

# Adaptations posologiques lors d'une insuffisance rénale

Dr Merckx Guillaume  
Assistant en néphrologie  
CHR Citadelle

# Plan

- ▶ Adaptation des anti-diabétiques
- ▶ Adaptation des chimiothérapies et immunothérapies
- ▶ En dialyse
- ▶ Conclusion

# Anti-diabétiques

# Généralités

- ▶ Importance du régime alimentaire: pauvre en sels et sucres.
- ▶ Importance de l'activité sportive.
- ▶ Viser HbA1c entre 6,5% et 8%.
- ▶ Diabète et IRC sont liés.

# Généralités

## ► IRC

- Accumulation des métaboliques actifs.
- Diminution de la néoglucogenèse rénale.
- Diminution Cl insuline (<20 ml/min).
- Majoration de l'insulino résistance (anémie, acidose, inflammation, toxines urémiques).

# Metformine (Metformax)

- ▶ Diminution de la production hépatique de glucose.
- ▶ Contre-indiquée si GFR < 30 ml/min.
- ▶ Clairance rénale > 90%.
- ▶ Risque d'acidose lactique (3/100 000 patients par an mais mortalité de 30 - 40%).
- ▶ Facteurs favorisants : IC, IH, alcool, hypoxémie, produit de contraste, choc.
- ▶ Si déshydratation (Fièvre, diarrhées,...) : arrêt transitoire.

# Sulfamidés

- ▶ Stimulation de la sécrétion pancréatique d'insuline.
- ▶ T1/2 vie long.
- ▶ Clairance principalement rénale.
- ▶ Risque d'hypoglycémies : à éviter si GFR en dessous de 40 ml/min.
- ▶ Préférer la Gliquidone (Glurenorm) : métabolisation hépatique + T1/2 courte.

# Glinides

- ▶ Stimulation sécrétion pancréatique d'insuline.
- ▶ T1/2 vie + courte.
- ▶ Clairance hépatique : 80-90%.
- ▶ Répaglinide (Novonorm) utilisable quelque soit la GFR.



# Glitazone

- ▶ Favorise l'utilisation périphérique du glucose et inhibe sa production hépatique.
- ▶ Métabolisation principalement hépatique.
- ▶ Rétention hydrosodée → Contre-indiquée si insuffisance cardiaque sévère ou IRC < 30 ml/min.

# Gliptines

- ▶ Inhibiteurs DPP-4. Privilégier le Trajenta au Januvia ou Galvus.

IRC	Légère	Modérée	Sévère	Terminale
Stades	1-2	3	4	5
CICr ml/min	≥ 50	≥ 30 - < 50	< 30	Dialyse (*)
Sitagliptine	100 mg/jour	50 mg/jour	25 mg/jour	25 mg/jour
Vildagliptine	2 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour	1 x 50 mg/jour
Saxagliptine	5 mg/jour	2,5 mg/jour	2,5 mg/jour	Non indiquée
Linagliptine	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour	5 mg/jour

CICr: clairance de créatinine.  
(\*) A utiliser avec précaution compte tenu du nombre limité de données disponibles dans ce sous-groupe spécifique.

# Analogues GLP-1

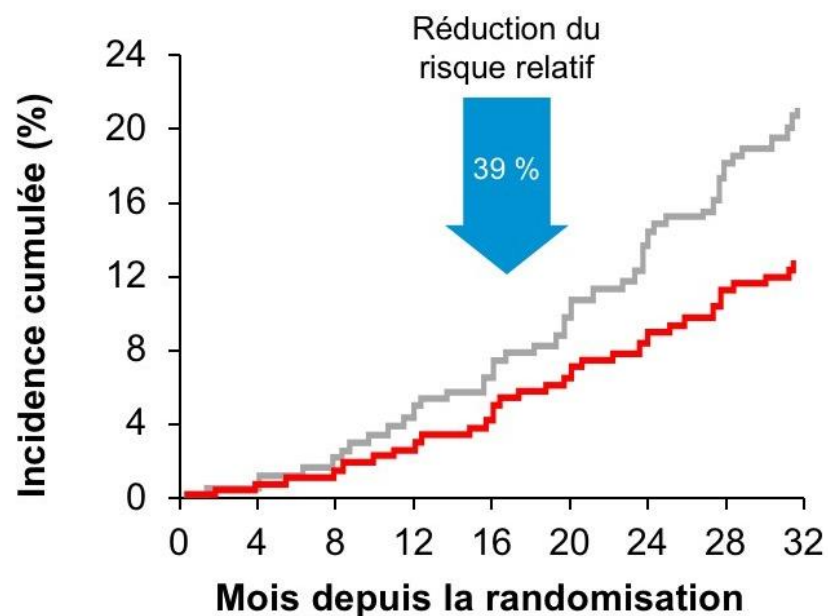
- ▶ Stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon.
- ▶ Diminution vidange gastrique → N+,V+ → risque IRA.
- ▶ Risque exceptionnel de pancréatite.
- ▶ Bénéfice CV.
- ▶ Peu de données en dessous de 30 de GFR mais Liraglutide(Victoza), Dulaglutide (Trulicity) et Sémaglutide (Ozempic) : faible Cl rénale.

