



# Traitements anticancéreux et atteintes rénales

Pr Marie Essig



© 2016 Pr Marie Essig

ESSIG



- Tumeur colique avec carcinose péritonéale diagnostiquée en 2012
- traitée par Protocole Follfox puis Foliri suivi d'un traitement par Avastin depuis juin 2014

<i>Examen [unité]</i>	21/01/2015	03/12/2014	17/11/2014	27/10/2014
<b>Créatininémie</b> [μmol/l]		92		
<b>Clairance CKD-EPI</b> [ml/mn/1.73m <sup>2</sup> ]		71.51		
<b>MDRD</b> [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]		74.8		
<b>Na</b> [mmol/l]		137		
<b>K</b> [mmol/l]		4.6		
<b>Calcémie</b> [mmol/l]		2.4		
<b>Phosphorémie</b> [mmol/l]		1.06		
<b>Albumine sérique</b> [g/l]		37		
<b>Protéinurie</b> [g/l]	2.05	0.6	0.54	0.56
<b>Créat. urinaire</b> [μmol/L]	6894		7036	8868
<b>ProtU/CréatU</b> [mg/mmol]	297.5		76.7	63.1



- carcinome épidermoïde de la marge anale T1N+ découvert à l'occasion d'une anémie microcytaire.
- Exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie complémentaire interrompue en raison d'une brûlure
- 5 cures de chimiothérapie par un protocole MITOMYCINE C 5 FU.
- 3 semaines plus tard:
  - hémoglobine 6,5 g/dl, plaquettes 14 000/mm<sup>3</sup>, c
  - réatininémie 151 µmol/l, (DFGe: 31 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- Progression de l'insuffisance rénale: créatinine: 213 µmol/ puis 271µM
- Anémie normochrome régénérative: 8,4g/dL, Plaquettes entre 50 et 60000 /mm<sup>3</sup>
- Myélogramme: pas d'origine centrale à la thrombopénie



- HTA ancienne traitée par Alteis Duo et Bisoprolol
- Adénocarcinome pulmonaire PT2aN0M0 découvert fin 2014,
  - lobectomie droite supérieure en mai 2015
  - radiochimiothérapie adjuvante.
  - première cure de chimiothérapie Cisplatine/Navelbine le 26/06/15

Examen [unité]	24/07/2015	02/07/2015	25/06/2015	08/06/2015		
Urée [mmol/l]	17.15	18.65	5.66			
Créatininémie [μmol/l]	319.1	481.8	96.4	79.6		
Clairance CKD-EPI [ml/mn/1.73m2]	12.13	7.39	51.68	65.14		
MDRD [ml/min/1.73m2]	13.3	8.3	53.2	65.6		
Na [mmol/l]	140	135	141	139		
K [mmol/l]	5.7	3.3	4	5.1		
Chlorémie [mmol/l]	102	98	106	103		
Réserve alcaline [mmol/l]	21.7			26		
Calcémie [mmol/l]	2.37		2.3			
Phosphorémie [mmol/l]	1.36					
Uricémie [μmol/l]	553.4					
Protidémie [g/l]	74.9					
Albumine sérique [g/l]	35.8	35		30.3		
Protéinurie [g/l]	0.14					
Créat. urinaire [μmol/L]	7204					
ProtU/CréatU [mg/mmol]	19.4					
Na urinaire [mmol/l]	67.6					
Hématurie [/mm3]	6					
Leucocyturie [/mm3]	74					



- HTA.
- Dyslipidémie.
- Ablation de polypes coliques.
  
- Mai 2014: Néphrectomie droite en pour un sarcome rénal.  
Créatinine post-néphrectomie:  
140µM
- 
- Chimiothérapie par Ifosfamide et adriamycine
  
- Evolution biologique
  - Cure 1: Créatinine post-cure:: 258µM puis 170 µM
  - Cure 2: Créatinine pl: 195µM

Septembre 2014:  
Biologie avant nouvelle cure  
chimiothérapie

Urée [mmol/l]	29.6
Créatininémie [µmol/l]	997
Clairance CKD-EPI [ml/mn/1.73m <sup>2</sup> ]	4.00
MDRD [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	4.8
Na [mmol/l]	140
K [mmol/l]	3.2
Chlorémie [mmol/l]	106
Réserve alcaline [mmol/l]	11.3
Calcémie [mmol/l]	2.04
Phosphorémie [mmol/l]	1.04
Uricémie [µmol/l]	460
Protidémie [g/l]	58



- Principaux antécédents:

- Sarcome du poumon droit traité par lobectomie supérieure droite le 27 Décembre 2007 puis chimiothérapie par IFOSFAMIDE et ADRIAMYCINE.
- Ablation d'un corps étranger du pied droit surinfecté en octobre 2014.
- Pas d'allergie connue.

- Février 2016: vient aux urgences pour douleurs thoracique atypique

Urée [mmol/l]	26.2
Créatininémie [ $\mu\text{mol/l}$ ]	665
Clairance CKD-EPI [ml/mn/1.73m <sup>2</sup> ]	8.09
MDRD [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	8.5
Na [mmol/l]	137
K [mmol/l]	4.9
Chlorémie [mmol/l]	102
Réserve alcaline [mmol/l]	18.1
Calcémie [mmol/l]	1.64
Phosphorémie [mmol/l]	0.90
Albumine sérique [g/l]	33.6
Protéinurie [g/l]	0.560
Créat. urinaire [ $\mu\text{mol/L}$ ]	6879
ProtU/CréatU [mg/mmol]	81.4

Hématies [T/l]	2.99
Hémoglobine [g/100ml]	9.10
VGM [ $\mu\text{m}^3$ ]	90.7
Leucocytes [G/l]	9.12
Poly. Neutrophiles [/mm <sup>3</sup> ]	7600
Lymphocytes [/mm <sup>3</sup> ]	1090
Plaquettes [ $10^9/l$ ]	333.0
INR [n]	1.16
TCA rapport (I.C.) []	1.28
Vitamina D3 25 OH [ng/ml]	8.94
Parath. 1-84(XL) [pg/ml]	127



- Cancer du sein gauche traité par mammectomie gauche, chimiothérapie et radiothérapie locorégionale en 1997 compliqué de métastases osseuses diffuses découvertes en 2010, actuellement traité par thérapie ciblée et hormonothérapie (AFINITOR-AROMASINE).
- HTA.
- Diabète de type II insulino-requérant depuis 3 ans.
  
- AFINITOR 10 mg : 1/jour.
- AROMASINE 25 mg : 1/jour.
- EUCREAS 50 mg/1000 mg : 1/jour.
- GLICAZIDE 30 mg LP : 2-0-0.
- HYTACAND 12.5 mg : 1-0-0.
- LYTOS 520 mg : 2-0-0.
- TIORFAN : 1-1-1.
- THERALENE : 5 gouttes le soir.
- Insuline lente selon protocole.

# Madame D: Biologie



Urée [mmol/l]	33.0
Créatininémie [ $\mu\text{mol/l}$ ]	1163
Na [mmol/l]	132
K [mmol/l]	4.7
Chlorémie [mmol/l]	86
Réserve alcaline [mmol/l]	20.7
Calcémie [mmol/l]	1.52
Phosphorémie [mmol/l]	2.54
Albumine sérique [g/l]	25.8
Hématies [T/l]	4.00
Hémoglobine [g/100ml]	11.20
VGM [ $\mu\text{m}^3$ ]	86.9
Leucocytes [G/l]	9.34
Poly. Neutrophiles [/mm <sup>3</sup> ]	8560
Lymphocytes [/mm <sup>3</sup> ]	460
Plaquettes [ $10^9/l$ ]	189.0
Prot C réactiv [mg/l]	104
INR [n]	1.04
TCA rapport (I.C.) []	1.15

Protéinurie [g/l]	2.87
Créat. urinaire [ $\mu\text{mol/L}$ ]	4928
ProtU/CréatU [mg/mmol]	582.2
Na urinaire [mmol/l]	68
K urinaire [mmol/l]	35
Urée urinaire [mmol/l]	74

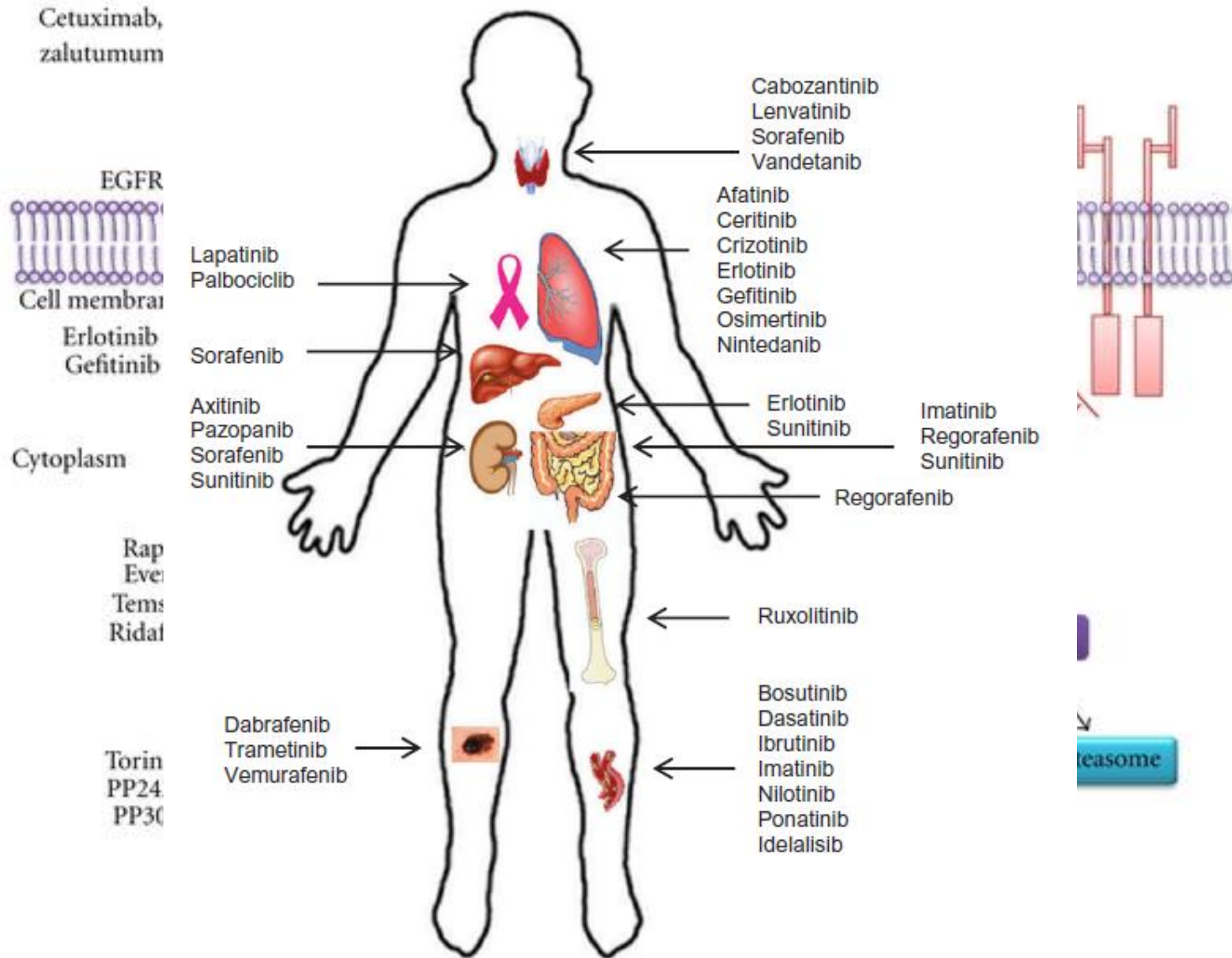
Transaminases ASAT (GOT) [UI/l]	59
Transaminases ALAT (GPT) [UI/l]	27
Phosphatases alc. [UI/l]	86
Gamma GT [UI/l]	73
Bilirubine totale [ $\mu\text{mol/l}$ ]	5.0
Hémoglobine glyquée [%]	8.0

