

ÉVALUATION DE LA NÉPHROTOXICITÉ RELIÉE AU CISPLATINE

À l'Hôpital régional de Rimouski

*Par Sonia Couturier, candidate à la maîtrise en
pharmacothérapie avancée*

CISSS du Bas-Saint-Laurent – Hôpital régional de Rimouski

Superviseuses hospitalières : Élisabeth Labrecque et Nancy Martin
Superviseur universitaire : Sébastien Fortin

Conflits d'intérêts

2

- *Aucun conflit d'intérêt à déclarer pour cette présentation*

Introduction

3

- Néphrotoxicité reliée au cisplatine
 - ▣ Limite la dose
 - ▣ Parfois irréversible
 - ▣ Incidence d'environ 30%

- Prévention
 - ▣ Pierre angulaire : hydratation intraveineuse
 - ▣ Suspendre la prise des IECA, ARA et/ou AINS durant quelques jours, lors d'un cycle de cisplatine?

Problématique

4

- Hôpital régional de Rimouski
 - Aucune recommandation aux patients de suspendre la prise de leur IECA, ARA et/ou AINS
 - Janvier 2016 : ↓ de l'hydratation IV au sein des protocoles
 - De façon générale : un total de 1.5 litre IV en 3 heures plutôt qu'un total de 2 litres IV en 4 heures
 - Formulaire d'hydratation à domicile n'est plus remis

Objectifs

5

- Évaluer l'impact de différents déterminants de la néphrotoxicité liée au cisplatine :
 - Protocole d'hydratation
 - Âge
 - Type de cancer
 - Tabagisme
 - Hypomagnésémie
 - Hypoalbuminémie
 - Médication néphrotoxique
 - Certaines comorbidités
 - Dose mg/m²
 - Alcoolisme
 - Hypokaliémie
 - Insuffisance rénale

Objectifs

6

- Comparer l'incidence de la néphrotoxicité entre des groupes
 1. Avec ou sans IECA, ARA, et/ou AINS
 2. Selon l'utilisation d'un protocole court ou long d'hydratation

Population

7

Tous les patients qui ont reçu du cisplatine au service d'hémato-oncologie de l'Hôpital régional de Rimouski entre le 1^{er} avril 2015 et le 1^{er} octobre 2016

Critère d'exclusion

Patients ayant reçu tous leurs cycles de cisplatine en cours d'hospitalisation

Méthodologie

8

- Étude de cohorte non expérimentale
- Collecte de données rétrospective
- Version modifiée de l'échelle CTCAE 4,03 du NCI
 - ▣ Grades d'élévation de la créatinine
 - ▣ Pour le cycle 1 et tous les cycles
- Analyses statistiques
 - ▣ Test T de Student
 - ▣ Test du Khi-deux
 - ▣ Analyses multivariées

Résultats- Caractéristiques des patients

Tableau I. *Caractéristiques de la population à l'étude*

Caractéristiques	N = 120
Homme, n (%)	79 (66)
Âge, M (ÉT)	65 (9)
Type de cancer, n (%)	
→ CPNPC	40 (33)
→ ORL	39 (32)
CPPC	10 (8)
Cholangiome	6 (5)
Autre(s)	25 (21)
DFG de base (ml/min/1,73m ²), M (ÉT)	86 (18)

Résultats- Répartition des grades de néphrotoxicité

Figure 1. Répartition des grades d'élévation de la créatinine : tous les cycles (n=120)

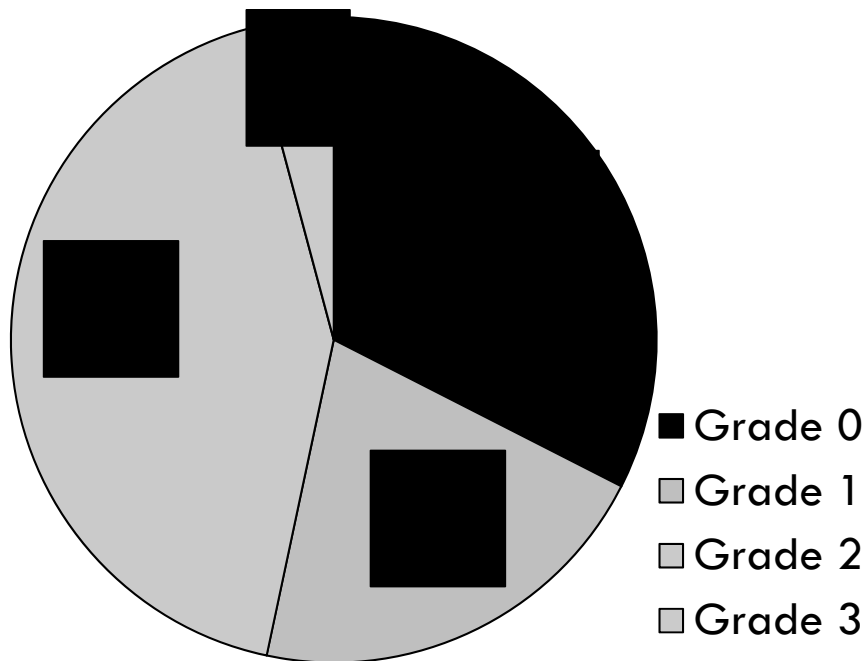
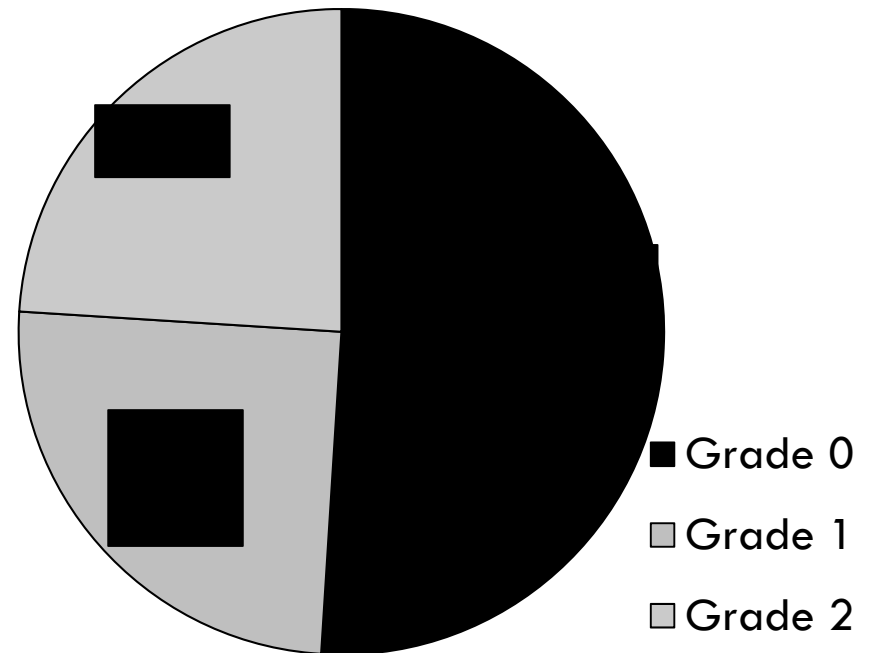
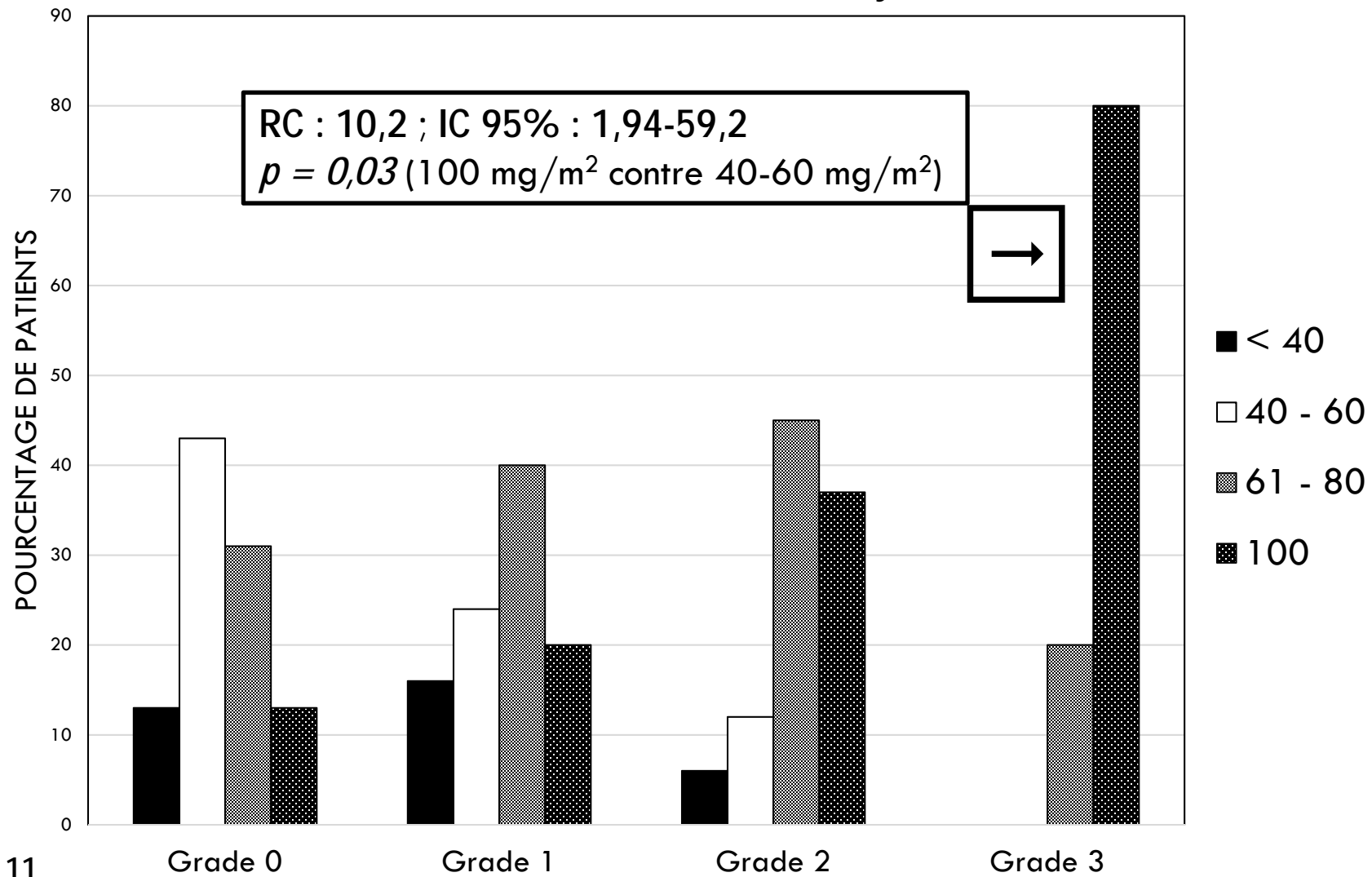


