

# Toxicité rénale des traitements en oncologie: Focus sur les nouvelles thérapies ciblées

Dr. Luc Radermacher



# Plan

## ◆ Toxicité aiguë ⇒ IRA et oligo-anurie.

- Fonctionnelle.
- Nécrose Tubulaire aiguë (NTA) toxique.
- Précipitations intra-tubulaires.
- Néphrite tubulo-interstitielle (NTI) immuno-allergique.

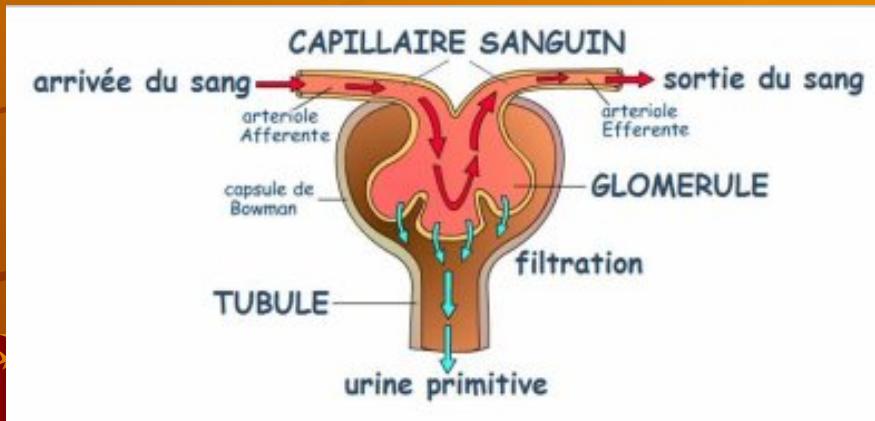
## ◆ Toxicité subaiguë et chronique

⇒ IRA, IRC progressive, à diurèse conservée.

- Atteintes glomerulaires :
  - ◆ HTA, proteinurie.
  - ◆ Glomerulonéphrites (GN)
  - ◆ Micrangiopathie thrombotique (MAT)
- Atteintes tubulo-interstitielles :
  - ◆ Troubles électrolytiques.
  - ◆ Fibrose interstitielle.
  - ◆ Multikystose complexe.
- Fibrose rétropéritonéale
- Rejet transplant

# IRA fonctionnelle ou « pré-rénale » : ↓ DFG

◆ **Mécanisme:** ↓ pression de filtration intra-glomérulaire



◆ **Agents onco en cause :** Tous via vomissements et diarrhée.

- Cytokines immuno-modulatrices (Interférons, Interleukine, TNF $\alpha$ ) ⇒ Syndrome cytokinique ≈ Syndrome de fuite capillaire
- Anti-angiogéniques.
- Cardiotoxiques (Anthracyclines, Trasuzumab, ...) ⇒ Σ cardio-rénal

◆ **Facteur de risques:** « Stress pré-rénal »

- Déshydratation, hypotension, choc.
- Médications du SRA, diurétiques, AINS

◆ **Pronostic:** Bon sauf si état de choc ou se prolonge ⇒ NTA ischémique

# Prévention et traitement de l'IRA fonctionnelle.

## ◆ Prévention :

- Corriger déshydratation avant traitement.
- Prudence avec diurétiques, IEC/sartan.
- Antiémétiques et antidiarrhéiques
- Pas d'AINS.

## ◆ Traitements : Restaurer au plus vite l'hémodynamique

- Hydratation crystalloïdes intensive (LP)
- **⚠ Limiter les colloïdes (HEA, gelatines, dextran)**
- **⚠ Vasoconstricteurs (Levophed, ...)**