# Gliflozines

- ▶ Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.
- ▶ Perte d'efficacité // réduction de la GFR (surtout en dessous de 45 ml/min).
- ▶ Diminution PA.
- ▶ Bénéfices CV et rénaux.
- ▶ Effets secondaires : mycose, infection urinaire, acidocétose euglycémique.

## Critère principal et mortalité toutes causes

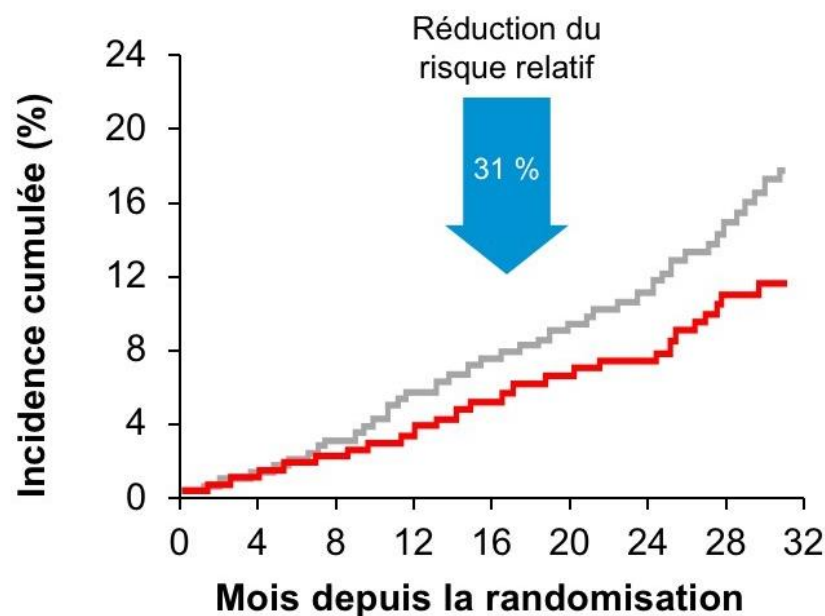
**Critère principal : déclin  $\geq 50\%$  du DFGe ou apparition d'une maladie rénale terminale, décès de cause rénale ou cardiovasculaire**



Patients (n)	0	4	8	12	16	20	24	28	32
— (Dapagliflozine)	2 152	2 001	1 955	1 898	1 841	1 701	1 268	831	309
— (Placebo)	2 152	1 993	1 936	1 858	1 791	1 664	1 232	774	270