Patiente confuse +++  
PL négative

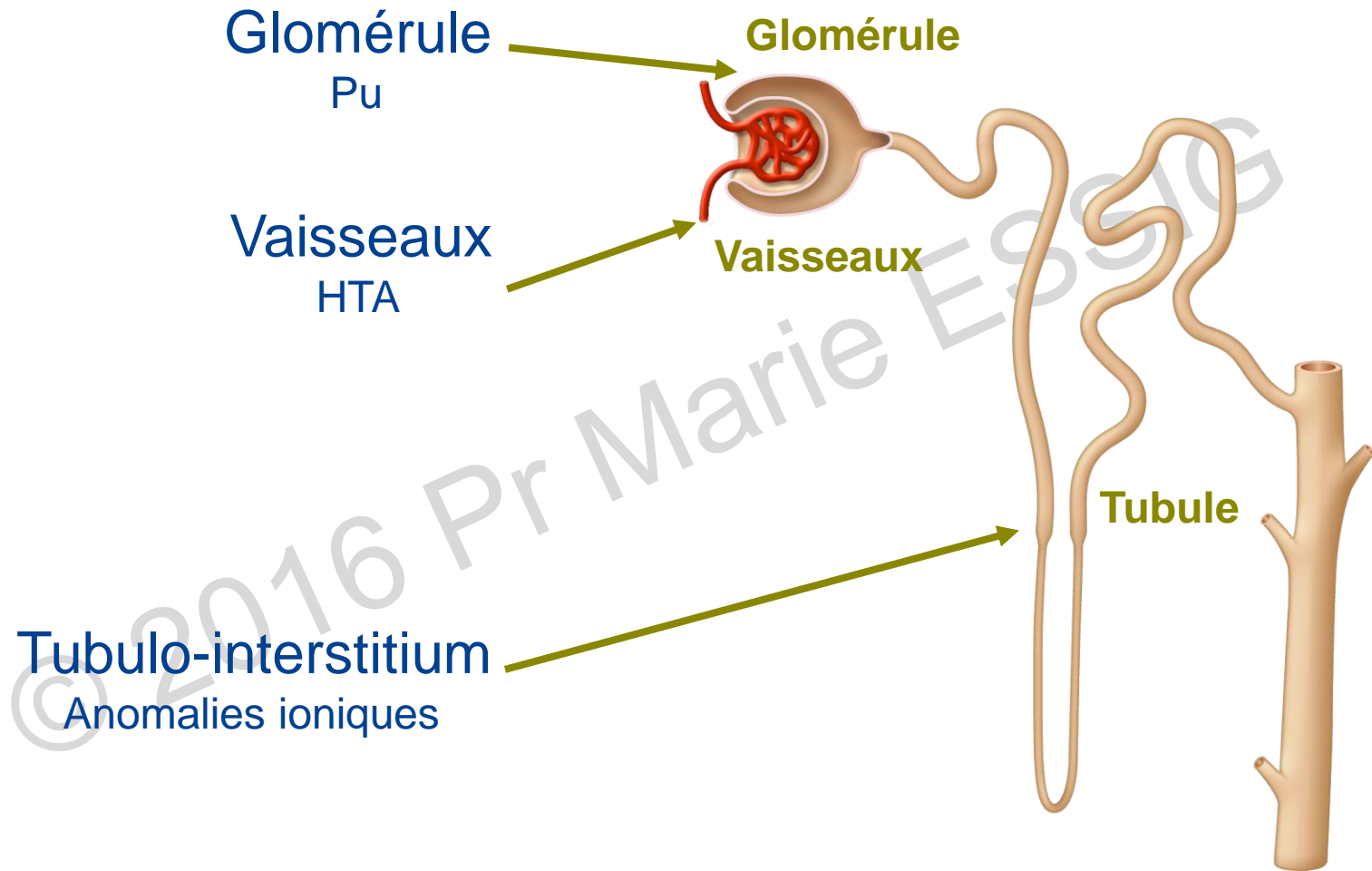




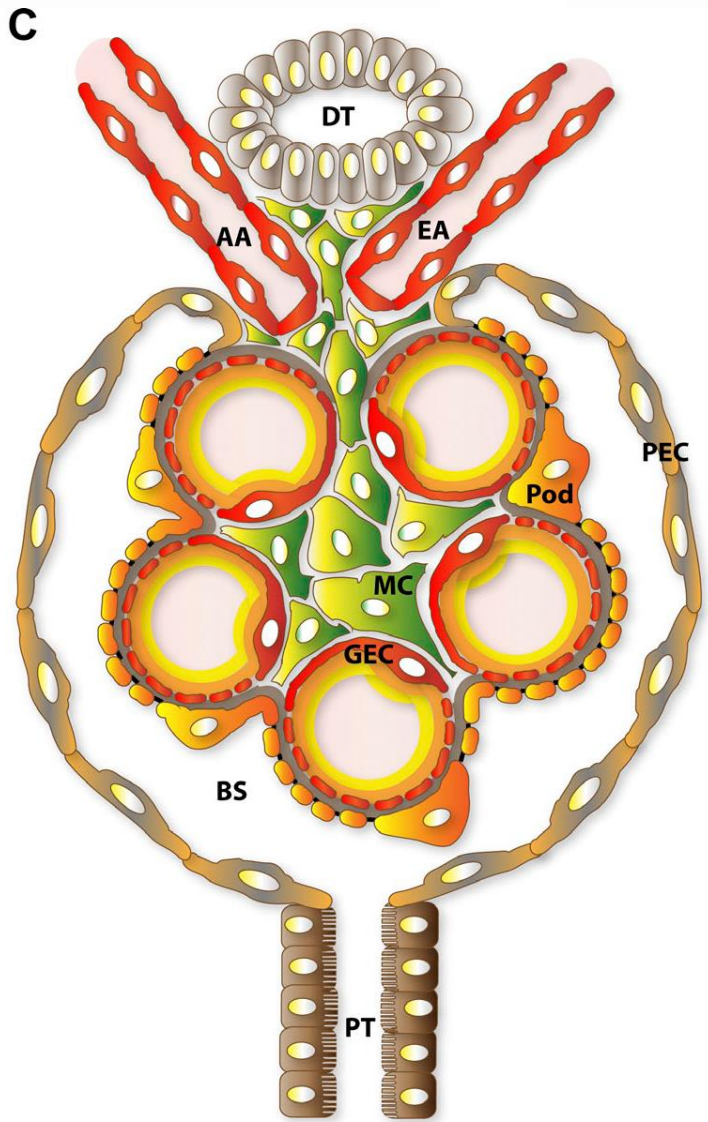
# Les nouveaux anticancéreux



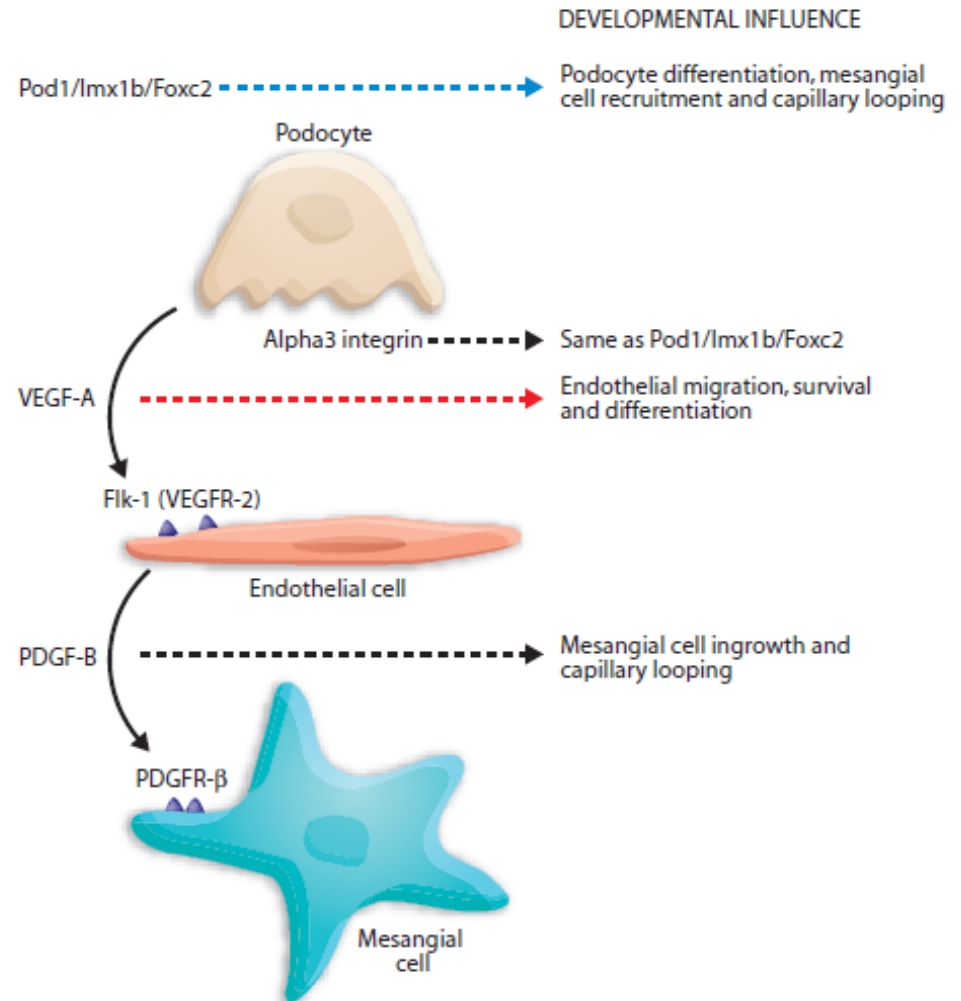
# Néphrotoxicités des anticancéreux



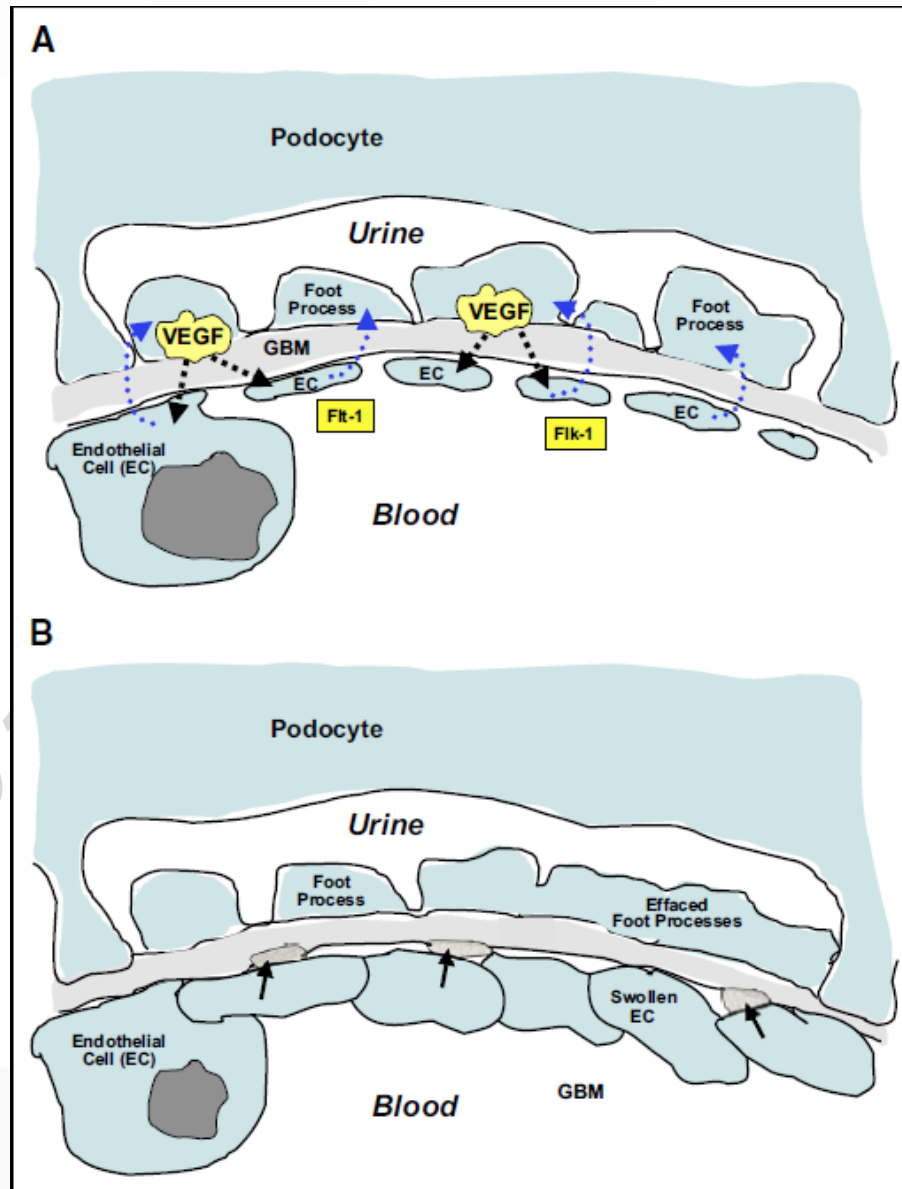
# Problématique glomérulaire



## Discussion paracrine entre cellules glomérulaires



# Effets glomérulaires des anti-VEGF



© 20

# Antiangiogéniques et rein

## Anti-VEGF

## Effets secondaires

### *Anticorps monoclonaux*

Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>)

HTA

Faible dose : HTA : incidence : 2–32 %

Forte dose : HTA : incidence : 21–30 %

Protéinurie

Protéinurie néphrotique

Syndrome néphrotique impur

Glomérulopathie à dépôt d'IgA

Néphrite interstitielle aiguë

MAT

### *Inhibiteurs des tyrosines kinases*

Sunitinib (Sutent<sup>®</sup>)

HTA : incidence : 20–26 %

MAT

Sorafénib (Nexavar<sup>®</sup>)

HTA : incidence : 16–33 %

Néphrite interstitielle aiguë

AZD2171

HTA

PTK787 (vatalanib)

HTA, protéinurie

ZD6474 (vandetanib, Zactima)

HTA, protéinurie

GW-786034 (Pazopanib)

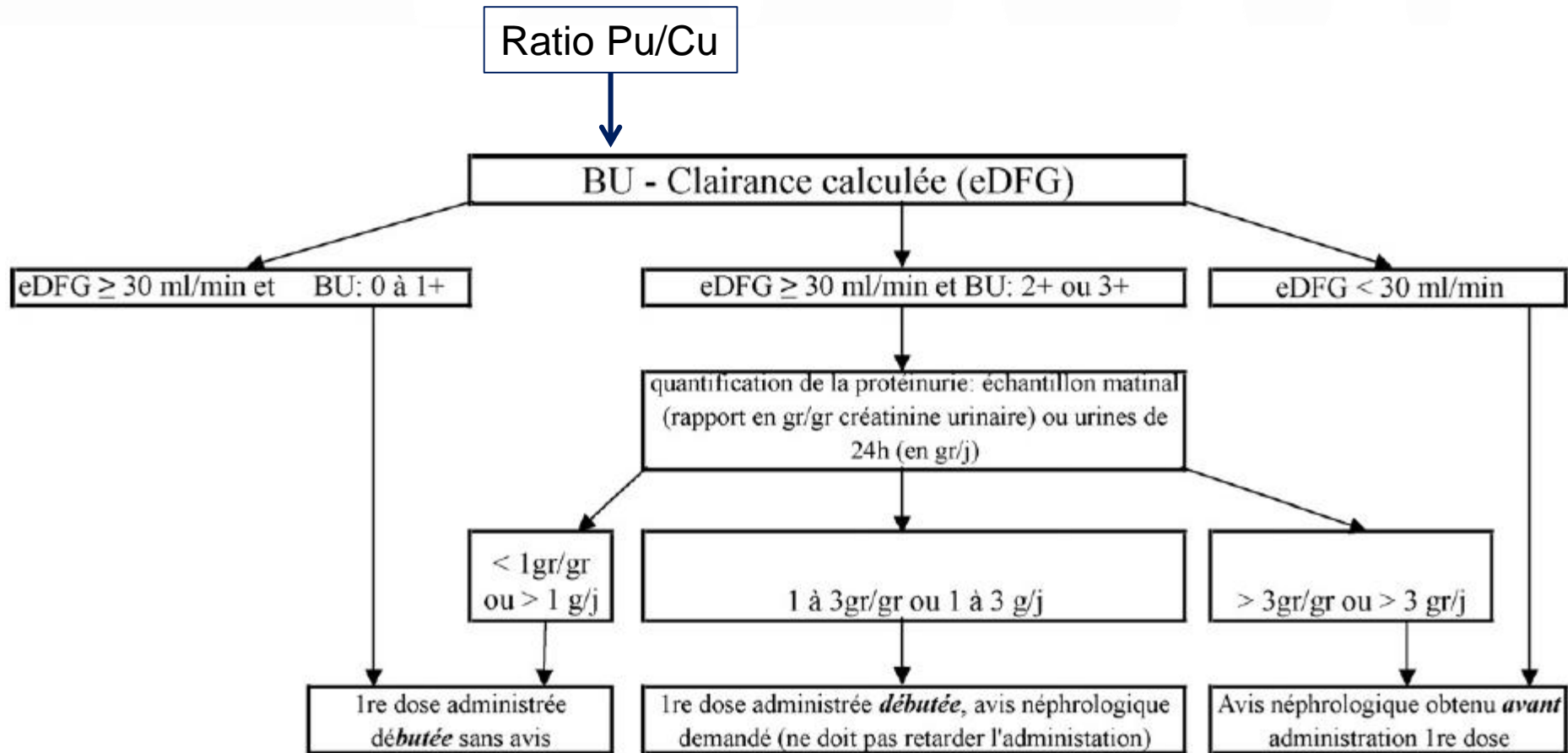
HTA

AG-013736 (Axitinib)