# IRA - NTA toxique

## ◆ Mécanisme :

Cytotoxicité tubulaire proximale directe, après résorption tubulaire.  
⇒ NTA

## ◆ Agents onco en causes :

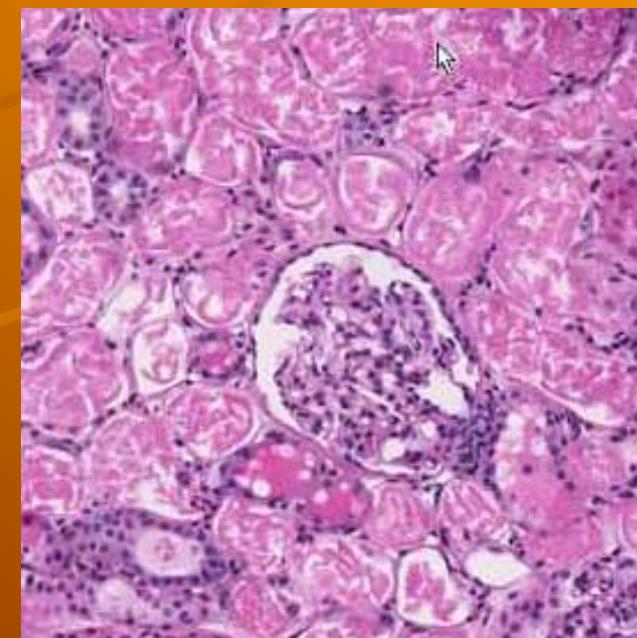
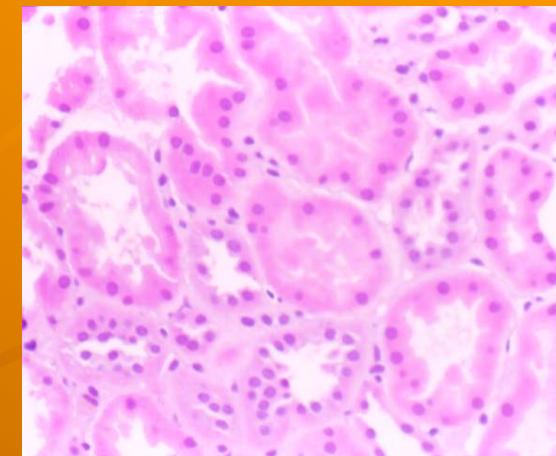
- **Chimiothérapies cytotoxiques** (Platines)
- **Bisphosphonates IV** (Zolendronate, Pamidronate, ...)
- **BRAF Inhibiteurs** (Vémurafenib)
- **Rhabdomyolyse toxique: Crush syndrome** (Pemetrexed, As trioxide, Dasatinib, Sunitinib, Rituximab, Trabectédine, ...)
- **Hémolyse toxique massive** (Oxaliplatin, ...)

## ◆ Facteurs de risques :

« Stress pré-rénal »

## ◆ Pronostic :

Dialyse prolongée souvent nécessaire et récupération aléatoire (50/50)



# Prévention et traitement de la toxicité rénale directe :

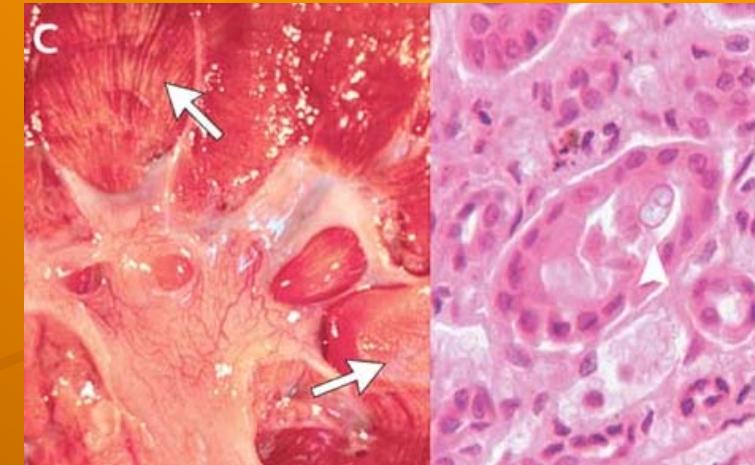
- ◆ **Prévention** : éviter tout « stress prérénal »
  - Hydratation IV (LP - ~~Bicarbonate~~) 1-2 H avant, pdt et 1- 48 H après Cytotoxiques IV
  - Prudence avec diurétiques et IEC/sartans. Metformine?
  - Limiter au maximum le cumul des agents néphrotoxiques (contraste Rx, Aminoglycosides, AINS, ...)
  - Choix des médicaments adaptés à la fonction rénale.
  - Personnalisation des dosages
  - Acétylcystéine IV (Ifosfamide)
  - Amifostine (Ethyol°) : cytoprotecteur Cisplatine