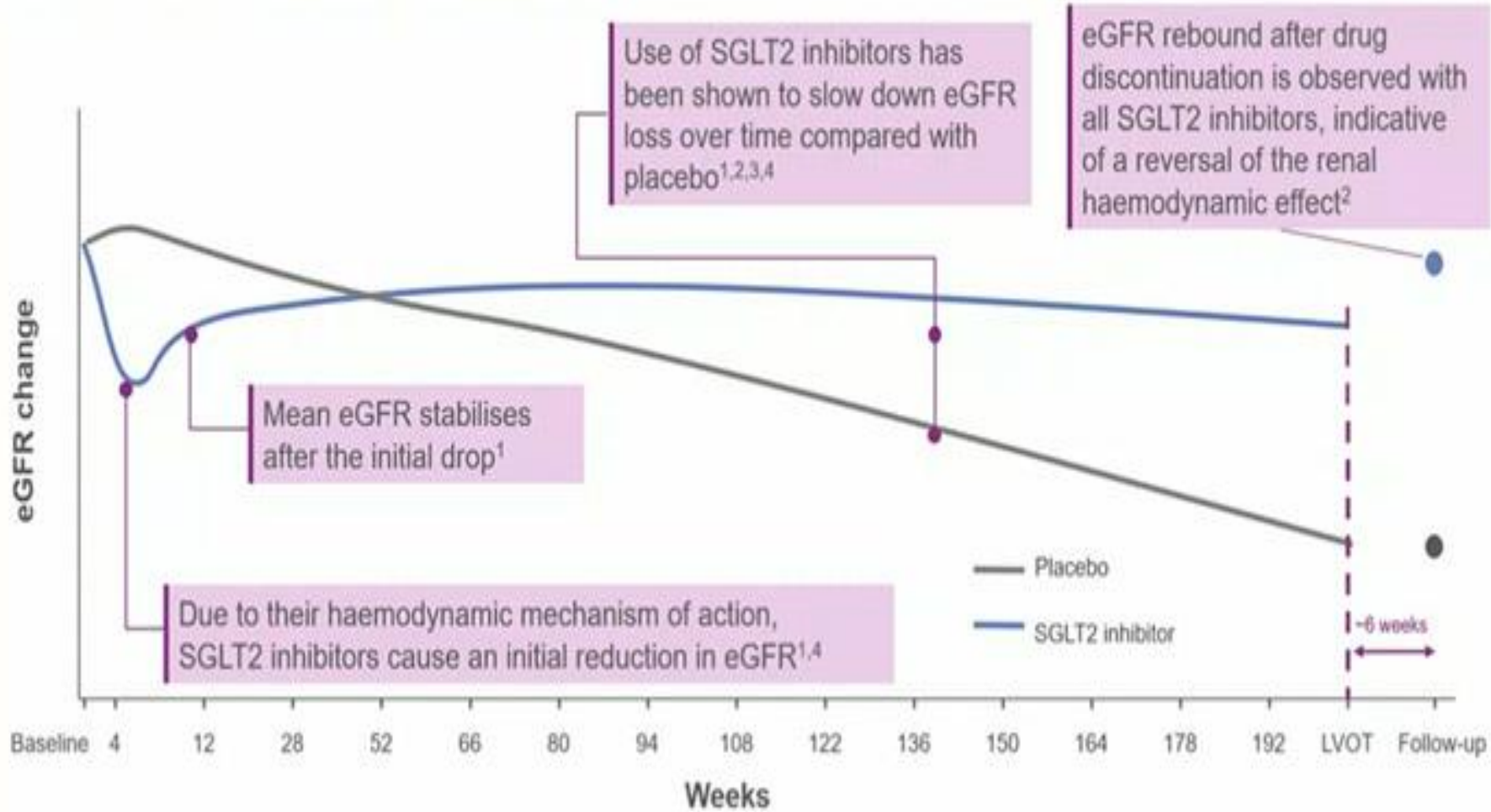
— Placebo

**Critère secondaire : mortalité toutes causes**



Patients (n)	0	4	8	12	16	20	24	28	32
— (Dapagliflozine)	2 152	2 039	2 029	2 017	1 998	1 925	1 531	1 028	396
— (Placebo)	2 152	2 035	2 018	1 993	1 972	1 902	1 502	1 009	379

— Dapagliflozine



# Insuline

- ▶ Diminution nette de la Cl sous 20 ml/min de GFR.
- ▶ Majoration de l'insulinorésistance surtout si obèse.
- ▶ Réduire les doses de 25% en dessous de 45 ml/min de GFR, de 50% en dessous de 10 ml/min (// perte de poids).

GFR	89 → 60	60 → 30	30 → 15	<15/dialyse
Biguanides				
Metformine	3000 mg/J	1000 à 2000 mg/J	500 mg/J ??	CI
Sulfamidés				
Gliquidone (Glurenorm)	60 mg 3x/J	60 mg 3x/J	60 mg 3x/J	60 mg 3x/J
Glinides				
Répaglinide (Novonorm)	4 mg 4x/J	4 mg 3x/J	4 mg 3x/J	4 mg 3x/J
Inhibiteurs DPP4				
Linagliptine (Trajenta)	5 mg/J 1x/J	5 mg/J 1x/J	5 mg/J 1x/J	5 mg/J 1x/J
Analogues GLP-1				
Liraglutide (Victoza)	1,8 mg/J 1x/J	1,8 mg/J 1x/J	1,8 mg/J 1x/J	1,8 mg/J 1x/J ??
Gliflozines				
Dapagliflozine (Forxiga)	10 mg/J 1x/J	10 mg/J 1x/J	10 mg/J 1x/J	CI