Figure 2. Répartition des grades d'élévation de la créatinine : au cycle 1 (n=100)



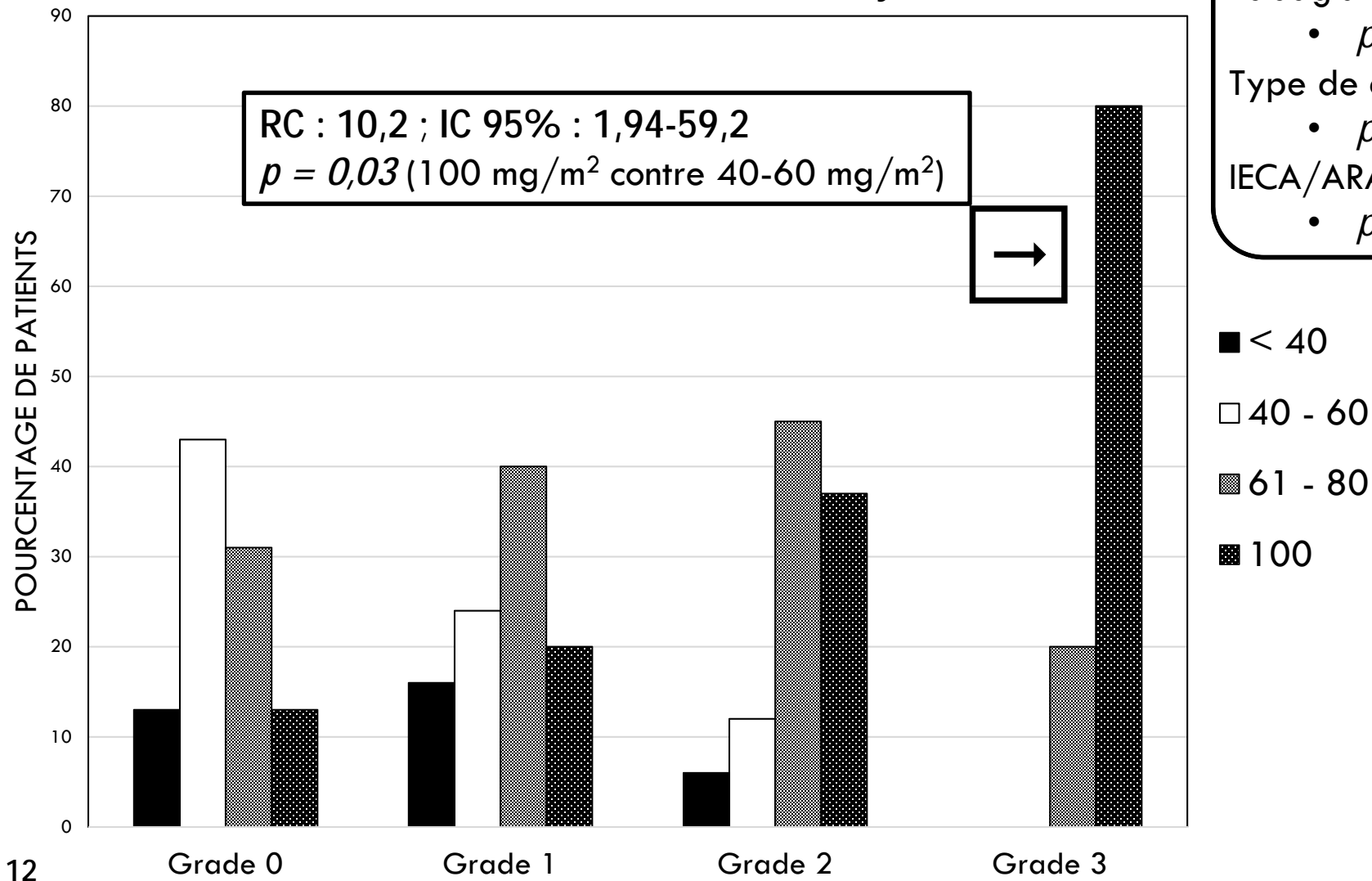
Déterminants de la néphrotoxicité (*tous les cycles*)

Figure 3. La répartition des doses (mg/m^2) en fonction des grades d'élévation de la créatinine (*tous les cycles*)



Déterminants de la néphrotoxicité (*tous les cycles*)

Figure 3. La répartition des doses (mg/m^2) en fonction des grades d'élévation de la créatinine (*tous les cycles*)