## **Traitements** :

- Hydratation et contrôle hémodynamique.
- Hémodialyse

# IRA cristalline : Précipitations intra-tubulaires

- ◆ **Mécanismes:**  
Crystallurie massive.
- ◆ **Causes:**
  - Syndrome de lyse tumorale (Cytotoxiques et TKI des leucoses).
  - Methotrexate.
- ◆ **Facteurs de risque:**  
« Stress pré-rénal »
- ◆ **Pronostic:**  
Dialyse prolongée souvent nécessaire



# Prévention et traitements de l'IRA de cristallisation.

## ◆ Prévention : éviter « stress prénal »

- Hydratation IV (LP)
- Eviter diurétiques, IEC/sartans, metformine?
- Allopurinol haute doses ( $\Sigma$  lyse tumorale)
- Choix des médicaments adaptés à la fonction rénale.
- Personnalisation des dosages

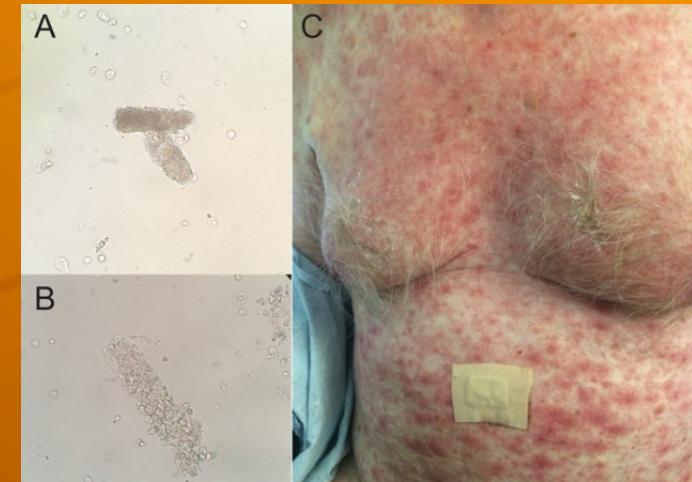
## ◆ Traitements :

- Hydratation alcaline ( $\Sigma$  lyse tumorale).
- Rasburicase (Fasturtrec<sup>°</sup>): uricolytique.
- Glucarpidase (Voraxaze<sup>°</sup>): enzyme d'hydrolyse du methotrexate
- Hémodialyse

# IRA - NTI aiguë

## ◆ Mécanisme:

- Immuno-allergie aiguë, avec atteinte tubulo-interstitielle et/ou glomérulaire. Réaction complexe humorale et stt cellulaire.
- Syndrome d'activation immunitaire.

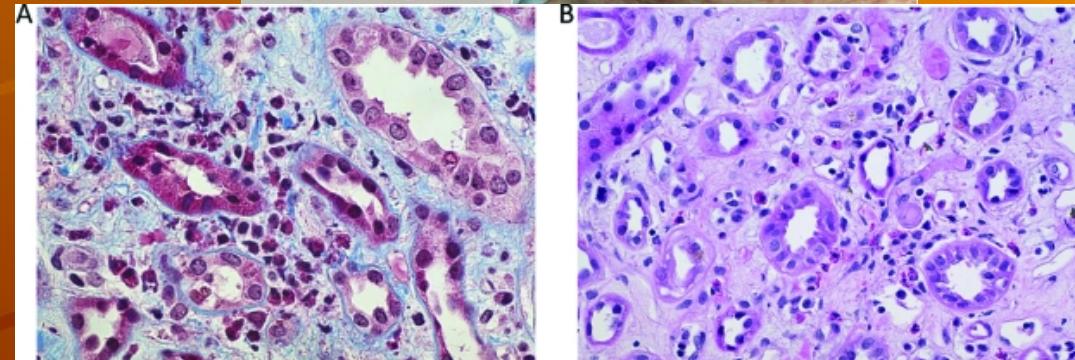


## ◆ Causes:

- Hypersensibilité médicamenteuse (Cytarabine, Vemurafenib, Lenalidomide, ...)
- Inhibiteurs du rétrocontrôle immunitaire (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab)