ENDOCRINOLOGIE	Médicaments du diabète			Antidiabétiques oraux	Sulfonylurées
<b>Chlorpropamide</b>	<b>Mode</b>	Oral	<b>Monitoring sanguin</b>	Glycémie	
ENDOCRINOLOGIE	Médicaments du diabète			Antidiabétiques oraux	Sulfonylurées
<b>Glibenclamide / Glyburide</b>	<b>Mode</b>	Oral	<b>Monitoring sanguin</b>	Glycémie	
ENDOCRINOLOGIE	Médicaments du diabète			Antidiabétiques oraux	Sulfonylurées
<b>Gliclazide</b>	<b>Mode</b>	Oral	<b>Monitoring sanguin</b>	Glycémie	
ENDOCRINOLOGIE	Médicaments du diabète			Antidiabétiques oraux	Sulfonylurées
<b>Glimepiride</b>	<b>Mode</b>	Oral	<b>Monitoring sanguin</b>	Glycémie	
ENDOCRINOLOGIE	Médicaments du diabète			Antidiabétiques oraux	Sulfonylurées
<b>Glipizide</b>	<b>Mode</b>	Oral	<b>Monitoring sanguin</b>	Glycémie	
ENDOCRINOLOGIE	Médicaments du diabète			Antidiabétiques oraux	Sulfonylurées
<b>Gliquidone</b>	<b>Mode</b>	Oral	<b>Monitoring sanguin</b>	Glycémie	
ENDOCRINOLOGIE	Médicaments du diabète			Antidiabétiques oraux	Sulfonylurées
<b>Tolbutamide</b>	<b>Mode</b>	Oral	<b>Monitoring sanguin</b>	Glycémie	

# Conclusions

- ▶ Importance d'une bonne évaluation de la fonction rénale avant et au long du suivi.
- ▶ En cas de GFR < 30 ml/min : Trajenta, Victoza, Novonorm, Glurenorm, Insuline.
- ▶ Gliflozine jusqu'à 25 ml/min.

# Chimiothérapies

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of teal and blue, primarily concentrated on the right side of the slide. The shapes are semi-transparent, creating a layered effect. A thin, light-colored line also runs diagonally across the right side of the page.

# Généralités

- ▶ Risque de cancer plus élevé (stress oxydatif, perte d'immunité,...).
- ▶ Prévalence d'une GFR < 90 ml/min : varie de 50 à 72%, < 60 ml/min pour 20%.
- ▶ L'IRC est un facteur indépendant de mortalité (RR : 1,12 à 1,75) : risque CV, mauvais maniement des chimiothérapies.
- ▶ Formule historiquement la plus utilisée : Cockcroft & Gault.
- ▶ Balance bénéfiques - risques.

# Généralités

- ▶ Risque d'IRA : 28% des patients, avec une mortalité de 42% si sévère.
- ▶ Facteurs favorisants :
  - IRC pré existante.
  - Comorbidités.
  - Hydratation.
  - Néphrotoxique.
  - Myélome ou cancer du rein.
  - Cisplatine, méthotrexate, ifosfamide,...

# Importance de la fonction rénale

- ▶ Pour la dose (risque de surdosage ou d'échappement thérapeutique).
- ▶ Pour le choix de la chimiothérapie.
- ▶ Possibilité de participer à une étude pour de nouvelles cures.

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

**SUR-DOSAGE**

Toxicité (extra-rénale/rénale)



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

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

**SOUS-DOSAGE**

Perte d'efficacité

# Carboplatine (Carbosin)

- ▶ Index thérapeutique étroit : par ex une réduction de 10% induit un doublement du risque de récurrence à 5 ans.
- ▶ Dose basé sur la formule de Calvert :

$$\text{Dose} = \text{target AUC} \times [\text{GFR} + 25]$$



**DOSE de CHARGE****- Information exclusivement destinée au traitement des adultes -**

Mode		Monitoring thérapeutique sanguin
------	--	----------------------------------

IV	300 - 400 mg/m <sup>2</sup>	Hémogramme
----	-----------------------------	------------

**DOSE D'ENTRETIEN NORMALE**

(PAS D'INSUFFISANCE HEPATORENALE)	300 - 400 mg/m <sup>2</sup> , ttes 4 semaines
-----------------------------------	---

**DOSE D'ENTRETIEN - INSUFFISANCE RENALE**

Stade 1 - DFG ≥ 90 ml/min	300 - 400 mg/m <sup>2</sup> , ttes 4 semaines
---------------------------	---

Stade 2 - DFG = 60-89 ml/min	425 - 805 (Formule de Calvert) mg, ttes 4 semaines
------------------------------	--

Stade 3 - DFG = 30-59 ml/min	275 - 595 (Formule de Calvert) mg, ttes 4 semaines
------------------------------	--