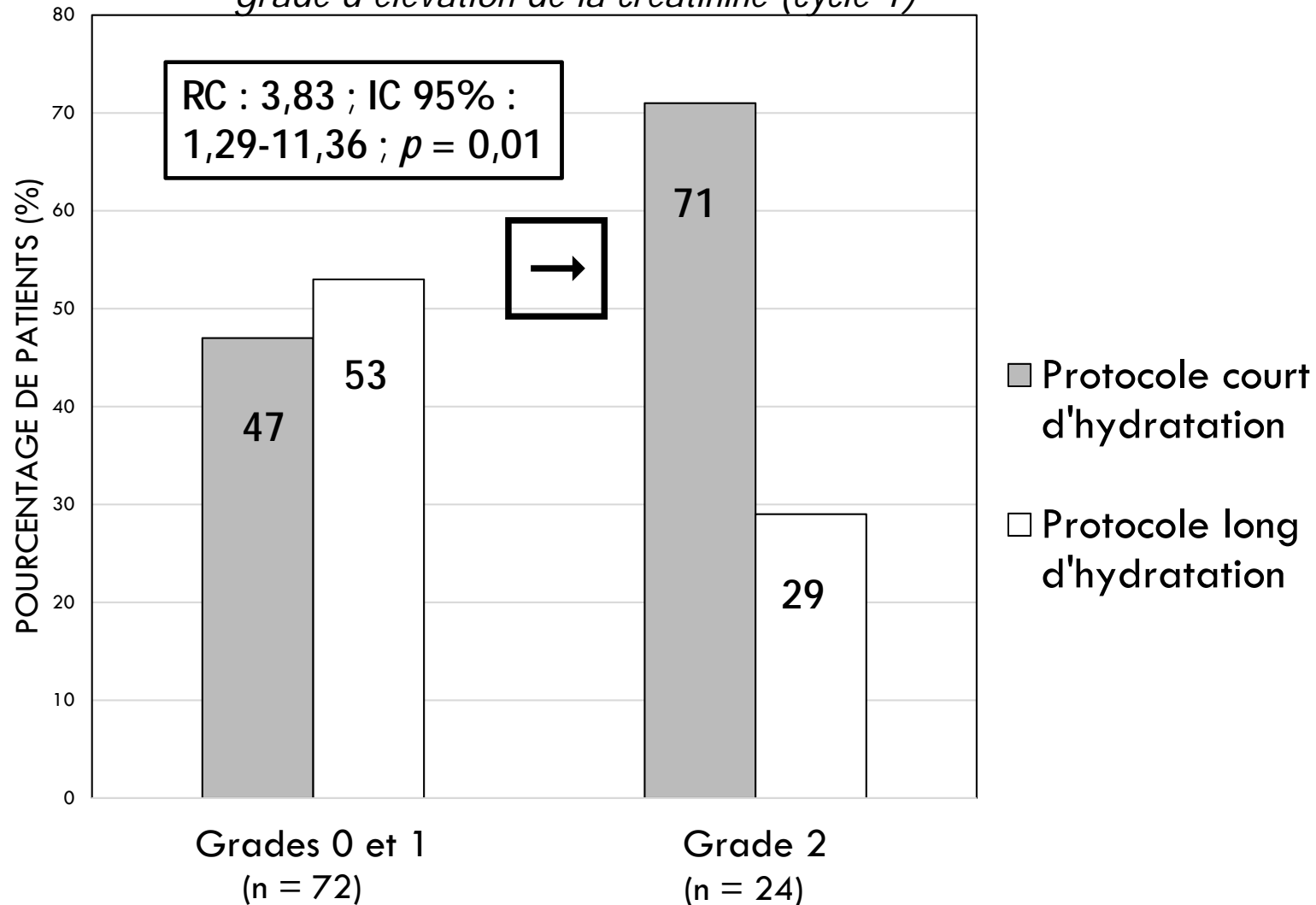
Déterminants de la néphrotoxicité (*tous les cycles*)

Tableau II. L'élévation de la créatinine ($\mu\text{mol/L}$) (*tous les cycles*)

Variables	Élévation de la créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	Valeur p
Dose (mg/m^2)	0,29	0,16
Type de cancer	-	0,16
→ Prise IECA/ARA	14,74	0,04
Sexe (homme)	5,95	0,40
Tabagisme		
Actif vs jamais	16,99	0,06
Ancien vs jamais	24,27	
Diabète de type 2	3,03	0,74
Grades d'hypomagnésémie	-	0,43

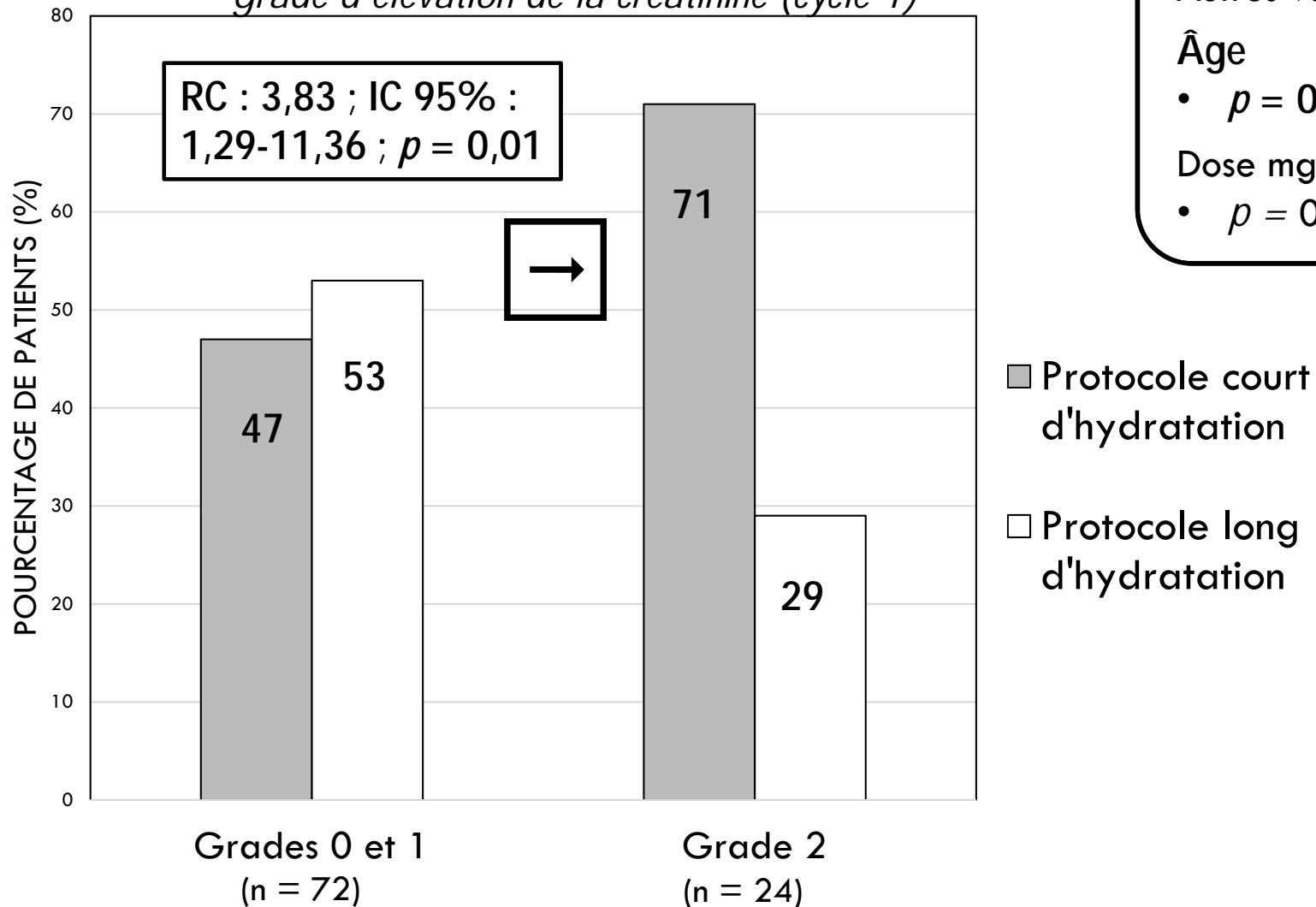
Déterminants de la néphrotoxicité (cycle 1)

Figure 4. La répartition des protocoles d'hydratation en fonction du grade d'élévation de la créatinine (cycle 1)



Déterminants de la néphrotoxicité (cycle 1)

Figure 4. La répartition des protocoles d'hydratation en fonction du grade d'élévation de la créatinine (cycle 1)



Comparaison des groupes

1. *Avec ou sans IECA, ARA et/ou AINS*
2. *Avec un protocole court ou long d'hydratation*

Tableau III. *Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients avec ou sans IECA/ARA/AINS*