## ◆ Pronostic:

généralement bon à l'arrêt, et sous corticoïdes



# Atteintes glomérulaires sans IR: HTA - Protéinurie

## ◆ Mécanismes:

- ↓ NO, ↓ Prostacycline, ↑ Endothéline, ↑ SRA, ↑ Cytokine proinflammatoires.
- Glomérulonéphrites, MAT  
⇒ Rétention hydro-saline.

## ◆ Agents Onco en cause:

- Anti-VEGF (Bevacizumab, Aflibercept, sunitinib, sorafenid et autres TKI).
- Inhibiteurs mTOR (Everolimus, Temsirolimus)
- Inhibiteurs BRAF (Vemurafenib)

## ◆ Facteurs de risque:

Atcd : HTA, Diabète, GN.

## ◆ Traitements : IEC / Sartan

# Atteintes glomérulaires avec IR progressive : GN

## ◆ Mécanisme:

Activation auto-immune, plus ou moins agressive (GN à croissant, Cryo, HSF, GNMP, GNLM, GN Lup., ...)⇒ HTA, protéinurie, syndrome néphrotique / néphritique.

## ◆ Agents onco en cause:

- Anti-angiogéniques, stt anti VEGF.
- Inhibiteurs du rétrocontrôle immunitaire (Ipilimumab, Nivolumab, ...)
- Interferons et autres cytokines.
- Filgrastim
- Bisphosphonate (Pamidronate)

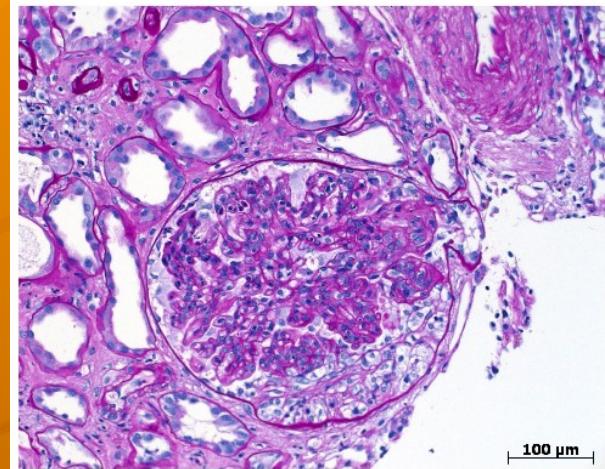
## ◆ Facteurs de risque:

Atcd: M.Système, IRC, HCV, ...

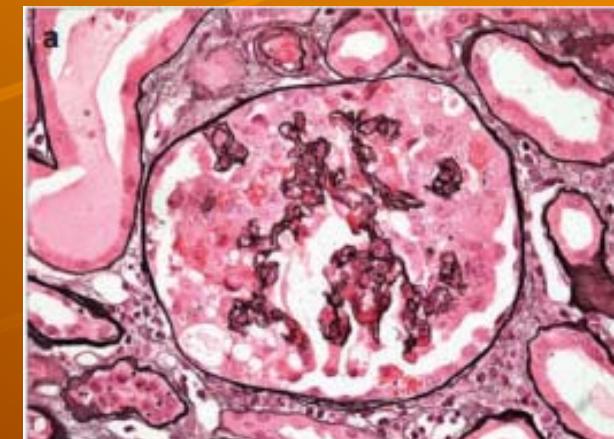
## ◆ Traitements :