Stade 4 - DFG = 15-29 ml/min	200 - 385 (Formule de Calvert) mg, ttes 4 semaines
------------------------------	--

Stade 5 - DFG < 15 ml/min	125 - 280 (Formule de Calvert) mg, ttes 4 semaines
---------------------------	--

**DOSE D'ENTRETIEN - INSUFFISANCE HEPATIQUE**

Score de Child Pugh B/C	(!!!) 300 - 400 mg/m <sup>2</sup> , ttes 4 semaines
-------------------------	---

Syndrome hépato-rénal	C.I.
-----------------------	------

**ADAPTATION AUX TECHNIQUES DE DIALYSE**

Hémodialyse	125 - 280 (Formule de Calvert) mg, ttes 4 semaines
-------------	--

Hémodiafiltration	125 - 280 (Formule de Calvert) mg, ttes 4 semaines
-------------------	--

Supplément en hémodialyse	Dialyse 12 - 18h après la dose
---------------------------	--------------------------------

Dialyse péritonéale	125 - 280 (Formule de Calvert) mg, ttes 4 semaines
---------------------	--

Techniques d'hémodialyse continue (CRRT)	200 mg/m <sup>2</sup> , ttes 4 semaines
--	---

(!!!) = Recommandation basée exclusivement sur des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et/ou sur l'expérience des auteurs !

**DESINTOXICATION PAR TECHNIQUES D'EPURATION EXTRACORPORELLE**

Hémodialyse	++
-------------	----

CRRT	++
------	----

Hémoperfusion (charbon de bois)	?
---------------------------------	---

Plasmaphérèse	(!!!) -
---------------	---------

+++ = Très Bon, ++ = Moyen, + = Faible, - = Inefficace, ? = Indéterminé



# Cisplatine

- ▶ Néphrotoxique : 50% développent une toxicité rénale à hautes doses.
- ▶ Élimination à 90% par le rein.
- ▶ Pas de guidelines claires mais à éviter si GFR < 60 ml/min.
- ▶ Atteinte des tubules proximaux avec fuite urinaire de Mg → substitution (300 mg/J).
- ▶ Prévention IRA : hydratation IV.

# Ifosfamide (Holoxan)

- ▶ Cystite hémorragique.
- ▶ SIADH.
- ▶ Dysfonction tubulaire proximale // Fanconi.
- ▶ Dose à réduire en fonction de la GFR.

# Methotrexate (Emthexate)

- ▶ Hautes doses, risque de précipitation intratubulaire.
- ▶ Importance de l'euvolémie.
- ▶ Alcalinisation des urines.
- ▶ Contre-indiqué si  $< 30$  ml/min de GFR.

	Mécanisme impliqué	Mesures générales	Surveillance spécifique	Prévention ou traitement spécifique
<b>Cisplatine</b>	Insuffisance rénale fonctionnelle (diurèse conservée) Toxicité tubulaire proximale	Avant la chimiothérapie: - Evaluation de la fonction rénale - Vérification de l'état d'hydratation	Kaliémie Magnésémie Natrémie	Hydratation Substitution magnésium PO
<b>Méthotrexate</b>	Obstruction par précipitation intratubulaire (métabolite)			Hydratation Alcalinisation des urines
<b>Gemcitabine (Gemzar)</b>	Microangiopathie thrombotique (toxicité endothéliale directe)	Pendant la chimiothérapie: - Hydratation - Antiémétiques - Contrôle de la créatinine + électrolytes	Bilan d'hémolyse (schizocytes, haptoglobine, hémoglobine)	Echanges plasmatiques empiriques ou plasmas frais congelés
<b>Ifosfamide (Holoxan)</b>	Cystite hémorragique, SIADH Toxicité tubulaire proximale	- Eviter les médicaments néphrotoxiques - Surveillance de la diurèse	Phosphorémie, uricémie, kaliémie, glycosurie, protéinurie tubulaire  Surveillance à long terme de la créatininémie (IRC retardée)	Hydratation Antidote urinaire (Mesna)
<b>Bévacizumab (Avastin)</b>	Protéinurie en relation avec l'effet du VEGF sur le glomérule  Inhibition du relargage de NO induisant une hypertension artérielle	Après la chimiothérapie: - Si traitement ambulatoire, prescrire un contrôle biologique à distance (5-8 j après)  Avant la cure suivante: - Vérifier la fonction rénale	Pression artérielle Albuminurie	Hydratation Anti-HTA (bloqueurs des canaux calciques > IEC)
<b>Cetuximab (Erbix)</b>	Toxicité tubulaire distale	- Noter l'augmentation de créatinine induite par la cure antérieure pour adapter la dose suivante	Magnésémie	Substitution magnésium PO
<b>Anti-PD1 (Opdivo)</b>	Toxicité tubulo-interstitielle		GFR	Hydratation, Corticothérapie

# Immunothérapies

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of teal and blue, primarily concentrated on the right side of the frame. The shapes are semi-transparent, creating a layered effect. A thin, light-colored line runs diagonally across the lower right portion of the image.

