bénéfice risque (Tableau XXI)

Tableau XXI : Interaction des immunosuppresseurs avec les thérapies ciblées

Immunosuppresseurs	Posologie usuelle	Mécanisme d'action	Mécanisme de l'interaction : effets indésirables	Traitements anti tumoraux impliqués Précautions d'emploi
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs de la calcineurine 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ciclosporine 5-8 mg/kg/j 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibiteur du CYP450 3A4 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP4503A4 : augmentation de la toxicité 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibiteurs de mTOR ○ Palbociclib/TDM1/ ○ Lapatinib/Erlotinib/ ○ Gefitinib/Brigatinib/Crizotinib /Pazopanib/Sunitinib/ Axitinib/Dabrafenib/ Vemurafenib/Encorafenib/ Cobimetinib/Imatinib ○ Eviter les associations ○ Si impossible, surveillance stricte de la toxicité ○ Réduire la dose des agents anticancéreux au besoin (si toxicité)
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibe la P glycoprotéine 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diminution de la clairance : augmentation du risque de toxicité médicamenteuse 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Olaparib/Lapatinib/Erlotinib/ Crizotinib/Pazopanib/ Vemurafenib ○ Eviter les associations ○ Si impossible, surveillance stricte de la toxicité ○ Réduire la dose des agents anticancéreux au besoin (si toxicité)
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibe la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ augmentation des concentrations plasmatiques des anti cancéreux 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Talazoparib / pazopanib ○ L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la BCRP doit être évitée. ○ Si elle ne peut être évitée, le patient doit être surveillé afin de déceler tout effet indésirable accru potentiel.
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation de l'absorption par la ciclosporine. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation des concentrations plasmatiques 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Afatinib ○ Il est recommandé d'administrer la Ciclosporine le plus à distance possible de l'Afatinib, en respectant de préférence un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise d'Afatinib.

	○ Tacrolimus: 0,1-0,3mg/kg/j en deux prises	○ Inhibiteur du CYP450 3A4	○ Diminution du métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP4503A4 : augmentation de la toxicité	○ Inhibiteurs de mTOR ○ Eviter les associations ○ Si impossible, surveillance stricte de la toxicité ○ Réduire la dose des agents anticancéreux au besoin (si toxicité)
● Inhibiteur de la synthèse des nucléotides	○ Azathioprine 1-4 mg/kg/j		○ Intercations non étudiées	
	MMF :2 g/j		○ Interactions non étudiées	

- Ribociclib/Palbociclib/Olaparib/Rucaparib/Niraparib/Lorlatinib/Crizotinib, inhibiteurs du CYP3A4, peuvent interagir avec les immunosuppresseurs qui sont des substrats sensibles du CYP3A à marge thérapeutique étroite (comme la Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus), ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations sériques du médicament utilisé de façon concomitante.
- Une surveillance clinique appropriée est alors recommandée pour les malades recevant des substrats du CYP3A avec une marge thérapeutique étroite de façon concomitante.
- Une réduction de la dose des immunosuppresseurs peut être discutée

Références :

1-Wong, G., Au, E., Badve, S. V, et al. Breast Cancer and Transplantation. Am J Transplant 2017 ; 17(9): 2243–2253.

Liens utiles:

www.ema.europa.eu

<https://www.eviq.org.au/medical-oncology>

6-Gestion de l'immunothérapie chez les greffés du rein :

- La manipulation de l'immunothérapie anti checkpoint (ICI) chez les patients ayant eu une greffe rénale est peu étudiée parce que cette population est généralement exclue des essais cliniques.
- L'immunothérapie peut être responsable d'un rejet d'allogreffe (dans 40% des cas) et de décès suite au rejet.
- Une concertation entre oncologue et néphrologue doit avoir lieu pour étudier la balance bénéfique risque (Tableau XXII)

Tableau XXII : Association immunothérapie et immunosuppresseurs chez les transplantés rénaux

Inhibiteurs anti checkpoint	CAT
<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab/Nivolumab/ Atézolizumab/Ipilimumab/ Avelumab 	<ul style="list-style-type: none"> ○ L'utilisation d'immunosuppresseurs systémiques doit être évitée avant le début du traitement par Pembrolizumab/Nivolumab/Atézolizumab/Ipilimumab/Avelumab du fait de leur possible interférence avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité. ○ Néanmoins, les immunosuppresseurs peuvent être utilisés après leur instauration pour traiter des effets indésirables d'origine immunologique

Références :

1-Murakami N, et al. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. *Kidney Int* 2021, 100(1): 196-205

Liens utiles:

<https://www.eviq.org.au/medical-oncology>

www.ema.europa.eu