- Corticoïdes, Cyclophosphamide, Rituximab
- Dialyse de suppléance

**Bevacizumab: Avastin®**

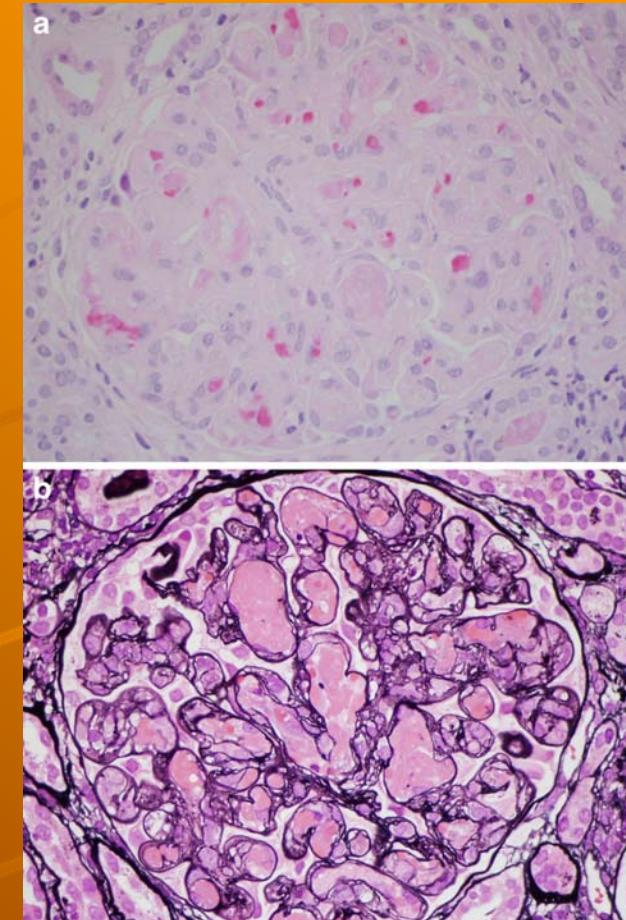


Enlarged glomerular tuft with hypercellularity and crescent.



# Atteintes glomérulaires avec IR progressive : MAT

- ◆ **Mécanismes:**  
« Agression » endothéliale ⇒ SHUa.
- ◆ **Agents Onco en cause:**
  - Cytotoxiques (Mytomycine, Gemcitabine)
  - Anti-angiogéniques, stt anti-VEGF (Bevacizumab, Aflibercept, sunitinib, sorafenid et autres TKI), inh.mTOR.
- ◆ **Facteurs de risque:**  
Atcd SHUa, prééclampsie, HTA.
- ◆ **Traitements :**
  - Corticoïdes, plasmaphérèse, Eculizumab
  - Dialyse de suppléance.



# Atteinte tubulo-interstitielle et Troubles électrolytiques :

## K↓ Mg↓ PO4↓ Na↓

### ◆ Mécanismes:

- Fuite par atteinte tubulaire proximale complète (Σ Fanconi), ou partielle (PO4, Na) ou distale (Mg, K)
- HypoNa / SIADH médicamenteux (Platine, Vincalcaloïdes, Cyclophosph., ...)

### ◆ Agents Onco en cause dans les fuites rénales :

- Chimiothérapie cytotoxique (Platinés)
- Thérapies ciblées sur EGFR (Mab: Cetuximab, Panitumumab, ... et TKI anti EGFR : Afatinib, Erlotinib, ...) et HER-2 (Trastuzumab, Lapatinib).
- Inhibiteurs BRAF (Vemurafenib, Dabrafenib)
- Inhibiteur ALK (Ceritinib)