# Généralités

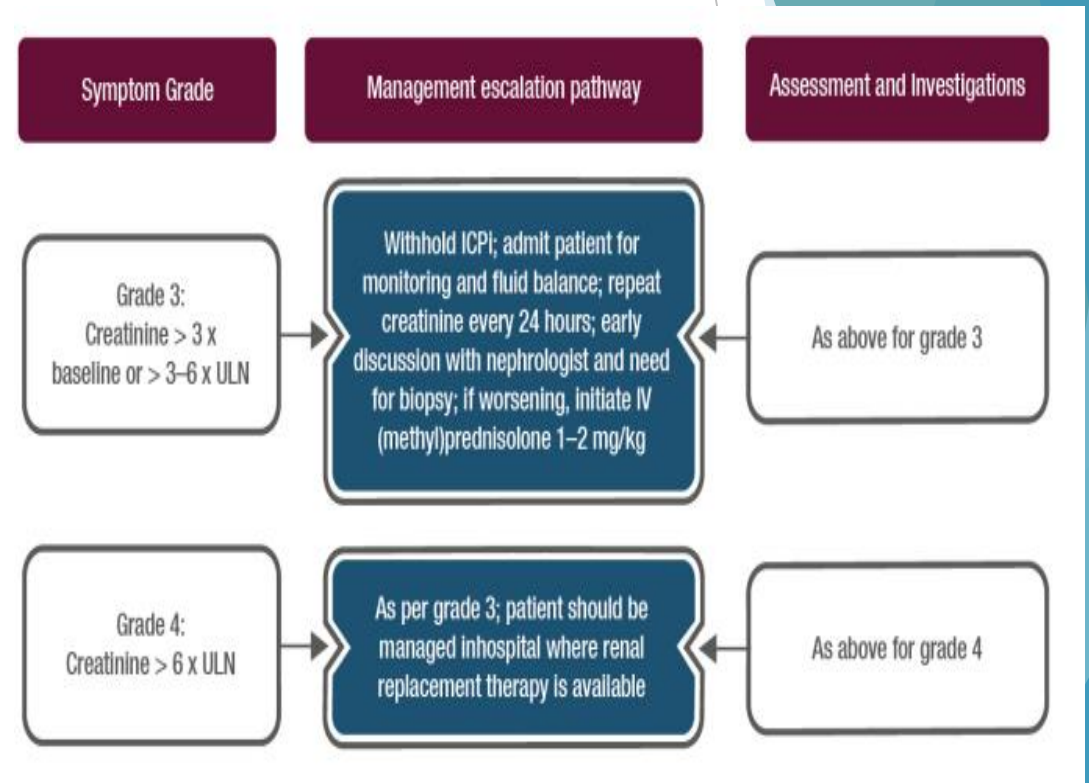
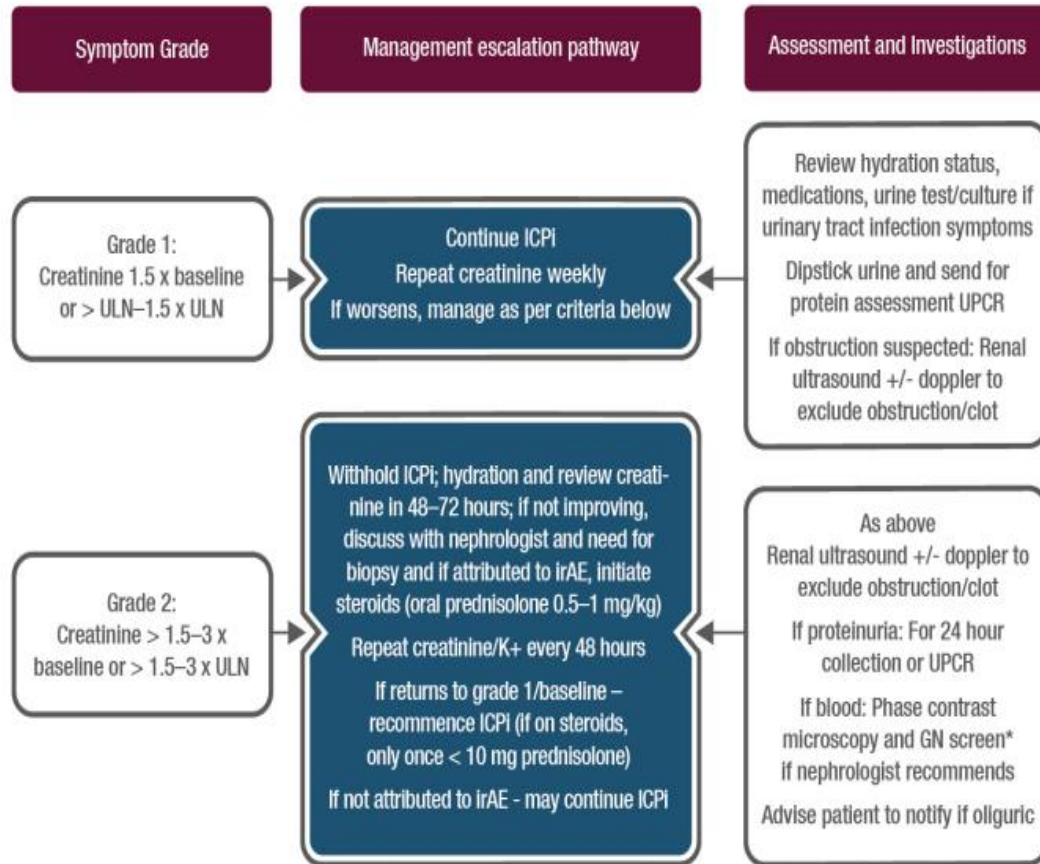
- ▶ Inhibiteurs de checkpoints immunitaires :
  - Anti CTLA-4 : Ipilimumab.
  - Anti PD-1 : Pembrolizumab, Nivolumab.
- ▶ Atteinte rénale : 29%.
- ▶ Atteinte rénale sévère grade III ou IV : 0,6%, jusque 4,9% si associés.