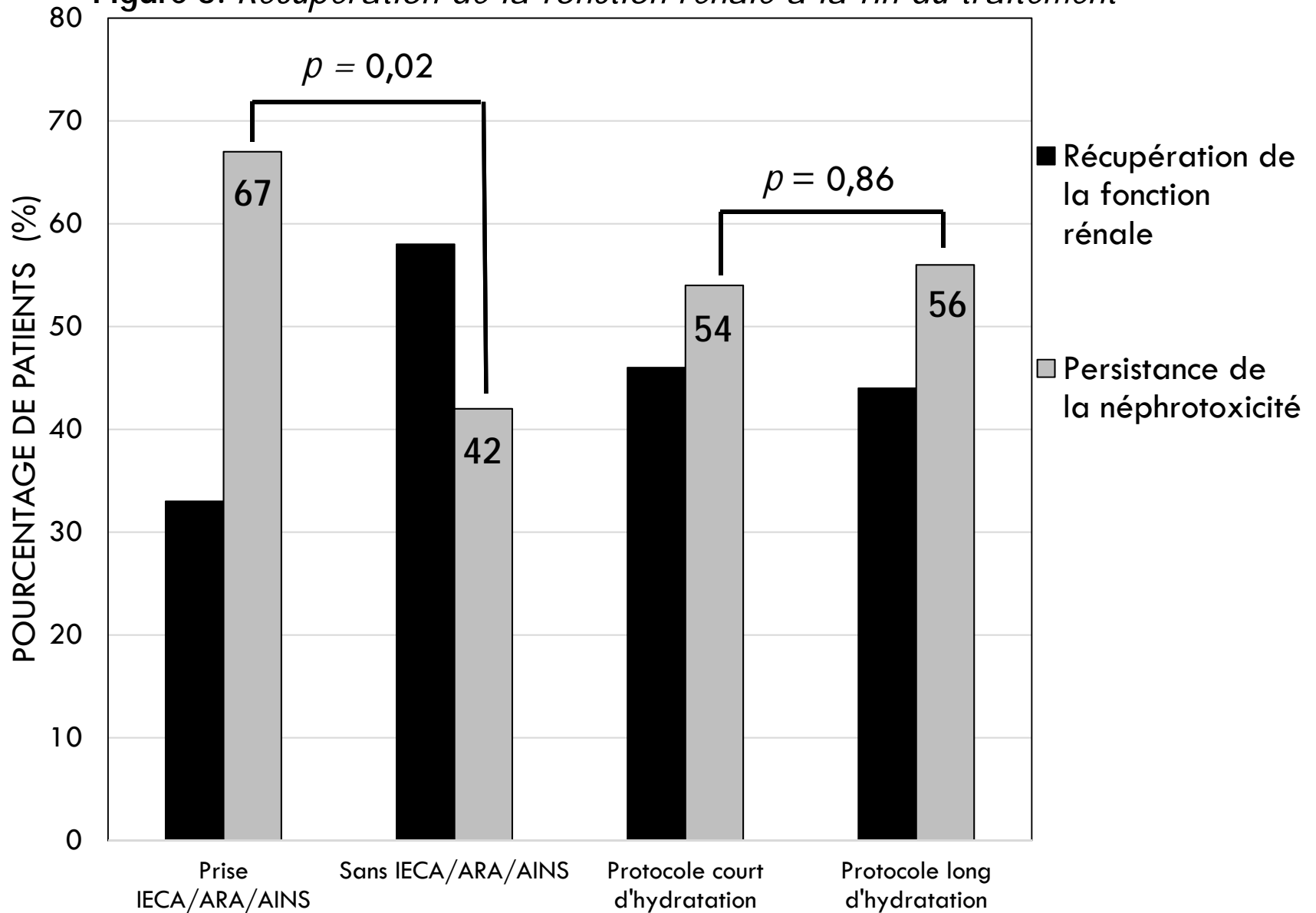
Caractéristiques ^a	Groupe avec IECA/ARA/AINS (N = 64)	Groupe sans IECA/ARA/AINS (N = 56)
Âge, M (ÉT)	66 (8)	63 (10)
DFG de base (mL/min/1,73m ²), M (ÉT)	82 (18)	90 (17)
Homme, n (%)	40 (62)	39 (70)
Cancer, n (%)		
CPNPC	20 (31)	20 (36)
ORL	20 (31)	19 (34)
CPPC	6 (9)	4 (7)
Autre(s)	18 (28)	13 (23)
Tabagisme (n = 118) ^c , n (%)		
Actif	17 (27)	18 (33)
Ancien	34 (54)	31 (56)
Jamais	12 (19)	6 (11)
Antécédents, n (%)		
MCAS	16 (25)	9 (16)
Diabète de type 2	15 (23)	6 (11)
Hypertension artérielle	49 (77)	15 (27)
Prise HCTZ, n (%)	15 (23)	1 (2)
Dose (mg/m ²), n (%)		
100	19 (30)	14 (25)
61-80	23 (36)	23 (41)
40-60	17 (27)	12 (21)
< 40	5 (8)	7 (12)
Protocole court d'hydratation, n (%)	33 (52)	26 (46)

Tableau IV. Les caractéristiques des patients avec un protocole court ou long d'hydratation

Caractéristiques ^a	Protocole court d'hydratation (n=59)	Protocole long d'hydratation (n=51)
Âge, M (ÉT)	64 (9)	65 (9)
DFG (ml/min/1,73m ²), M (ÉT)	85 (18)	86 (17)
Homme, n (%)	36 (61)	38 (75)
Cancer, n (%)		
CPNPC	17 (29)	21 (41)
ORL	21 (36)	15 (29)
CPPC	4 (7)	5 (10)
Autre(s)	17 (28)	10 (20)
Tabagisme (n = 108) ^b , n (%)		
Actif	17 (29)	14 (28)
Ancien	31 (53)	29 (58)
N'a jamais fumé	10 (17)	7 (14)
Antécédents, n (%)		
MCAS	14 (24)	10 (20)
Diabète de type 2	11 (19)	9 (18)
Hypertension artérielle	33 (56)	24 (47)
Dose mg/m ² , n (%)		
100	17 (29)	13 (25)
61-80	19 (32)	23 (45)
40-60	14 (24)	13 (25)
< 40	9 (15)	2 (4)
Médicaments, n (%)		
HCTZ	8 (13)	7 (14)
IECA/ARA	25 (42)	20 (39)
AINS	12 (20)	8 (16)

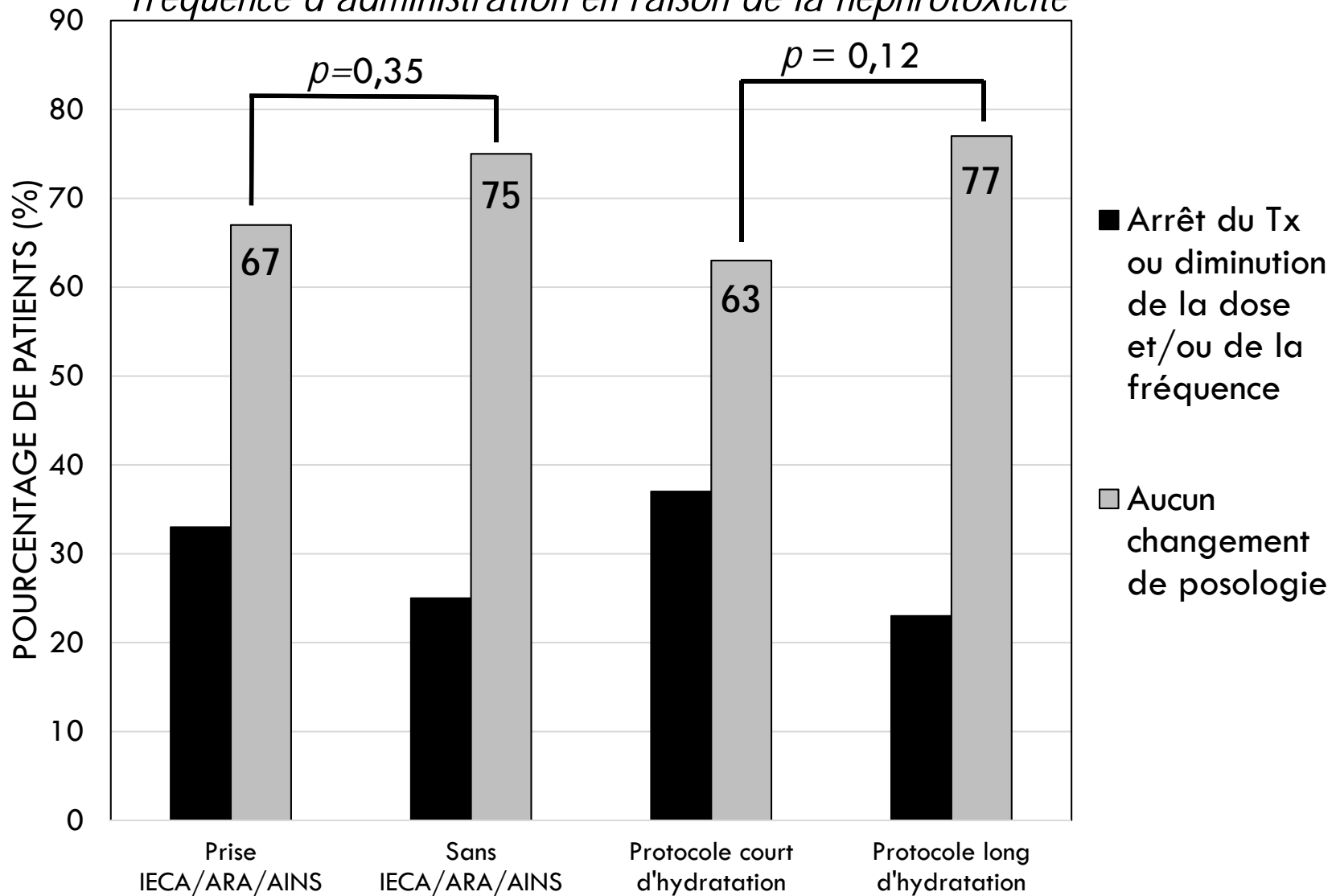
IECA/ARA/AINS et protocole d'hydratation