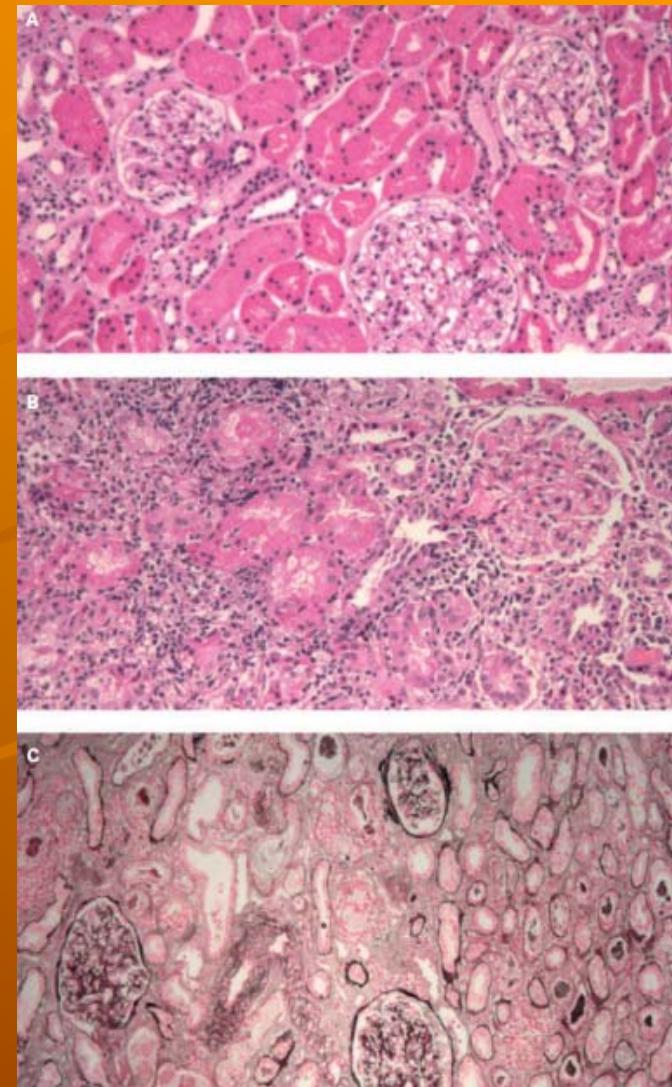
### ◆ Facteurs de risques:

Autres perturbateurs des électrolytes (diurétiques).

### ◆ Pronostic: Bonne récupération à l'arrêt du traitement

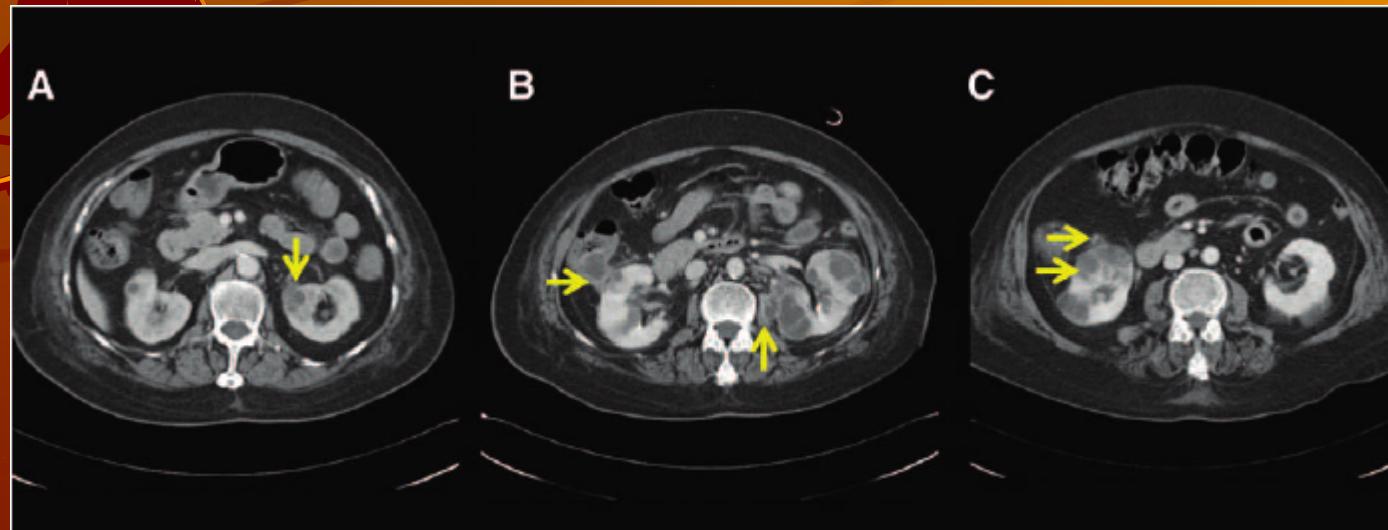
# Atteinte tubulo-interstitielle et Fibrose interstitielle - IRC