# Généralités

- ▶ Cause de l'atteinte rénale ? Perte de tolérance pour les Ag endogènes.
- ▶ Facteurs favorisants : prise d'AINS ou d'IPP ou autres néphrotoxiques, hypovolémie.
- ▶ Bonne réponse aux corticoïdes (70-80 % de récupération partielle ou totale).  
Dose ? 1 mg/Kg, schéma dégressif sur 3 mois.
- ▶ Reprise de l'immunothérapie ?



# Généralités



# Anti CTLA-4

- ▶ Atteinte rénale dans les 2-3 mois (jusqu'à 26 semaines).
- ▶ Le plus souvent : néphrite interstitielle aigue (1-2%).
- ▶ Quelques cas de syndrome néphrotique sur Minimal change.
- ▶ Hyponatrémie sur panhypopituitarisme (insuffisance surrénalienne secondaire).

# Anti PD-1

- ▶ Atteinte rénale dans les 3 à 10 mois.
- ▶ Jusque 6% de néphrite interstitielle aigue.
- ▶ Risque de rejet de greffon.

# Conclusion

- ▶ Importance de l'évaluation de la fonction rénale avant le début de la chimiothérapie et avant chaque cure.
- ▶ Mesures de prévention (hydratation, éviction des néphrotoxiques).
- ▶ Exclure d'autres causes.

# En dialyse

- ▶ Peu d'études.
- ▶ Ajuster la dose.
- ▶ Prendre en compte la Cl en dialyse.

GFR	89 → 60	60 → 30	30 → 15	<15/dialyse
Biguanides				
<b>Metformine</b>	3000 mg/J	1000 à 2000 mg/J	500 mg/J ??	CI
Sulfamidés				
<b>Gliquidone (Glurenorm)</b>	60 mg 3x/J	60 mg 3x/J	60 mg 3x/J	60 mg 3x/J
Glinides				
<b>Répaglinide (Novonorm)</b>	4 mg 4x/J	4 mg 3x/J	4 mg 3x/J	4 mg 3x/J
Inhibiteurs DPP4				
<b>Linagliptine (Trajenta)</b>	5 mg/J 1x/J	5 mg/J 1x/J	5 mg/J 1x/J	5 mg/J 1x/J
Analogues GLP-1				
<b>Liraglutide (Victoza)</b>	1,8 mg/J 1x/J	1,8 mg/J 1x/J	1,8 mg/J 1x/J	1,8 mg/J 1x/J ??
Gliflozines				
<b>Dapagliflozine (Forxiga)</b>	10 mg/J 1x/J	10 mg/J 1x/J	10 mg/J 1x/J	CI