Figure 5. Récupération de la fonction rénale à la fin du traitement



IECA/ARA/AINS et protocole d'hydratation

Figure 6. Arrêt du traitement ou diminution de la dose et/ou de la fréquence d'administration en raison de la néphrotoxicité



Limites

21

- Biais d'information possible
 - ▣ Prise réelle AINS, tabagisme, alcoolisme
- Variables potentiellement confondantes \emptyset considérées
 - ▣ Niveau d'hydratation orale
 - ▣ Diarrhée/vomissement
- \emptyset d'information concernant la récupération de la fonction rénale à plus long terme
- Échantillon restreint \rightarrow limite la puissance des résultats

Conclusion

22

- Le risque de poursuivre les IECA, ARA et/ou AINS devrait être évalué selon la condition du patient
 - ▣ Étude évaluant l'impact de suspendre ces médicaments durant quelques jours
- Déterminer s'il y a des patients qui bénéficieraient davantage de l'utilisation du protocole long d'hydratation
 - ▣ Étude avec un plus grand nombre de sujets
- Réintroduction du formulaire d'hydratation à domicile?

Remerciements

*Merci à Mme Élisabeth Labrecque, Mme Nancy Martin,
Dr. Sébastien Fortin, M. Pierre-Hugues Carmichael et le
Dr. Hector Guy Adégbidi pour leur précieuse
collaboration dans la réalisation de ce projet.*

Références

1. dos Santos NA, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol* 2012;86:1233-50.
2. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et coll. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
3. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, et coll. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001;19:1629-40.
4. The Cochrane database of systematic reviews. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta- analysis Collaboration (CCCMAC); Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. [En ligne] <http://onlinelibrary.wiley.com/acces.bibl.ulaval.ca/doi/10.1002/14651858.CD008285/epdf/standa rd> (site visite le 7 octobre 2017).

Références

5. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:903-9.
6. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et coll. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One* 2014;9:e101902.
7. Bristol-Myers Squibb. Cisplatin monograph: outpatient administration of platinol. Montréal, Québec. 1985.
8. Sato K, Watanabe S, Ohtsubo A, Shoji S, Ishikawa D, Tanaka T, et coll. Nephrotoxicity of cisplatin combination chemotherapy in thoracic malignancy patients with CKD risk factors. *BMC Cancer* 2016;16:222.

Références

9. Bhat ZY, Cadnapaphornchai P, Ginsburg K, Sivagnanam M, Chopra S, Treadway CK, et coll. Understanding the risk factors and long-term consequences of cisplatin-associated acute kidney injury: an observational cohort study. *PLoS One* 2015;10:e0142225.
10. Mathe C, Bohacs A, Duffek L, Lukacsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, et coll. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. *Eur Respir J* 2011;37:888-94.
11. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008;73:994-1007.
12. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol*. 1993;50:147-58.
13. Nolin TD, Himmelfarb J. Drug induced kidney disease. Dans : DiPiro Jt, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, rédacteurs. *Pharmacotherapy ; A pathophysiologic approach*. 7e éd. United States of America : McGraw Hill Medical ; 2008. p. 795-810.

Références

14. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:409-22.

15. Greystoke AP, Jodrell DI, Cheung M, Rivans I, Mackean MJ. How many cisplatin administration protocols does your department use? *Eur J Cancer Care* 2010;19:80-90.

16. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. GFR calculator. [En ligne] <http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/> (site visité le 7 octobre 2017).

17. National Cancer Institut. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [En ligne] https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (site visité le 7 octobre 2017).

18. Clement O, Faye N, Fournier L, Siauve N, Frija G. Kidney and iodinated and gadolinium-based contrast agents. *J radiol.* 2011; 92:291-8.

19. Ythurbide G, Hertig A. Augmentation de la créatinine. *La revue du praticien.* 2012 ; 26 :152-153.

Références

20. Goodman M. Cisplatin: outpatient and office hydration regimen. *Semin Oncol Nurs* 1987;3:36- 45.
21. de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, et coll. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer* 2003;88:1199-206.
22. Almanric K, Marceau N, Cantin A, Bertin E. Risk factors for nephrotoxicity associated with cisplatin. *Can H Hosp Pharm* 2017;70:99-106.
23. Chung CH, Dietz A, Gregoire V, Guzzo M, Hamoir M, Leemans CR et coll. Head and neck cancer. Dans : Kerr DJ, Haller DG, van de Velde, Baumann M, redacteurs. *Oxford textbook of Oncology*. 3e éd. United Kingdom : Oxford University Press ; 2016. p. 329-64.
24. Lagrange JL, Medecin B, Etienne MC, Pivot X, Cassuto-Viguier E, Renee N, et coll. Cisplatin nephrotoxicity: a multivariate analysis of potential predisposing factors. *Pharmacotherapy* 1997;17:1246-53.
25. Miyoshi T, Misumi N, Hiraike M, Mihara Y, Nishino T, Tsuruta M, et coll. Risk Factors Associated with Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients with Advanced Lung Cancer. *Biol Pharm Bull*. 2016;39:2009-14.

Références

26. Stewart DJ, Dulberg CS, Mikhael NZ, Redmond MD, Montpetit VA, Goel R. Association of cisplatin nephrotoxicity with patient characteristics and cisplatin administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40:293-308.

27. Moon HH, Seo KW, Yoon KY, Shin YM, Choi KH, Lee SH. Prediction of nephrotoxicity induced by cisplatin combination chemotherapy in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2011;17:3510-7.

28. Horinouchi H, Kubota K, Itani H, Taniyama TK, Nakamichi S, Wakui H, et coll. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥ 75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:1105-9.

29. Ninomiya K, Hotta K, Hisamoto-Sato A, Ichihara E, Gotoda H, Morichika D, et coll. Short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy for patients with lung cancer: the second prospective feasibility study in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1201. *Int J Clin Oncol* 2016;21:81-7.

30. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Mémo à l'attention des utilisateurs de cisplatine. [En ligne]. <http://geoq.ca/pro/doc/262.pdf> (site visité le 7 octobre 2017).

Références

31. BC Cancer Agency. Monographie de produit: Cisplatin. [En ligne] http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cisplatin_monograph_1Jul2016.pdf (site visité le 7 octobre 2017).
32. Hrushesky WJ, Shimp W, Kennedy BJ. Lack of age-dependent cisplatin nephrotoxicity. *Am J Med* 1984;76:579-84.
33. Kidney Disease Improving Global Outcome. Section 2; AKI Definition. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *KDIGO* 2012; 2:19-22.
34. Leu L, Baribeault D. A comparison of the rates of cisplatin (cDDP)-induced nephrotoxicity associated with sodium loading or sodium loading with forced diuresis as a preventative measure. *J Oncol Pharm Pract* 2010;16:167-71.