- ◆ **Mécanismes:** Toxicité chronique
  - ↓ NO, ↓ Prostacycline, ↑ Endothéline. SRA ?
  - Arteriolosclérose
  - Stress oxydatif.
  - Apoptose tubulaire.
  - ...etc...
- ◆ **Agents Onco en cause:**
  - Anti-VEGF (Bevacizumab, Aflibercept, sunitinib, sorafenib et autres TKI).
  - Inhibiteurs mTOR (Everolimus, Temsirolimus)
  - Inhibiteurs BRAF (Vemurafenib, Dabrafenib)
  - Autres (Lenalidomide, TKI-BCR/ABL, ...)
- ◆ **Facteurs de risques:**  
Autres toxiques : AINS, Li, Contraste Rx, antiviraux, ...
- ◆ **Pronostic:** Pas ou peu de récupération.



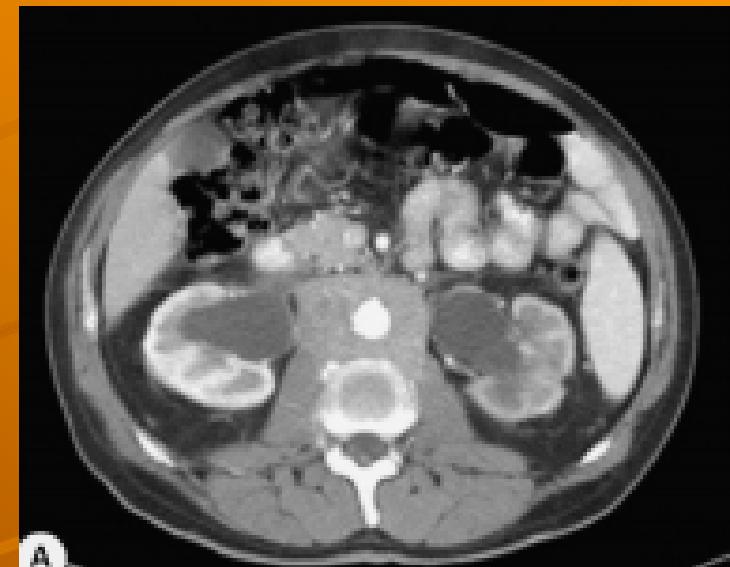
# Multikystose complexe

- ◆ Mécanismes: ???
- ◆ Agents Onco en cause: ALK inhibiteurs (Crizotinib)
- ◆ Facteurs de risques: Multikystose / Polykystose
- ◆ Pronostic: Régression à l'arrêt du traitement.



# Fibrose rétropéritonéale

- ◆ **Mécanismes:**  
Idiopathique, paraneoplasique ou médicamenteux.  
⇒ Néphropathie obstructive.
- ◆ **Agents Onco en cause:** Chimiothérapies IP (Plâties, 5-FU) et IV (Carboplatine et MTX)
- ◆ **Facteurs de risques:**  
Autres toxiques : Béta-bloq, dérivés de l'ergot, ...  
Radiothérapie abdominale.
- ◆ **Pronostic:**  
OK après manœuvre de « décompression » (JJ, néphrostomie).
- ◆ **Traitements :** Corticoïdes



# Rejet aigu de transplant

◆ **Mécanismes:**  
Activation de l'immunité surtout cellulaire

◆ **Agents Onco en cause:**

- Inhibiteurs du rétrocontrôle immunitaire (Ipilimumab, Nivolumab, ...)
- Cytokines proinflammatoire (Interféron, Aldesleukine, Tasermine)
- Lenalidomide

◆ **Facteurs de risques:**  
FR de rejet autres (Compliance, compatibilité médiocre, hyperimmunisation, ...)

◆ **Pronostic:**  
Perte du transplant le plus souvent.



# Conclusions

- ◆ En oncologie on voit de tout !
- ◆ Thérapies ciblées ⇒ Nouvelles pathologies rénales ⇒

# ONCONEPHROLOGY:

## Cancer, Chemotherapy and the Kidney

A symposium for nephrologists and cancer specialists

A CME Conference designated for **7 AMA PRA Category I Credits™**



Merci pour votre attention