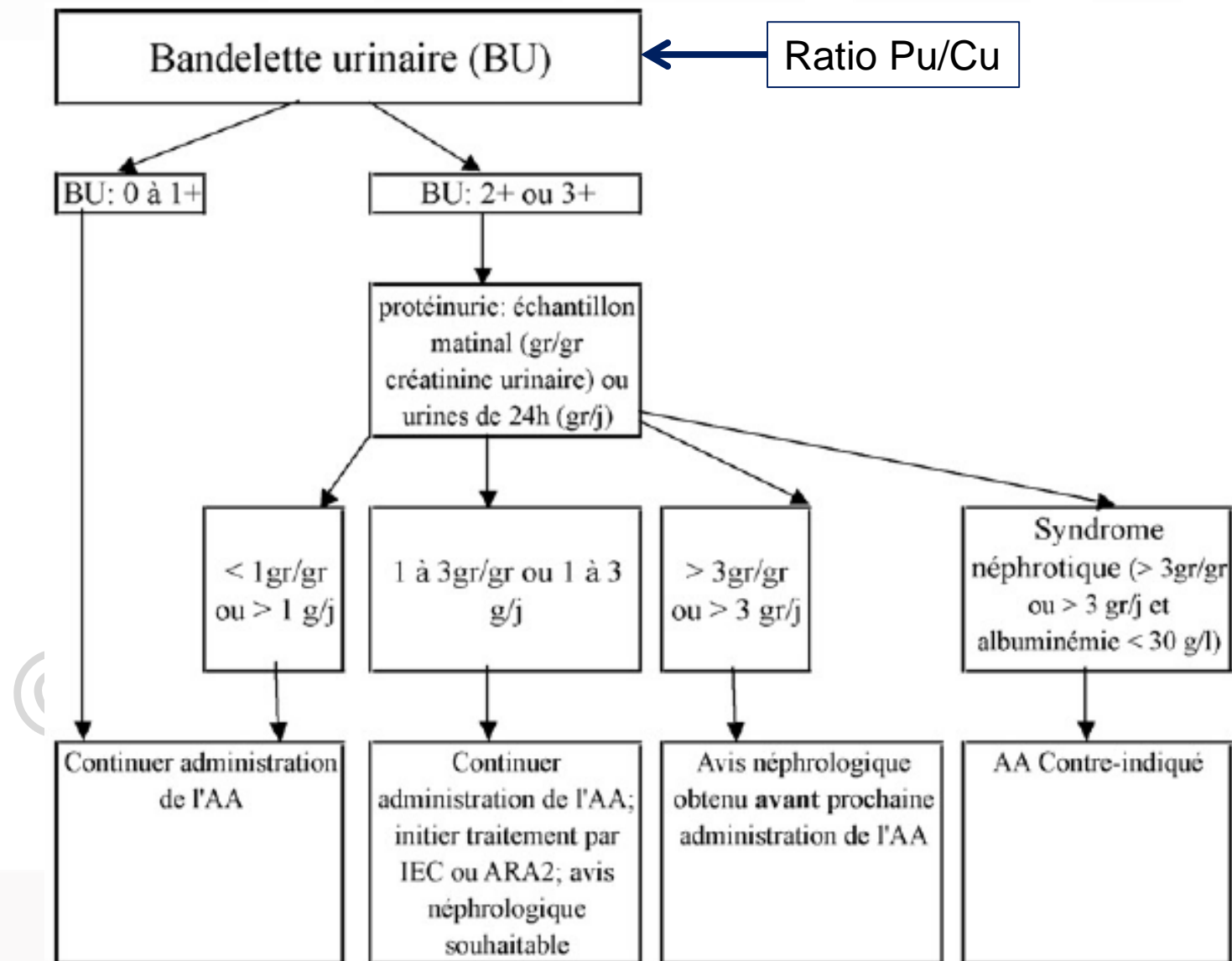
HTA, protéinurie



# Antiangiogénique: à l'initiation



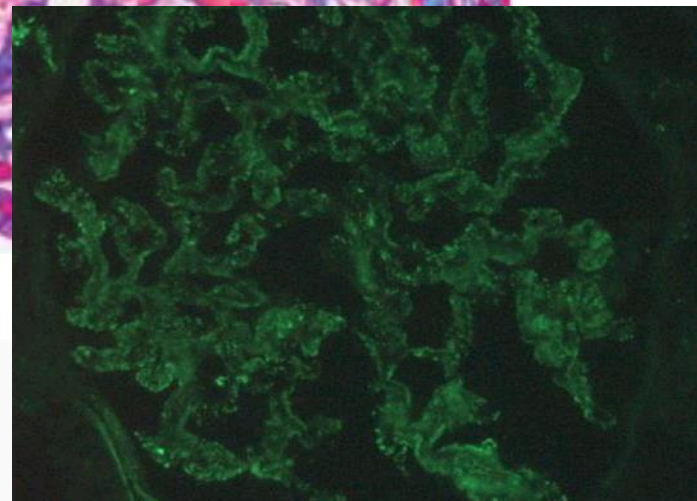
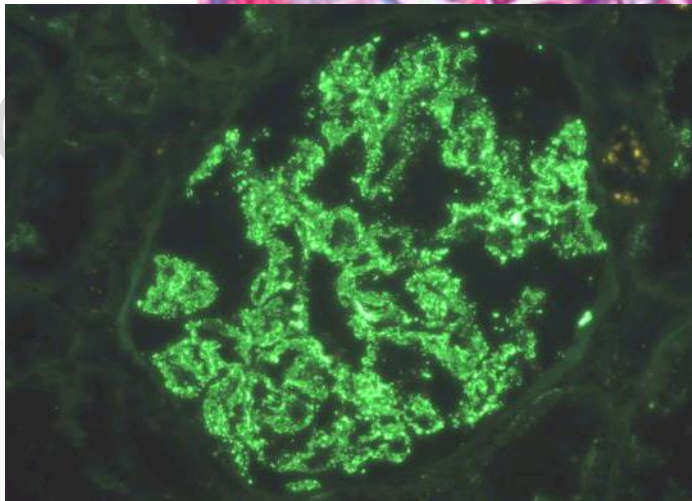
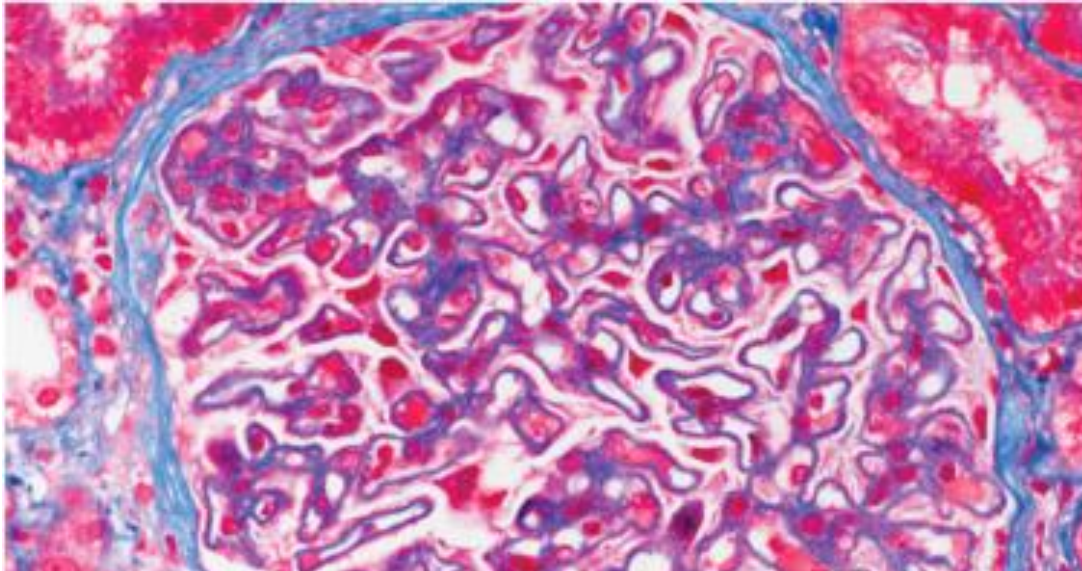
# Antiangiogénique: surveillance glomérulaire



# Dc différentiel:

## Glomérulonéphrite extramembraneuse paranéoplasique

- Dépôts d'IgG sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire







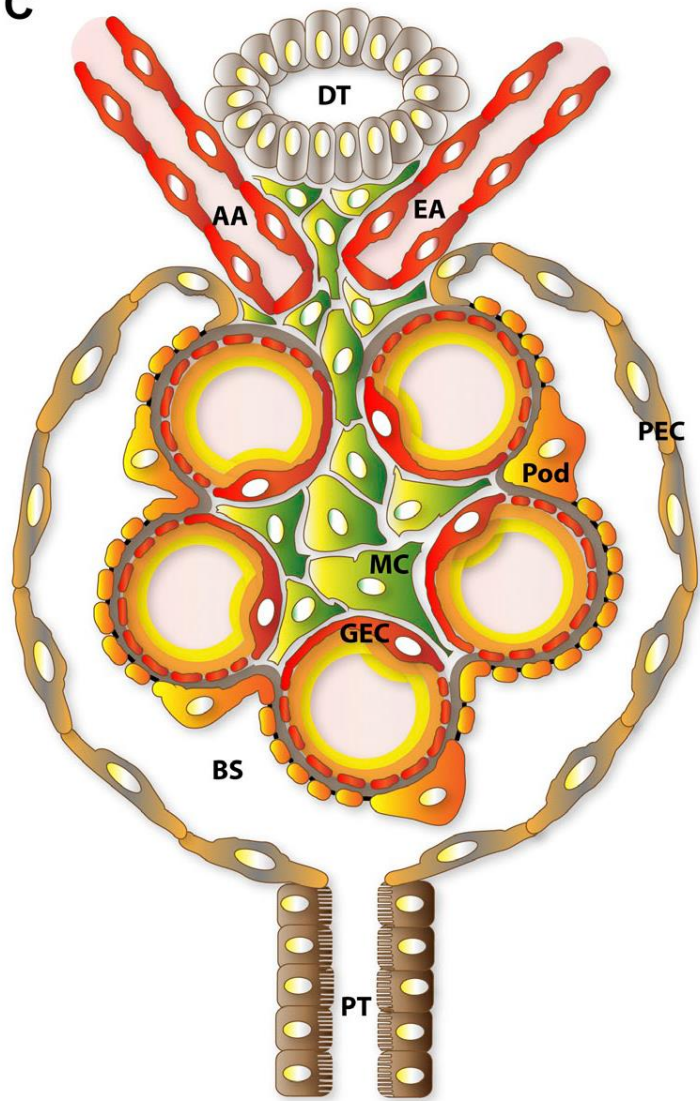
- Tumeur colique avec carcinose péritonéale diagnostiquée en 2012
- traitée par Protocole Follfox puis Foliri suivi d'un traitement par Avastin depuis juin 2014

Examen [unité]	21/01/2015	03/12/2014	17/11/2014	27/10/2014
Créatininémie [ $\mu\text{mol/l}$ ]		92		
Clairance CKD-EPI [ml/mn/1.73m <sup>2</sup> ]		71.51		
MDRD [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]		74.8		
Na [mmol/l]		137		
K [mmol/l]		4.6		
Calcémie [mmol/l]		2.4		
Phosphorémie [mmol/l]		1.06		
Albumine sérique [g/l]		37		
Protéinurie [g/l]	2.05	0.6	0.54	0.56
Créat. urinaire [ $\mu\text{mol/L}$ ]	6894		7036	8868
ProtU/CréatU [mg/mmol]	297.5		76.7	63.1