Annexes

Annexe A

Tableau V. Changements des régimes d'hydratation depuis janvier 2016

Protocole	Cancer	Dose	Avant 2016 (protocole long)	Depuis début 2016 (protocole court)
Cisplatine + RT	Tête et cou	100 mg/m ²	D5%-NaCl 0,45% 1,5 L en 3 h avant 0,5 L en 1 h après	NaCl 0,9% 1 L avant en 2h avant 0,5 L en 1h après
Cisplatine + vinorelbine	Poumon non à petites cellules	80 mg/m ²	D5%-NaCl 0,45% 1,5 L en 3 h avant 0,5 L en 1 h après	NaCl 0,9% 1 L en 2h avant 0,5 L en 1h après
Cisplatine + pémétrixed	Mésothéliome	75 mg/m ²	D5%-NaCl 0,45% 1,5 L en 3 h avant 0,5 L en 1 h après	NaCl 0,9% 1 L en 2h avant 0,5 L en 1h après
Cisplatine + gemcitabine	Vessie	70 mg/m ²	D5%-NaCl 0,45% 1,5 L en 3 h avant 0,5 L en 1 h après	NaCl 0,9% 1 L en 2h avant 0,5 L en 1h après
Cisplatine + étoposide	Poumon à petites cellules	60 mg/m ²	D5%-NaCl 0,45% 1,5 L en 3 h avant 0,5 L en 1h après	NaCl 0,9% 1 L en 2h avant 0,5 L en 1h après
Cisplatine + RT	Col utérin	40 mg/m ²	D5%-NaCl 0,45% 1,5 L en 3 h avant 0,5 L en 1 h après	NaCl 0,9% 0,5 L en 1h avant 0,5 L en 1h après
Cisplatine + gemcitabine	Voies biliaires	25 mg/m ²	D5%-NaCl 0,45% 1,5 L en 3 h avant 0,5 L en 1 h après	Aucune hydratation intraveineuse

Figure 7. *Formulaire d'hydratation à domicile de l'Hôpital régional de Rimouski*

Centre de santé et de services sociaux
de Rimouski-Neigette

HYDRATATION AVANT LA CHIMIOTHÉRAPIE DE CISPLATINE

NOM : _____ DATE : _____

PROTOCOLE : _____ CYCLE NO. : _____

- ★ **Heure d'arrivée** pour votre traitement : entre **8 h** et **8 h 30** au plus tard.
- ★ Il est très important de nous **rapporter cette feuille complétée** le matin de votre traitement de Cisplatine.

Afin de mieux nous renseigner sur votre état d'hydratation, nous vous demandons d'inscrire dans le tableau ci-contre, tous les liquides consommés au cours de la journée précédant votre traitement, de même que pendant la nuit et le matin du jour de votre traitement de Cisplatine.

Vous devez boire au moins 10 verres de liquide (eau, jus de fruits ou de légumes, bouillons, soupes, lait, tisanes) chaque verre représentant 250 ml ou 8 onces. La quantité totale de liquide à boire correspond à 2 ou 3 litres.

Il est préférable d'éviter la consommation importante de boissons alcoolisées et celles contenant de la caféine (café, thé, cola). Ne pas comptabiliser ces liquides.

Liquides consommés (Inscrire un « X »)

Veille du traitement (débuter vers midi)		Jour du traitement
Après-midi	Soirée/nuit	Matin

(v6/80)

Annexe C

Tableau VI. Version modifiée de l'échelle d'élévation de la créatinine du Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4,03 du National Cancer Institute

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Créatinine augmentée	> 1,25 - 1,5 x valeur de base ; > LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x valeur de base ; > 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 x valeur de base ; > 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN	-

Tableau VII. Définitions des grades de toxicité associés à la chimiothérapie. Tiré de l'échelle Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4,03 du National Cancer Institute

CTCAE v4.03 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Créatinine augmentée	> 1 - 1,5 x valeur de base ; > LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x valeur de base ; > 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 x valeur de base ; > 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN	-
Hypokaliémie	< LIN - 3,0 mmol/L	< LIN - 3,0 mmol/L ; symptomatique ; nécessitant un traitement	< 3,0 - 2,5 mmol/L ; hospitalisation requise	< 2,5 mmol/L ; mise en jeu du pronostic vital	Décès
Hypomagnésémie	< LIN - 1,2 mg/dL ; < LIN - 0,5 mmol/L	< 1,2 - 0,9 mg/dL ; < 0,5 - 0,4 mmol/L	< 0,9 - 0,7 mg/dL ; < 0,4 - 0,3 mmol/L	< 0,7 mg/dL ; < 0,3 mmol/L ; mise en jeu du pronostic vital	Décès

Annexe D

Tableau VIII. *Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients (tous les cycles)*

Caractéristiques	Grade 0 (n = 39)	Grade 1 (n = 25)	Grade 2 (n = 51)	Grade 3 (n = 5)
Homme, n (%)	25 (64)	13 (52)	38 (74)	3 (60)
Âge, M (ÉT)	64 (11)	65 (10)	65 (6)	61 (9)
Type de cancer, n (%)				
CPNPC	10 (26)	9 (36)	20 (39)	1 (20)
ORL	8 (20)	5 (20)	22 (43)	4 (80)
CPPC	4 (10)	4 (16)	2 (4)	0
Cholangiome	2 (5)	2 (8)	2 (4)	0
Col utérin	2 (5)	2 (8)	1 (2)	0
Œsophage	1 (3)	1 (4)	3 (6)	0 (0)
Estomac	1 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Vessie	1 (3)	1 (4)	0	0
Autre(s) ^a	10 (26)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Créatinine de base (mmol/L), M (ÉT)	78 (39)	71 (18)	74 (16)	63 (13)
DFG de base (mL/min/1,73m ²), M (ÉT)	83 (22)	87 (16)	86 (16)	98 (7)
Alcoolisme, n (%)	9 (23)	1 (4)	10 (20)	1 (20)
Tabagisme (n = 118) ^b , n (%)				
Actif	13 (34)	6 (25)	15 (29)	1 (20)
Ancien	17 (45)	13 (54)	31 (61)	4 (80)
Jamais	8 (21)	5 (21)	5 (10)	0 (0)

Tableau IX. Les caractéristiques cliniques et démographiques supplémentaires des patients (tous les cycles)

Caractéristiques	Grade 0 (n = 39)	Grade 1 (n = 25)	Grade 2 (n = 51)	Grade 3 (n = 5)
Comorbidités, n (%)				
Diabète type 2	5 (13)	4 (16)	10 (20)	2 (40)
Hypertension	20 (51)	11 (44)	30 (59)	3 (60)
MCAS	7 (18)	6 (24)	12 (24)	0 (0)
Médication, n (%)				
IECA/ARA/AINS	24 (61)	7 (28)	29 (57)	4 (80)
IECA/ARA	16 (41)	6 (24)	23 (45)	3 (60)
AINS	10 (26)	1 (4)	9 (18)	1 (20)
HCTZ	6 (15)	2 (8)	6 (12)	2 (40)
Protocole court d'hydratation, n (%)	19 (49)	9 (36)	28 (55)	3 (60)
Dose (mg/m ²), n (%)				
100	5 (13)	5 (20)	19 (37)	4 (80)
61-80	12 (31)	10 (40)	23 (45)	1 (20)
40-60	17 (43)	6 (24)	6 (12)	0
< 40	5 (13)	4 (16)	3 (6)	0

Tableau X. *Les caractéristiques cliniques et démographiques supplémentaires des patients (tous les cycles)*

Caractéristiques	Grade 0 (n = 39)	Grade 1 (n = 25)	Grade 2 (n = 51)	Grade 3 (n = 5)
Restriction liquidienne, n (%)	4 (10)	2 (8)	0 (0)	1 (20)
Tx antérieur à base de cisplatine, n (%)	3 (8)	1 (4)	2 (4)	0 (0)
Médication, n (%)				
Agent de contraste	6 (15)	3 (12)	6 (12)	1 (20)
Furosémide	4 (10)	1 (4)	4 (8)	1 (20)
Spironolactone	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Vancomycine	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Acide zolédronique	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grades d'hypokaliémie ^a (n = 119) ^b , n (%)				
0	20 (53)	16 (64)	38 (74)	3 (60)
1 et 2	14 (37)	8 (32)	8 (16)	0 (0)
3	3 (8)	1 (4)	4 (8)	2 (40)
4	1 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)

Tableau XI. *Les caractéristiques cliniques et démographiques supplémentaires des patients (tous les cycles)*

Caractéristiques	Grade 0 (n = 39)	Grade 1 (n = 25)	Grade 2 (n = 51)	Grade 3 (n = 5)
Grades d'hypomagnésémie^a, n (%)				
0	18 (46)	11 (44)	18 (35)	0 (0)
1	13 (33)	11 (44)	19 (37)	4 (80)
2	7 (18)	2 (8)	12 (23)	1 (20)
3	1 (3)	1 (4)	2 (4)	0 (0)
Hypoalbuminémie (n = 82) ^c , n (%)	14 (52)	5 (28)	14 (42)	0 (0)
Grade IRC (CKD-ÉPI), n (%)				
0	17 (43)	14 (56)	26 (51)	5 (100)
1	15 (38)	10 (40)	23 (45)	0 (0)
2	7 (18)	1 (4)	2 (4)	0 (0)
Protocole d'hydratation, n (%)				
Long	17 (43)	14 (56)	18 (35)	2 (40)
Court	19 (49)	9 (36)	28 (55)	3 (60)
Court et long ^d	0 (0)	1 (4)	5 (10)	0 (0)
Restriction liquidienne ^e	3 (8)	1 (4)	0 (0)	0 (0)