**Table 3.** Dosage adjustment recommendations for cytotoxic drugs in HD

Drug	Primary elimination pathway	Metabolites	Dosage adjustment, yes/no	Timing of administration	Recommended dose in HD	Grading of the recommendation
5-FU	Respiratory	Active	No	After HD	Standard dose	C
Capecitabine	Urinary	Active	Yes	After HD <sup>a</sup>	No data <sup>a</sup>	–
Carboplatin	Urinary	No data	Yes	After HD	Dose = $AUC \times (25 + 0)$ [21]	B
Cisplatin	Urinary	Inactive <sup>b</sup>	Yes	After HD	Reduction of 50%–75%	B
Cyclophosphamide	Urinary	Active and inactive	Yes	After HD	Reduction of 25%	B
Docetaxel	Faeces	Inactive	Yes	After or before HD	65 mg/m <sup>2</sup>	C
Doxorubicin	Faeces	Active and inactive	No	After HD	Standard dose	C
Epirubicin	Faeces	Active	No	After HD	Standard dose	C
Etoposide	Faeces	Active	Yes	After or before HD	Reduction of 50%	B
Gemcitabine	Urinary	Inactive	No	6–12 h before HD	Standard dose	B
Irinotecan	Faeces	Active and inactive	Yes	After HD	No data	–
Methotrexate	Urinary	Active and inactive	Yes	After HD <sup>a</sup>	Reduction of 75% <sup>a</sup>	C
Oxaliplatin	Urinary	Active and inactive	Yes	After HD <sup>a</sup>	Reduction of ~30% <sup>a</sup>	C
Paclitaxel	Faeces	Inactive	No	After or before HD	Standard dose	B
Vinorelbine	Faeces	Active	Yes	After HD	i.v.: Reduction of 20%–33%	C

<sup>a</sup>Should be avoided in HD patients.

<sup>b</sup>Irreversibly bound to albumin.

5-FU, 5-fluorouracil; HD, hemodialysis.

**Table 4.** Anticancer protocols (eight examples of frequent protocols) in HD patients

Protocol	Composition	Dosage adjustment, yes/no	Recommended doses in HD
Saltz regimen	Irinotecan (CPT-11), leucovorin, 5-FU	Yes	CPT-11: 50 mg/m <sup>2</sup> weekly; leucovorin: 10 mg/m <sup>2</sup> ; 5-FU: 400 mg/m <sup>2</sup> (after HD)
FOLFOX4	Oxaliplatin, 5-FU	Yes	Oxaliplatin: 32 mg/m <sup>2</sup> ; 5-FU: i.v. bolus 240 mg/m <sup>2</sup> , then i.v. infusion 400 mg/m <sup>2</sup>
FOLFIRI	Irinotecan, 5-FU	Yes	Irinotecan: 120–180 mg/m <sup>2</sup> resulted in two patient deaths from febrile neutropenia
FEC100	Cyclophosphamide, epirubicin, 5-FU	Yes	Cyclophosphamide: 375 mg/m <sup>2</sup> ; epirubicin: 100 mg/m <sup>2</sup> ; 5-FU: 500 mg/m <sup>2</sup>
Carboplatin + docetaxel	Carboplatin, docetaxel	Yes	Carboplatin: Calvert, dose (mg) = $AUC \times (0 + 25)$ ; docetaxel: 65 mg/m <sup>2</sup>
Cisplatin + gemcitabine	Cisplatin, gemcitabine	Yes	Cisplatin: 25 mg/m <sup>2</sup> ; gemcitabine: 1000–1250 mg/m <sup>2</sup>
Cisplatin + docetaxel	Cisplatin, docetaxel	Yes	Cisplatin: 25 mg/m <sup>2</sup> ; docetaxel: 65 mg/m <sup>2</sup>
Cisplatin + paclitaxel	Cisplatin, paclitaxel	Yes	Cisplatin: 25 mg/m <sup>2</sup> ; paclitaxel: 135 mg/m <sup>2</sup> over 24 h or 175 mg/m <sup>2</sup> over 3 h

5-FU, 5-fluorouracil; HD, hemodialysis; FEC, fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide.

# Take Home Message

- ▶ Mesure la plus précise de la fonction rénale.
- ▶ Prévention.
- ▶ Multidisciplinarité.







Merci pour votre attention !