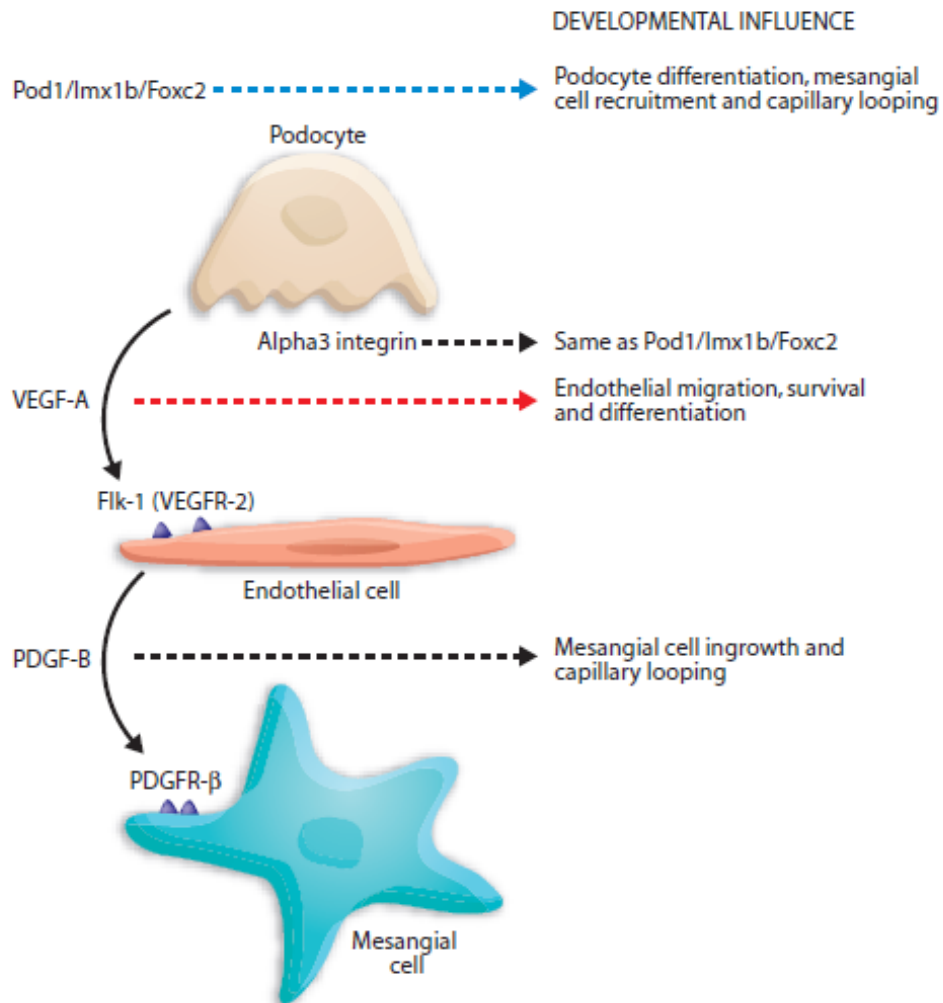
- Indication théorique à une biopsie rénale
- Initiation d'un traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine à visée antiprotéinurique
- Surveillance +++ évolution protéinurie et fonction rénale

# Problématique glomérulaire: de la protéinurie à la microangiopathie

C



## Discussion paracrine entre cellules glomérulaires



# Microangiopathie thrombotique

## Agression et activation des cellules endothéliales

Sécrétion de facteurs vasoactifs

➤ HTA

Agrégation plaquettaire

⇒ Thrombi fibrineux

➤ Thrombopénie

➤ Hémolyse sur les microthrombi

➤ Anémie avec schizocytes

↑ LDH, ↓ haptoglobine

Arrêt facteur paracrine « proinflammatoire »

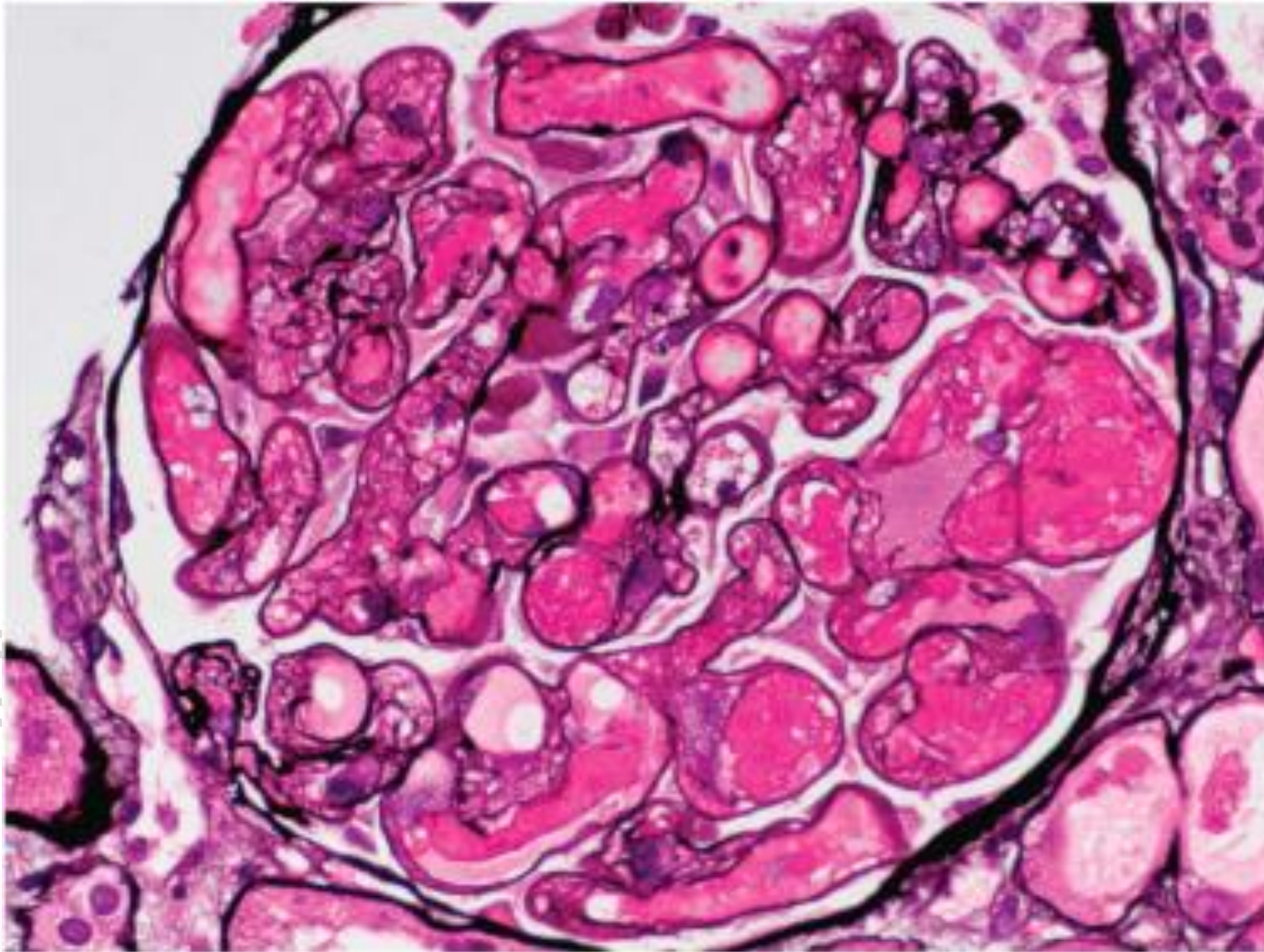
➤ Protéinurie

Arrêt facteur paracrine « proinflammatoire »

➤ Mésangiolyse

# Microangiopathie thrombotique

MAT au cours d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase



# Histologie rénale et antiangiogénique

Reference number	Drug	Dose	Time	Presentation	Biological TMA	TMA on renal biopsy	Immune deposits	Evolution
[2]	Bevacizumab	7.5 mg/kg/14 day	9 mo	Ht, Pu	Tp	Yes	No	Pu decrease after drug cessation
[2]	Bevacizumab	7.5 mg/kg/14 day	3 mo	Pu	No	Yes	No	Pu decrease after drug cessation
[2]	Bevacizumab	15 mg/kg/21 day	7 mo	RF, Ht, Pu	No	Yes	No	Rapid death due to malignant disease
[2]	Bevacizumab	10 mg/kg/14 day	3 mo	RF, Hu, Pu	No	Yes <sup>a</sup>	Mesangial IgA	RF and Pu normalization after drug cessation
[2]	Bevacizumab	10 mg/kg/14 day	5 mo	RF, Pu	Tp, Sch	Yes <sup>a</sup>	No	RF stabilization after plasmapheresis
[2]	Bevacizumab	15 mg/kg/21 day	9 mo	Pu	No	Yes	Mesangial IgA	Drug continued for 8 mo, stable Pu
[3]	Bevacizumab	Stopped 2 mo before	15 mo	RF, Ht, Pu	Mild Tp	Yes	Subendoth+mesangial IgA predominant	Mild improvement of RF and Pu
[6]	Bevacizumab	10 mg/kg/14 day	2 mo	NS, Ht, RF	Tp, HA	Yes <sup>a</sup>	No	Persistent Pu after drug cessation, relapse under sunitinib
[7]	VEGF trap	4 mg/kg/14 day	1 mo	NS, Hu	NR	Yes <sup>a</sup>	No	Almost complete recovery after drug cessation
This case	Sunitinib	37.5 mg/day	6 mo	Ht, Pu	No	Yes <sup>a</sup>	Subendoth+mesangial IgA, IgM	Sunitinib continued for 3 mo, resolution of Pu under ARB

# Microangiopathie thrombotique

- Principaux traitements anticancéreux impliqués
  - Antiangiogénique
  - Mitomycine C
  - Gemcitabine
- Principes de traitement
  - Arrêt du traitement inducteur
  - Contrôle de la pression artérielle +++
    - Inhibiteur du système rénine-angiotensine ++
  - Plasmathérapie dans les formes graves
    - Efficacité +/-



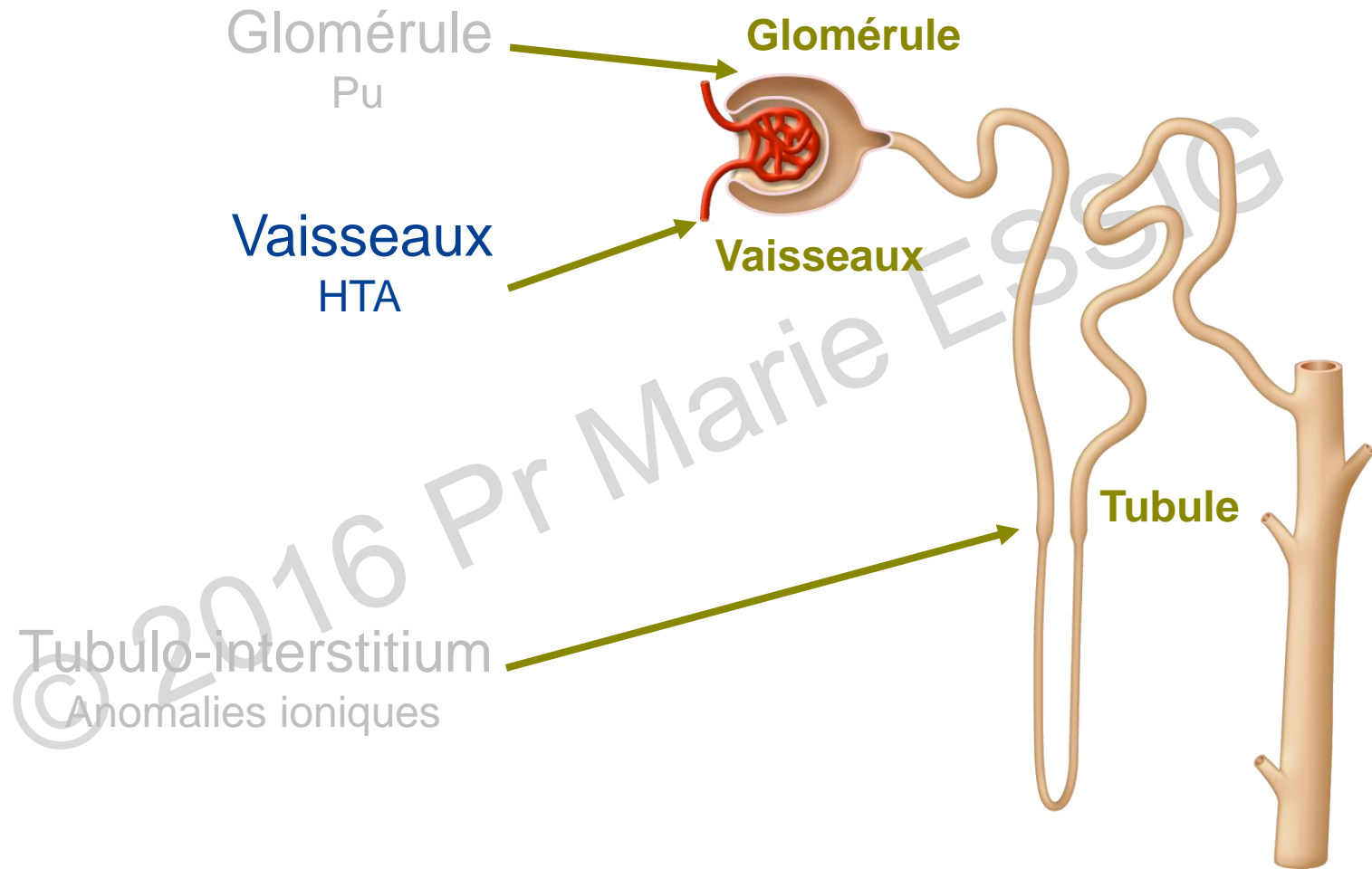
- carcinome épidermoïde de la marge anale T1N+ découvert à l'occasion d'une anémie microcytaire.
  - Exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie complémentaire interrompue en raison d'une brûlure
  - 5 cures de chimiothérapie par un protocole MITOMYCINE C 5 FU.
  - 3 semaines plus tard:
    - hémoglobine 6,5 g/dl, plaquettes 14 000/mm<sup>3</sup>, c
    - réatininémie 151 µmol/l, (DFGe: 31 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
  - Progression de l'insuffisance rénale: créatinine: 213 µmol/ puis 271µM
  - Anémie normochrome régénérative: 8,4g/dL, Plaquettes entre 50 et 60000 /mm<sup>3</sup>
  - Myélogramme: pas d'origine centrale à la thrombopénie
- 
- Microangiopathie grave secondaire au traitement par mitomycine C
  - Contrôle de la pression artérielle +++
  - Plasmathérapie de « sauvetage »