Annexe E

Tableau XII. *Les caractéristiques cliniques et démographiques supplémentaires des patients (tous les cycles)*

<i>Caractéristiques</i>	Grade 0 (n = 39)	Grade 1 (n = 25)	Grade 2 (n = 51)	Grade 3 (n = 5)
Type de cancer, n (%)				
CPPC Cisplatine-étoposide aux 3 semaines	4 (10)	4 (16)	2 (4)	0
CPNPC Cisplatine-vinorelbine aux 3 semaines Cisplatine-pemetrexed aux 3 semaines	10 (26)	9 (36)	20 (39)	1 (20)
Vessie Cisplatine aux semaines + radiothérapie Cisplatine + gemcitabine J1-J8 aux 3 semaines	1 (3)	1 (4)	0	0
Cholangiome Cisplatine J1-J8 + gemcitabine J1-J8 aux 3 semaines	2 (5)	2 (8)	2 (4)	0
Col utérin Cisplatine aux semaines + radiothérapie Cisplatine + étoposide aux 3 semaines ²	2 (5)	2 (8)	1 (2)	0
ORL Cisplatine aux 3 semaines + RT Cisplatine aux semaines + RT Autre	8 (20)	5 (20)	22 (43)	4 (80)
Estomac Cisplatine + docetaxel + fluorouracile aux 3 semaines Autre	1 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Œsophage Cisplatine + fluorouracile aux 4 semaines	1 (3)	1 (4)	3 (6)	0 (0)
Autre(s) ^b	10 (26)	1 (4)	0 (0)	0 (0)

Annexe F

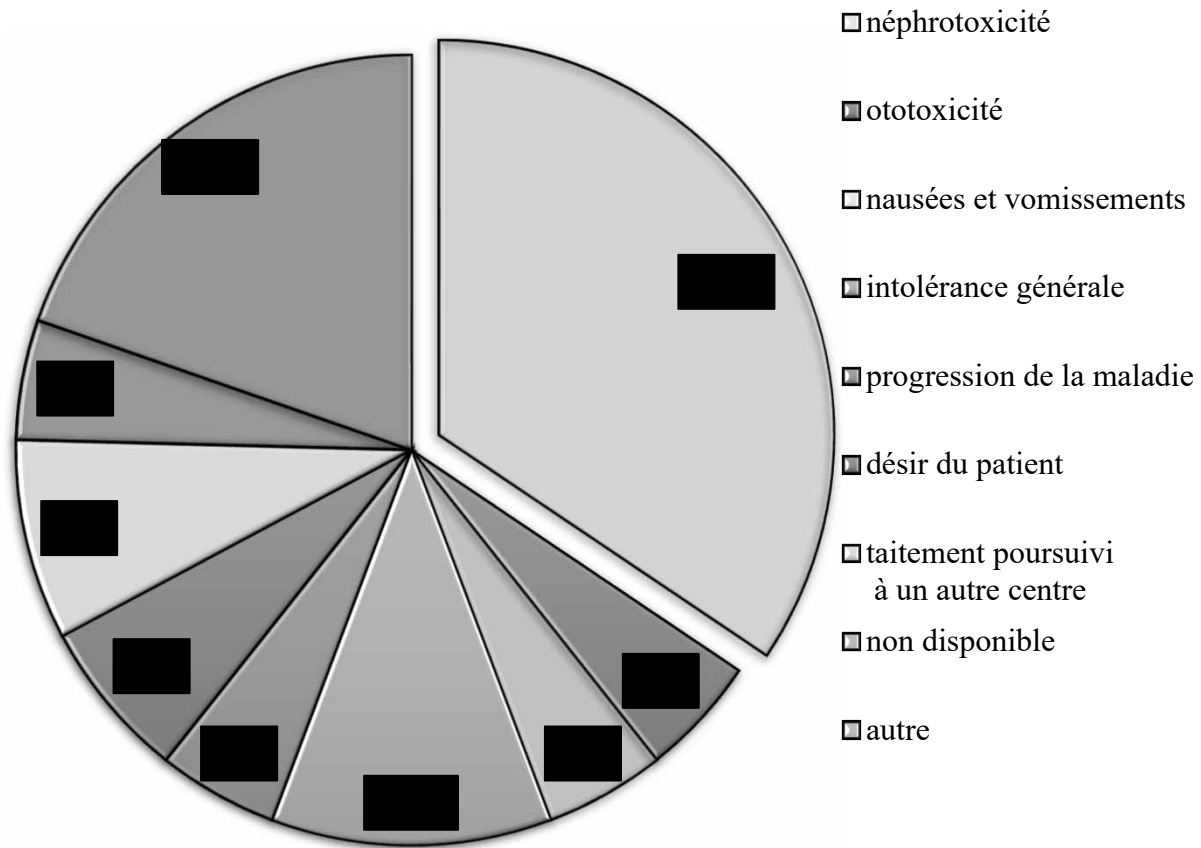


Figure 8. Raison de l'arrêt du cisplatine (n = 61)

Annexe G

Tableau XIII. *Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients avec et sans IECA, ARA et/ou AINS*

Caractéristiques ^a	Groupe avec IECA/ARA/AINS (N = 64)	Groupe sans IECA/ARA/AINS (N = 56)
Âge, M (ÉT)	66 (8)	63 (10)
Créatinine de base (mmol/L), M (ÉT)	77 (20)	71 (18)
DFG de base (mL/min/1,73m ²), M (ÉT)	82 (18)	90 (17)
Homme, n (%)	40 (62)	39 (70)
Cancer, n (%)		
CPNPC	20 (31)	20 (36)
ORL	20 (31)	19 (34)
CPPC	6 (9)	4 (7)
Cholangiome	4 (6)	2 (4)
Col utérin	3 (5)	2 (4)
Œsophage	2 (3)	3 (5)
Estomac	1 (2)	1 (2)
Vessie	0	2 (4)
Autres ^b	8 (12)	3 (5)
Alcoolisme, n (%)	8 (12)	13 (23)
Tabagisme (n = 118) ^c , n (%)		
Actif	17 (27)	18 (33)
Ancien	34 (54)	31 (56)
Jamais	12 (19)	6 (11)
Antécédents, n (%)		
MCAS	16 (25)	9 (16)
Diabète de type 2	15 (23)	6 (11)
Hypertension artérielle	49 (77)	15 (27)
Prise HCTZ, n (%)	15 (23)	1 (2)
Dose (mg/m ²), n (%)		
100	19 (30)	14 (25)
61-80	23 (36)	23 (41)
40-60	17 (27)	12 (21)
< 40	5 (8)	7 (12)
Protocole court d'hydratation, n (%)	33 (52)	26 (46)

Tableau XIV. Évaluation de la néphrotoxicité entre les groupes avec ou sans IECA/ARA/AINS

<i>Caractéristiques</i>	Groupe avec IECA/ARA/AINS (N = 64)	Groupe sans IECA/ARA/AINS (N = 56)	Valeur <i>p</i>
Élévation de la créatinine ($\mu\text{mol/L}$), M (ÉT)	45 (41)	38 (34)	0,30
% d'élévation de la créatinine, M (ÉT)	62 (58)	54 (46)	0,39
Diminution du DFG (mL/min/1,73m^2), M (ÉT)	27 (20)	26 (17)	0,77
% de diminution du DFG, M (ÉT)	33 (22)	30 (19)	0,48
Retour à la créatinine de base ^a (n = 80) ^b , n (%)	13 (33)	24 (58)	0,02
Arrêt de traitement, ou diminution de la dose et/ou de la fréquence pour néphrotoxicité, n (%)	21 (33)	14 (25)	0,35
Nombre de cycles prévus, M	3,9	4,0	-
Nombre de cycles reçus, M	3,5	3,0	-
Dose cumulative (mg/m^2), M (ÉT)	230 (104)	197 (77)	0,05

Abréviations : AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; ÉT : écart-type ; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; M : moyenne ; n : nombre

^a*La valeur de la créatinine obtenue 2,5 à 4 semaines suivant la dernière dose de cisplatine était manquante chez 20 patients. La valeur précédant le dernier cycle a donc été colligée (n = 9 et 11, dans les groupes respectivement avec et sans IECA/ARA/AINS)*