# Autres Glomérulopathies associées aux anticancéreux

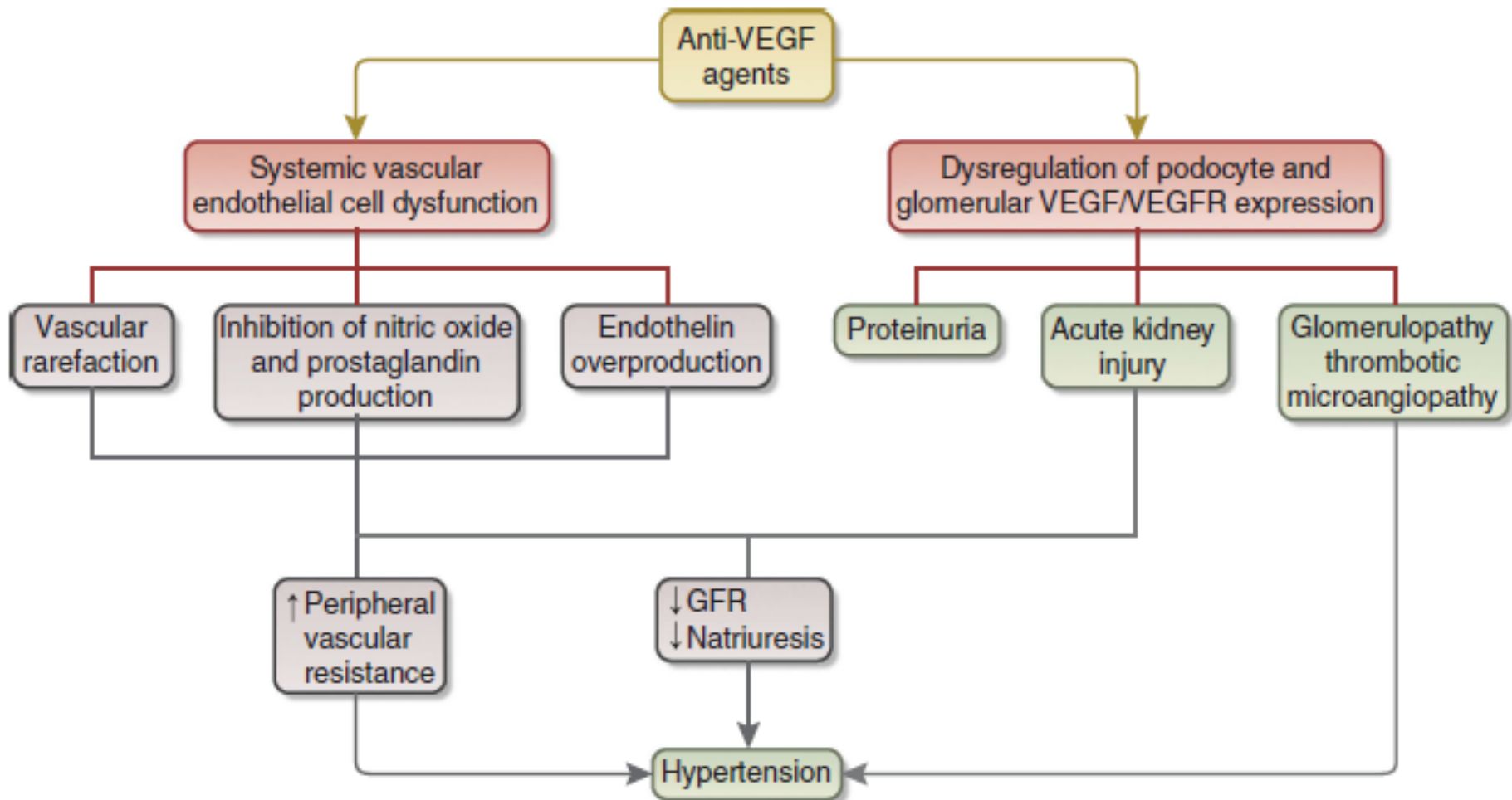
- Hyalinose segmentaire et focale
  - Inhibiteur mTOR,
  - Adrimaycine, daunorubicine,
  - Interféron,
  - Biphosphonate (Pamidronate)
- Glomérulonéphrite immune « lupus-like »
  - Ipilimumab



# Problématique vasculaire

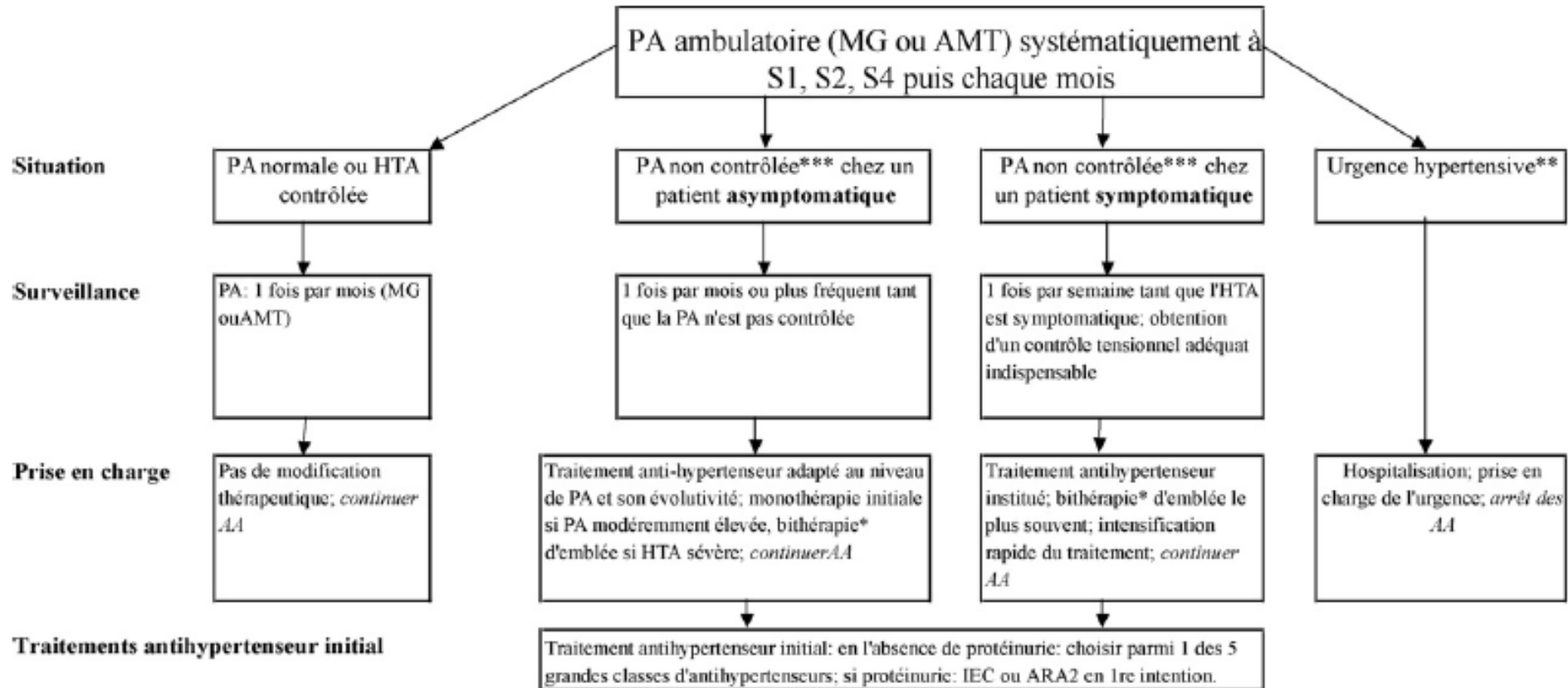


# Antiangiogénique et Pression artérielle

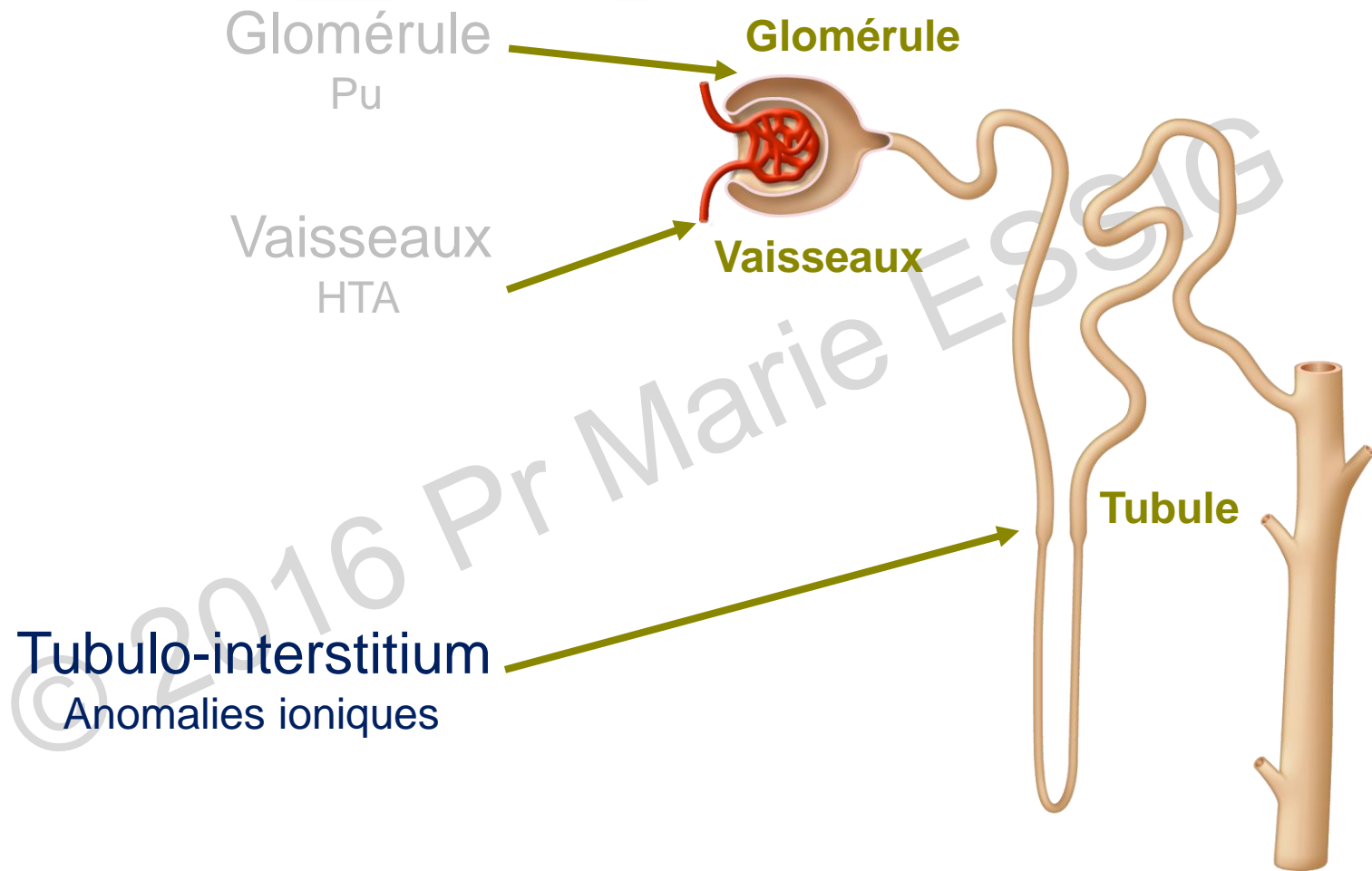


# Antiangiogénique et pression artérielle

## Prise en charge



# Problématique tubulo-interstitielle

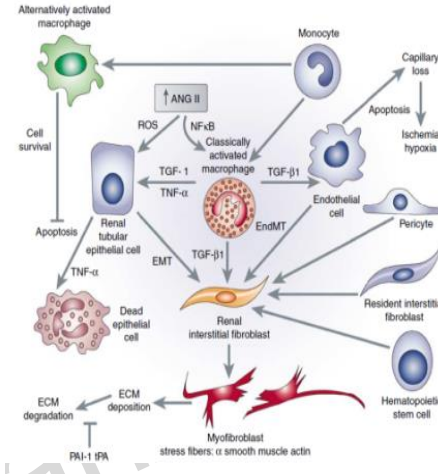
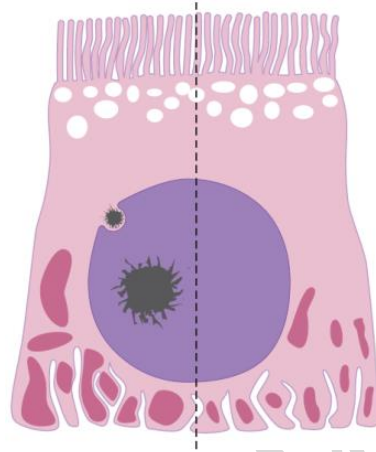


# Problématique tubulo-interstielle

## Toxicité cellulaire directe

Cisplatine  
Ifosfamide  
Permetrexed

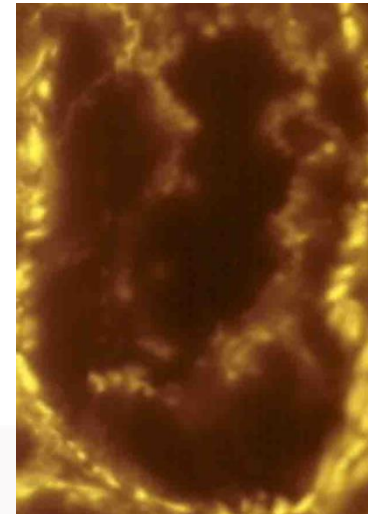
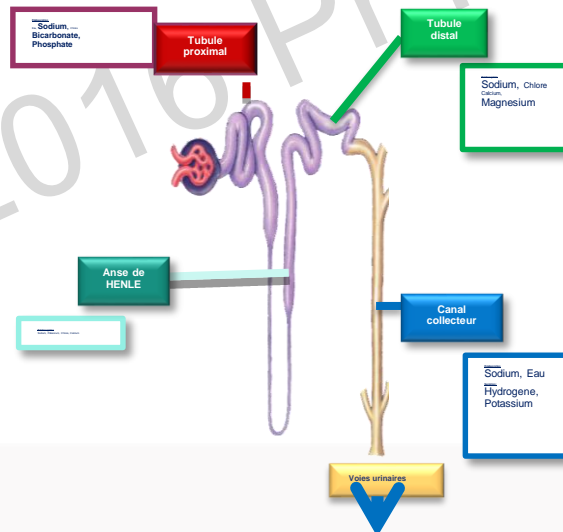
...  
.....