^b*N = 80 : inclut seulement les patients avec un grade d'élévation de la créatinine supérieur ou égal à 1, dont 1 valeur manquante (39 patients dans le groupe IECA/ARA/AINS, et 41 patients dans le groupe sans IECA/ARA/AINS)*

Annexe I

Tableau XV.
Caractéristiques cliniques et démographiques des patients avec protocole court et long d'hydratation

Caractéristiques ^a	Protocole court d'hydratation (n=59)	Protocole long d'hydratation (n=51)
Âge, M (ÉT)	64 (9)	65 (9)
Créat de base (umol/L), M (ÉT)	75 (21)	75 (18)
DFG (ml/min/1,73m ²), M (ÉT)	85 (18)	86 (17)
Homme, n (%)	36 (61)	38 (75)
Cancer, n (%)		
CPNPC	17 (29)	21 (41)
ORL	21 (36)	15 (29)
CPPC	4 (7)	5 (10)
Cholangiome	6 (10)	0
Col utérin	2 (3)	3 (6)
Oesophage	4 (7)	1 (2)
Estomac	0	1 (2)
Autres	5 (8)	5 (10)
Alcoolisme, n (%)	13 (22)	7 (14)
Tabagisme (n = 108) ^b , n (%)		
Actif	17 (29)	14 (28)
Ancien	31 (53)	29 (58)
N'a jamais fumé	10 (17)	7 (14)
Antécédents, n (%)		
MCAS	14 (24)	10 (20)
Diabète de type 2	11 (19)	9 (18)
Hypertension artérielle	33 (56)	24 (47)
Dose mg/m ² , n (%)		
100	17 (29)	13 (25)
61-80	19 (32)	23 (45)
40-60	14 (24)	13 (25)
< 40	9 (15)	2 (4)
Médicaments, n (%)		
HCTZ	8 (13)	7 (14)
IECA/ARA	25 (42)	20 (39)
AINS	12 (20)	8 (16)

Annexe J

Tableau XVI. *Évaluation de la néphrotoxicité entre les groupes avec protocole court et long d'hydratation*

<i>Caractéristiques^a</i>	Groupe avec un protocole court d'hydratation (n = 59)	Groupe avec un protocole long d'hydratation (n = 51)	Valeur p
Élévation de la créatinine ($\mu\text{mol/L}$), M (ÉT)	47 (39)	37 (38)	0,20
% d'élévation de la créatinine, M (ÉT)	64 (55)	51 (52)	0,19
Diminution du DFG (ml/min/1,73m^2), M (ÉT)	29 (19)	24 (17)	0,19
% de diminution du DFG, M (ÉT)	34 (21)	28 (19)	0,11
Retour à la créatinine de base, n (%) (n=73) ^b	18 (46)	15 (44)	0,86
Arrêt du traitement, diminution de la dose ou de la fréquence pour néphrotoxicité	22 (37)	12 (23)	0,12
Nombre de cycle prévu	3,94	3,84	-
Nombre de cycle reçu	3,41	3,10	-

Abbreviations : DFG : débit de filtration glomérulaire ; ÉT : écart-type ; M : moyenne

^a*N total = 110 ; les 6 patients ayant reçu les 2 types d'hydratation (protocoles courts et longs) et les 4 patients ayant reçu une hydratation restreinte en raison d'un syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique (SIADH) ont été exclus*

^b*N = 73 vs analyse inclut seulement les patients avec un grade d'élévation de la créatinine égal ou inférieur à 1 (n = 74), dont une donnée manquante*

Tableau XVII. Déterminants potentiels de la néphrotoxicité (tous les cycles)

Variables ^a	RC (IC 95%)	Valeur <i>p</i>
Dose (mg/m ²)		
100 vs < 40	2,83 (0,26-30,59)	
100 vs 40-60	10,72 (1,94 -59,2)	0,03
100 vs 61-80	3,23 (0,47-22,31)	
Type de cancer ^b	-	0,32
Prise IECA/ARA	1,98 (0,84-4,65)	0,12
Tabagisme		
Jamais vs actif	0,31 (0,08-1,23)	
Ancien vs actif	1,01 (0,41-2,51)	0,17
Grades d'hypokaliémie ^c		
4 vs 0 ^d	0,26 (0,01-8,36)	
3 vs 0	2,98 (0,68-13,09)	0,04
1 et 2 vs 0	0,34 (0,13-0,90)	

Abréviations : RC : rapport de cote ; IC : intervalle de confiance

^a*Analyse multivariée ajustée pour les variables suivantes : dose (mg/m²), type de cancer, prise d'IECA ou d'ARA, statut tabagique, hypokaliémie*

^b*Les différents types de cancer ont été comparés l'un avec l'autre et la différence n'était pas significative*

^c*Selon l'échelle CTCAE du NCI (Annexe C)*

^d*Seulement 2 patients ont présenté un grade 4*

Tableau XVIII. L'élévation absolue de la créatinine ($\mu\text{mol/L}$) en cours de traitement

Variables ^a	Élévation de la créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	Valeur <i>p</i>
Dose (mg/m^2)	0,29	0,16
Type de cancer ^b	-	0,16
Prise IECA/ARA	14,74	0,04
Sexe (homme)	5,95	0,40
Tabagisme		
Actif vs jamais	16,99	0,06
Ancien vs jamais	24,27	
Diabète de type 2	3,03	0,74
Grades d'hypomagnésémie ^c		
0 vs 3	-23,71	0,43
1 vs 3	-12,59	
2 vs 3	-12,20	

^aAnalyse multivariée ajustée pour les variables suivantes : dose (mg/m^2), type de cancer, prise d'IECA ou d'ARA, le sexe, le statut tabagique, les grades d'hypomagnésémie et d'hypokaliémie obtenus en cours de traitement

^bLes différents types de cancer ont été comparés l'un avec l'autre et la différence n'était pas significative

^cSelon l'échelle CTCAE du NCI (Annexe C)

Tableau XIX. *Déterminants potentiels de la néphrotoxicité (cycle 1)*

Variables^b	RC (IC 95%)	Valeur <i>p</i>
Dose au cycle 1 (mg/m²)		
100 vs < 40	8,24 (0,74-92,28)	0,33
100 vs 40-60	2,36 (0,51-10,86)	
100 vs 61-80	1,36 (0,42-4,41)	
Protocole court d'hydratation (contre protocole long)	3,83 (1,29 – 11,36)	0,01
Âge	1,08 (1,01 - 1,17)	0,03

Abréviations : RC : rapport de cote, IC : Intervalle de confiance

^a*Aucun patient n'a présenté de grade 3 au cycle 1*

^b*Analyse multivariée ajustée pour les variables suivantes : dose (mg/m²), protocole d'hydratation (court ou long), âge*

Annexe N

Tableau XX. *Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients au cycle 1*

Caractéristiques ^a	Grades 0 et 1 (n= 76)	Grade 2 (n = 24)
Âge, M (ÉT)	64 (10)	67 (6)
Créat de base (umol/L), M (ÉT)	74 (21)	79 (17)
DFG (mL/min/1,73m ²), M (ÉT)	87 (18)	81 (17)
Homme, n (%)	52 (68)	18 (75)
Cancer, n (%)		
ORL	28 (37)	11 (46)
CPNPC	23 (30)	9 (37)
Cholangiome	5 (7)	1 (4)
Col utérin	4 (5)	2 (8)
Oesophage	4 (5)	1 (4)
CPPC	2 (3)	1 (4)
Vessie	1 (1)	0 (0)
Autres	10 (13)	0 (0)
Tabagisme (n=99) ^b , n (%)		
Actif	21 (28)	6 (25)
Ancien	40 (53)	17 (71)
N'a jamais fumé	14 (18)	1 (4)
Antécédents, n (%)		
MCAS	15 (20)	4 (17)
Diabète de type 2	14 (18)	5 (21)
Hypertension artérielle	39 (51)	13 (54)
Dose au cycle 1 (mg/m ²), n (%)		
100	25 (33)	10 (42)
61-80	27 (35)	9 (37)
40-60	15 (20)	4 (17)
< 40	9 (12)	1 (4)
Médicaments, n (%)		
HCTZ	10 (13)	4 (17)
IECA/ARA	27 (35)	11 (46)
AINS	15 (20)	4 (17)
Protocole d'hydratation, n (%)		
Court	34 (45)	17 (71)
Long	38 (50)	7 (29)
Restriction liquidienne ^c	4 (5)	0 (0)