## Inflammation interstielle

Antagonistes CTLA4,  
Antagonistes PD1/PD-L1

## Effets d'aval



## Obstruction tubulaire

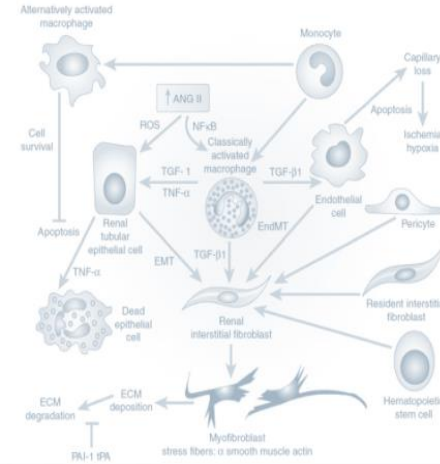
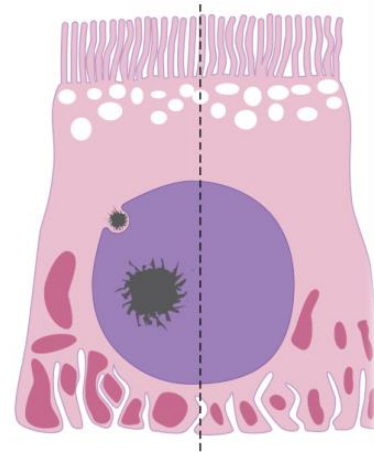
« Myelome »  
Méthotrexate

# Problématique tubulo-interstielle: Toxicité cellulaire = nécrose tubulaire aiguë

Toxicité cellulaire directe

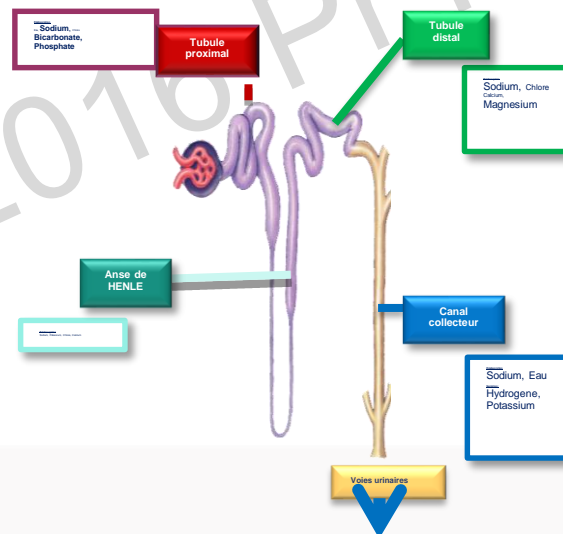
Cisplatine  
Ifosfamide  
Permetrexed,

....  
...  
.....



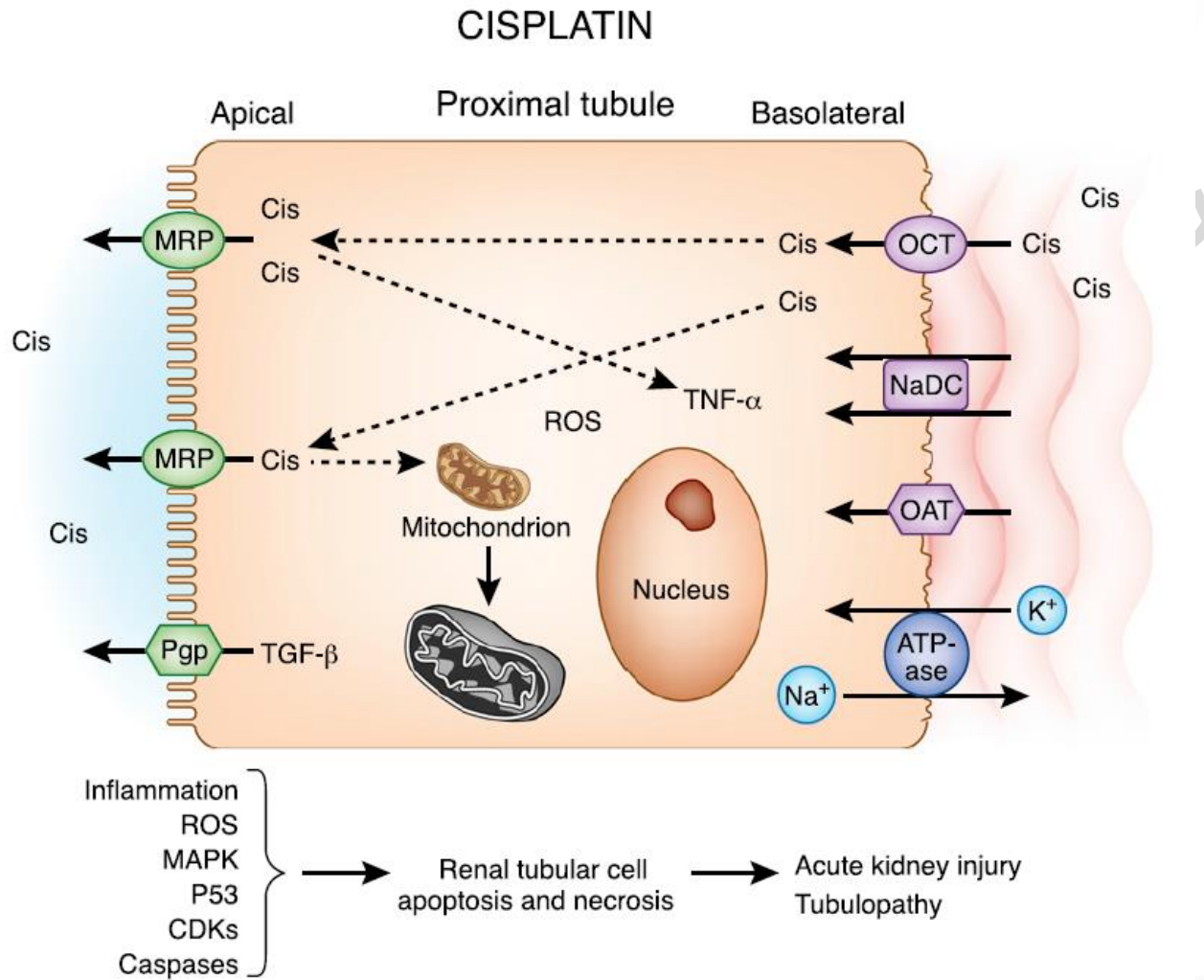
Inflammation interstitielle  
Antagonistes CTLA4,  
Antagonistes PD1/PD-L1

Effets d'aval

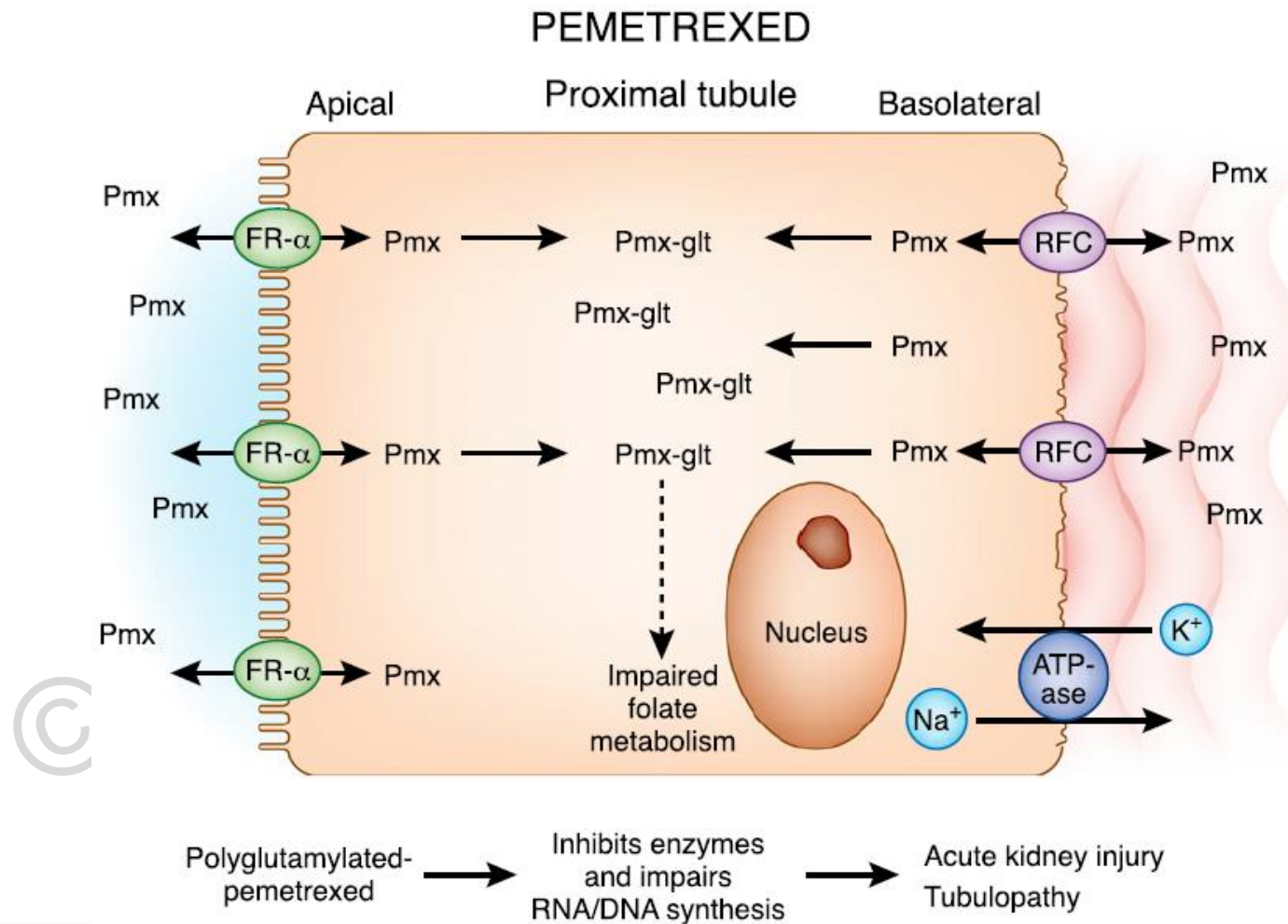


Obstruction tubulaire  
« Myelome »  
Méthotrexate

# Cisplatin



# Permetrexed

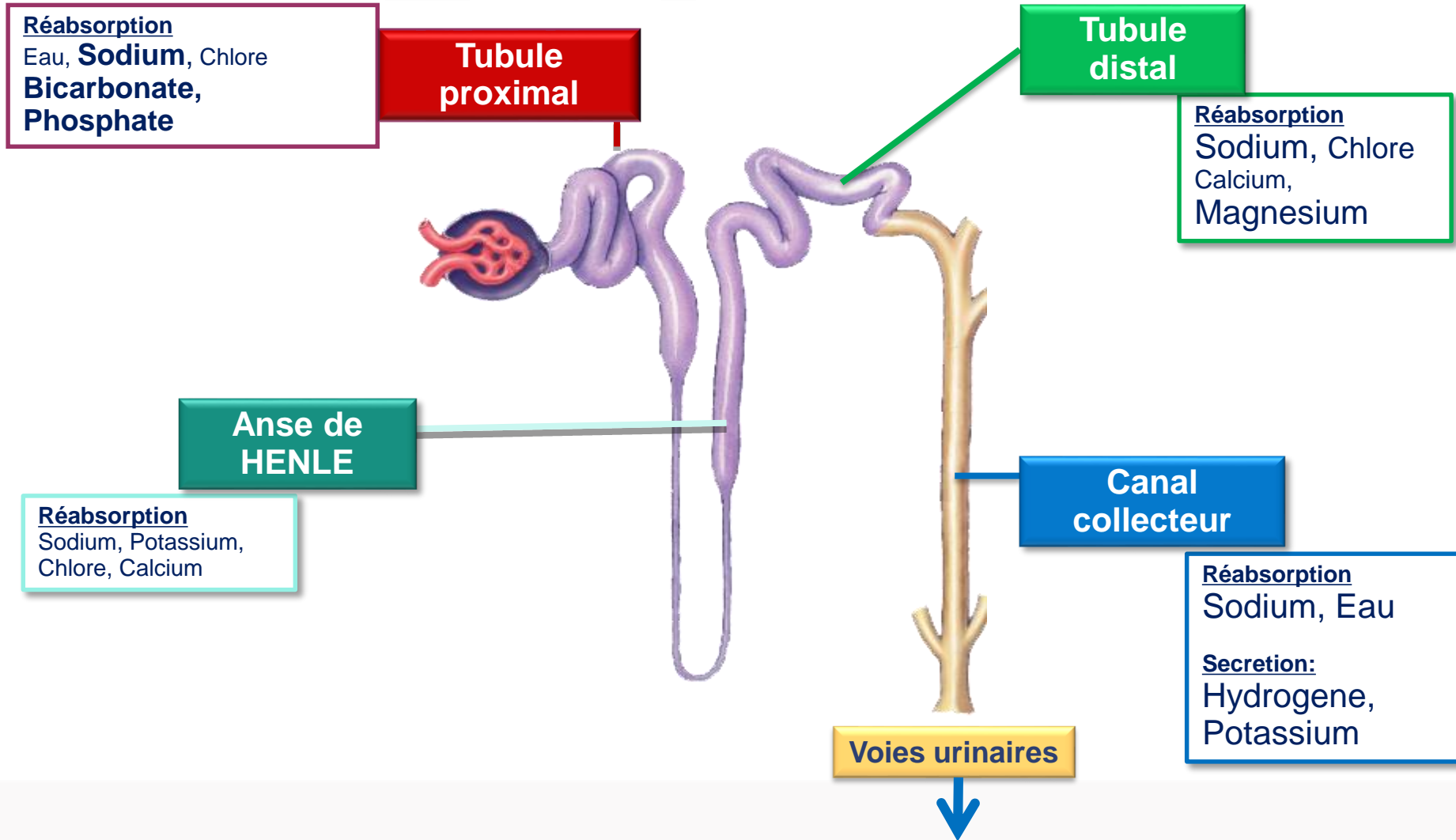




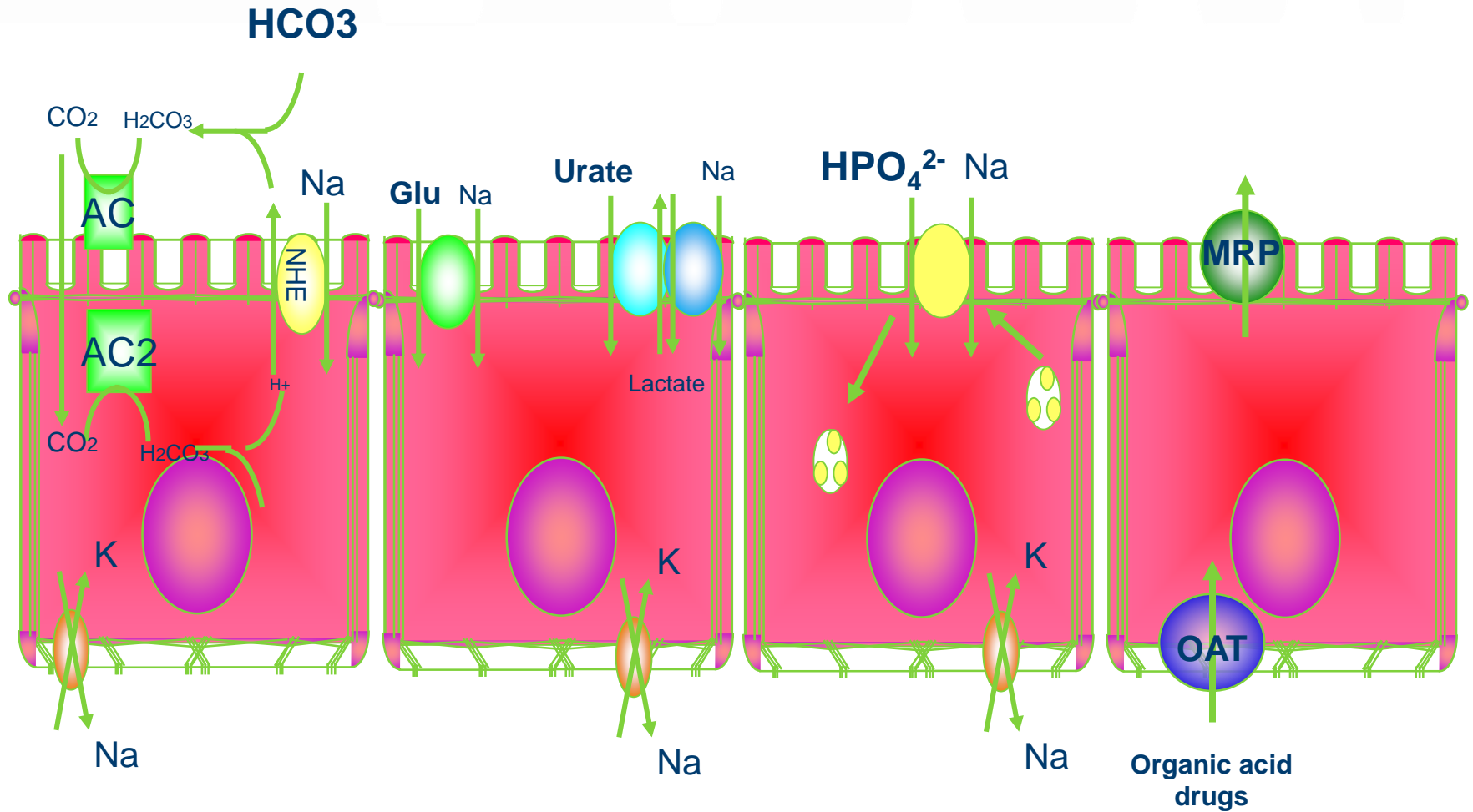
# Toxicité cellulaire

- Cisplatine: IRA chez 20 à 30% des patients
- Ifosfamide: IRC: 30 à 60% des patients selon les études, 1,4 à 5% de syndrome de Fanconi
- Permetrexed:
  - *21%: Pemetrexed induced acute kidney injury in patients with non-small cell lung cancer: reversible and chronic renal damage. J Nephrol. 2015 Apr;28(2):187-91. doi: 10.1007/s40620-014-0117-5. Epub 2014 Jul 2.*
  - *“Renal insufficiency is the leading cause of double maintenance (bevacizumab and pemetrexed) discontinuation for toxicity to advanced non-small cell lung cancer in real world setting. Lung Cancer. 2015 Aug;89(2):161-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.05.005. Epub 2015 May 15. PMID: 26037036 “*

# Conséquences tubulaires d'aval

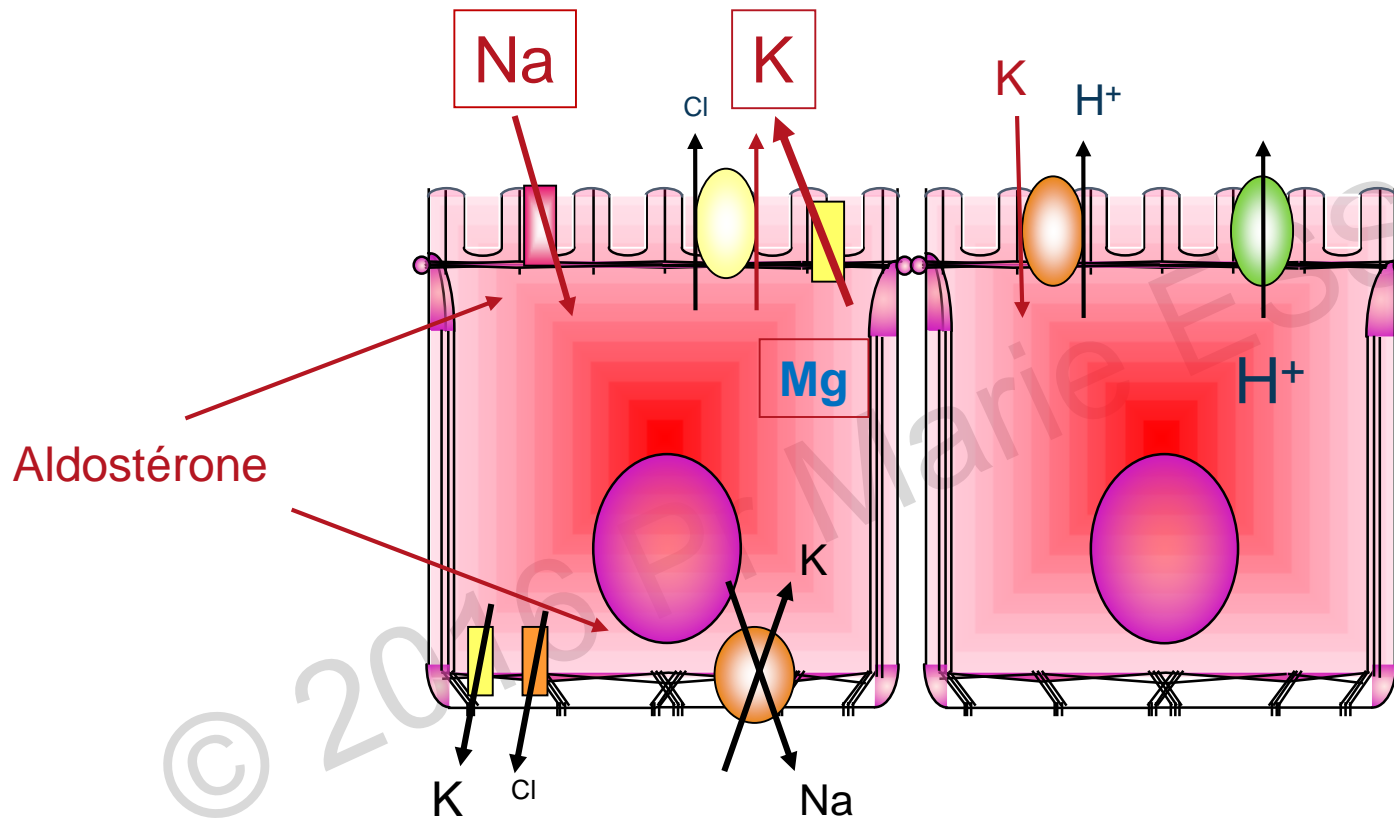


# Réabsorption proximale



➤ Atteinte proximale : acidose + hypophosphatémie + retentissement d'aval

# Retentissement d'aval : canal collecteur



Diminution de la réabsorption proximale de Na<sup>+</sup> ⇒ augmentation de la réabsorption dans canal collecteur ⇒ augmentation de la sécrétion de K<sup>+</sup>  
⇒ Hypokaliémie



- HTA ancienne traitée par Alteis Duo et Bisoprolol
- Adénocarcinome pulmonaire PT2aN0M0 découvert fin 2014,

Examen [unité]	24/07/2015	02/07/2015	25/06/2015	08/06/2015		
Urée [mmol/l]	17.15	18.65	5.66			
Créatininémie [ $\mu\text{mol/l}$ ]	319.1	481.8	96.4	79.6		
Clairance CKD-EPI [ml/mn/1.73m <sup>2</sup> ]	12.13	7.39	51.68	65.14		
MDRD [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	13.3	8.3	53.2	65.6		
Na [mmol/l]	140	135	141	139		
K [mmol/l]	5.7	3.3	4	5.1		
Chlorémie [mmol/l]	102	98	106	103		
Réserve alcaline [mmol/l]	21.7			26		
Calcémie [mmol/l]	2.37		2.3			
Phosphorémie [mmol/l]	1.36					
Uricémie [ $\mu\text{mol/l}$ ]	553.4					
Protidémie [g/l]	74.9					
Albumine sérique [g/l]	35.8	35		30.3		
Protéinurie [g/l]	0.14					
Créat. urinaire [ $\mu\text{mol/L}$ ]	7204					
ProtU/CréatU [mg/mmol]	19.4					
Na urinaire [mmol/l]	67.6					
Hématurie [/mm <sup>3</sup> ]	6					
Leucocyturie [/mm <sup>3</sup> ]	74					



- Arrêt chimiothérapie
- Compensation ionique: Bicarbonate de Na, Diffu K
- Fonction rénale 07/16:  
Créatinine pl: 203  $\mu\text{M}$  (DFGe: 22 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)





- Mai 2014: Néphrectomie droite en pour un sarcome rénal. Créatinine post-néphrectomie: 140 $\mu$ M
- Chimiothérapie par Ifosfamide et adriamycine
- Evolution biologique
  - Cure 1: Créatinine post-cure:: 258 $\mu$ M puis 170  $\mu$ M
  - Cure 2: Créatinine pl: 195 $\mu$ M

<b>Urée</b> [mmol/l]	29.6
<b>Créatininémie</b> [ $\mu$ mol/l]	997
<b>Clairance CKD-EPI</b> [ml/mn/1.73m <sup>2</sup> ]	4.00
<b>MDRD</b> [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	4.8
<b>Na</b> [mmol/l]	140
<b>K</b> [mmol/l]	3.2
<b>Chlorémie</b> [mmol/l]	106
<b>Réserve alcaline</b> [mmol/l]	11.3
<b>Calcémie</b> [mmol/l]	2.04
<b>Phosphorémie</b> [mmol/l]	1.04
<b>Uricémie</b> [ $\mu$ mol/l]	460
<b>Protidémie</b> [g/l]	58

Arrêt chimiothérapie

Supplémentation Diffu K, Bicarbonate de Na

Evolution: Dialyse à partir d'avril 2015



- Principaux antécédents:

- Sarcome du poumon droit traité par lobectomie supérieure droite le 27 Décembre 2007 puis chimiothérapie par IFOSFAMIDE et ADRIAMYCINE.

Urée [mmol/l]	26.2
Créatininémie [μmol/l]	665
Clairance CKD-EPI [ml/mn/1.73m2]	8.09
MDRD [ml/min/1.73m2]	8.5
Na [mmol/l]	137
K [mmol/l]	4.9
Chlorémie [mmol/l]	102
Réserve alcaline [mmol/l]	18.1
Calcémie [mmol/l]	1.64
Phosphorémie [mmol/l]	0.90
Albumine sérique [g/l]	33.6
Protéinurie [g/l]	0.560
Créat. urinaire [μmol/L]	6879
ProtU/CréatU [mg/mmol]	81.4

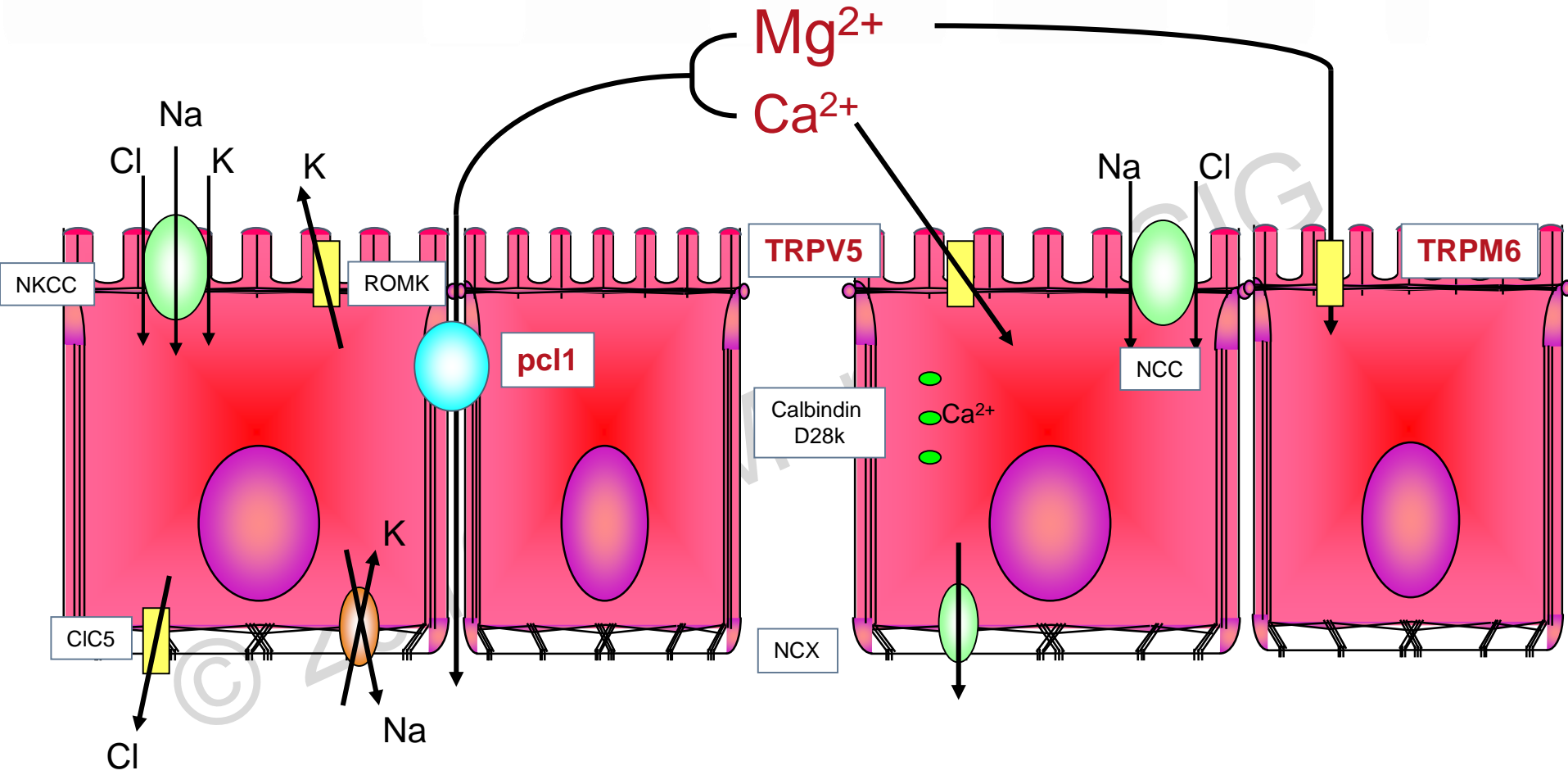
Hématies [T/l]	2.99
Hémoglobine [g/100ml]	9.10
VGM [μm <sup>3</sup> ]	90.7
Leucocytes [G/l]	9.12
Poly. Neutrophiles [/mm <sup>3</sup> ]	7600
Lymphocytes [/mm <sup>3</sup> ]	1090
Plaquettes [10 <sup>9</sup> /l]	333.0
INR [n]	1.16
TCA rapport (I.C.) []	1.28
Vitamina D3 25 OH [ng/ml]	8.94
Parath. 1-84(XL) [pg/ml]	127

PBR: fibrose 90%, pains à cacheter (glomérule scléreux: 7/10), nécrose tubulaire +++

➤ Début épuration extra-rénale



# La problématique du magnésium



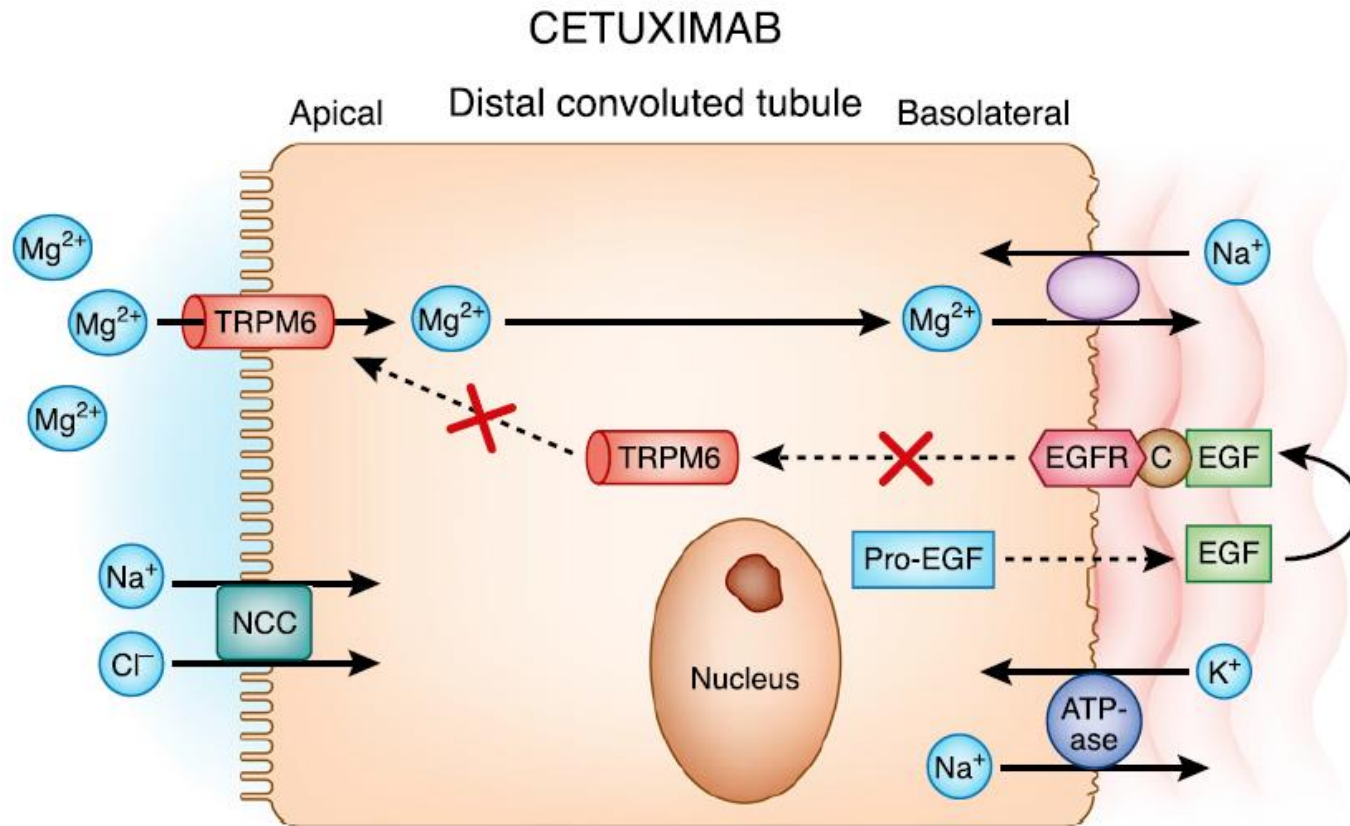
Anse de Henlé

Tube contourné distal

Toxicité cisplatine, ifosfamide, ...



# Effets spécifiques: Cetuximab et Mg

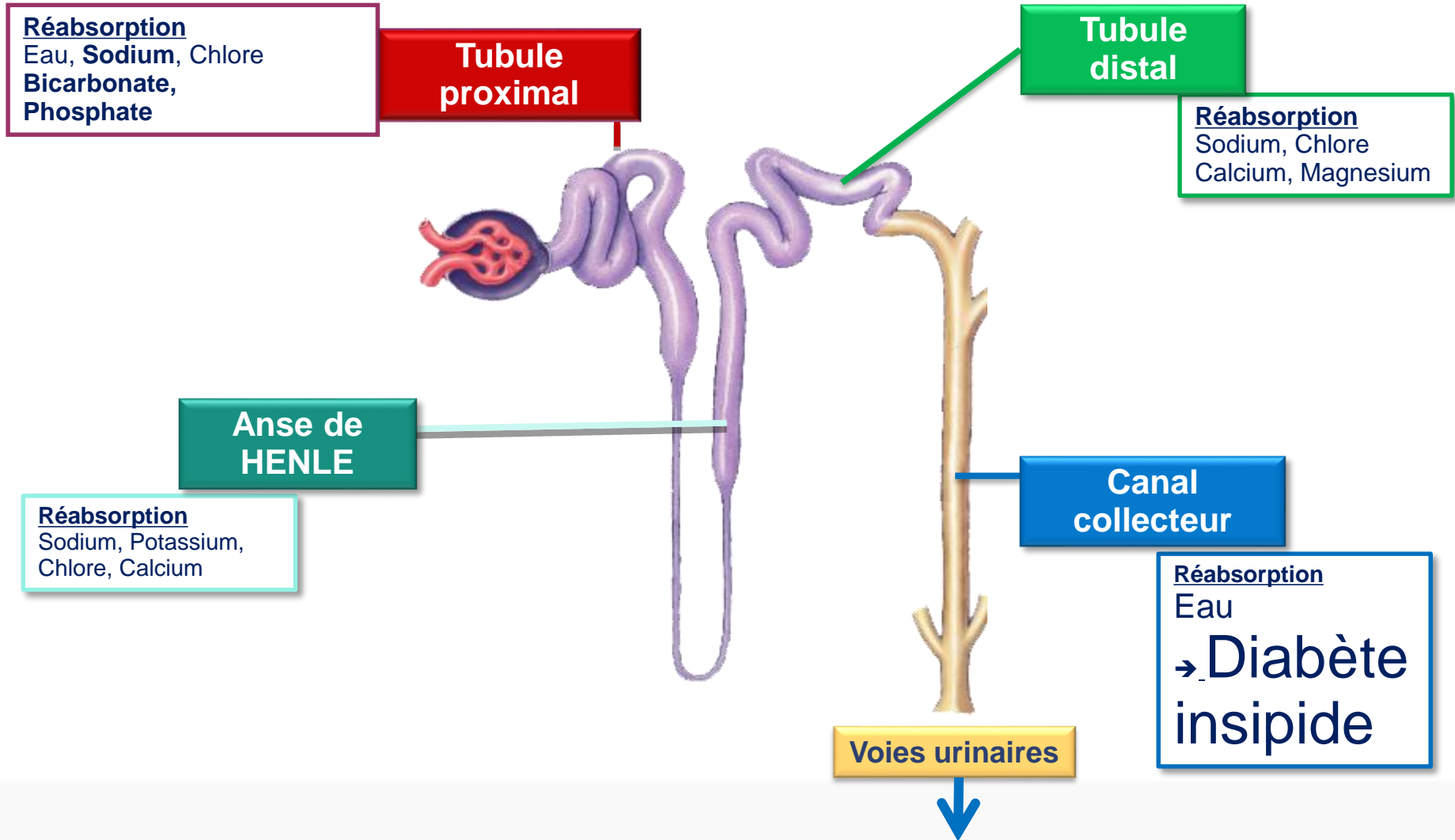


Cetuximab competes with EGF at EGFR → Blunts movement of TRPM6 to the apical membrane → Renal  $Mg^{2+}$  wasting  
Hypomagnesemia

# La problématique du Magnésium

- Madame B
  - Monsieur G
  - Monsieur K
- 
- Supplémentation en magnésium
  - Mag 2 sachet: 184 mg Mg élément (7,6 mmol) / sachet
  - Cp: 100mg élément/cp; ampoule: 122 mg élément/amp, Magne B6: 48mg élément/cp
- 
- *prise en charge dérogatoire selon l'avis de l'Afssaps en date du 31 août 2009: « Toutes les spécialités à base de Magnésium non associé, administrées par voie orale dans le traitements des cas de carences avérées secondaires à une entéropathie sévère ou associées à une tubulopathie ou un syndrome néphrotique dans les posologies de l'AMM »*

# Autres conséquences tubulaires d'aval

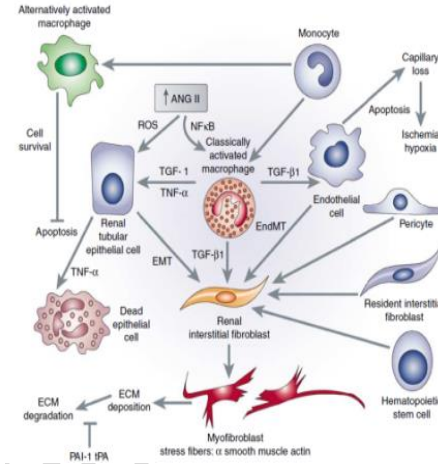
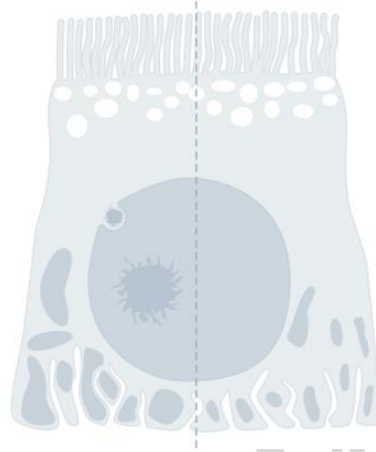


# Problématique tubulo-interstielle

Toxicité cellulaire directe

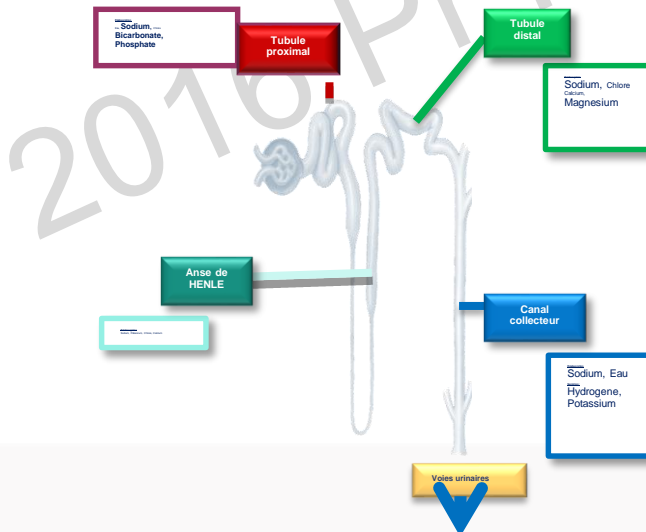
Cisplatine  
Ifosfamide  
Permetrexed

...  
.....



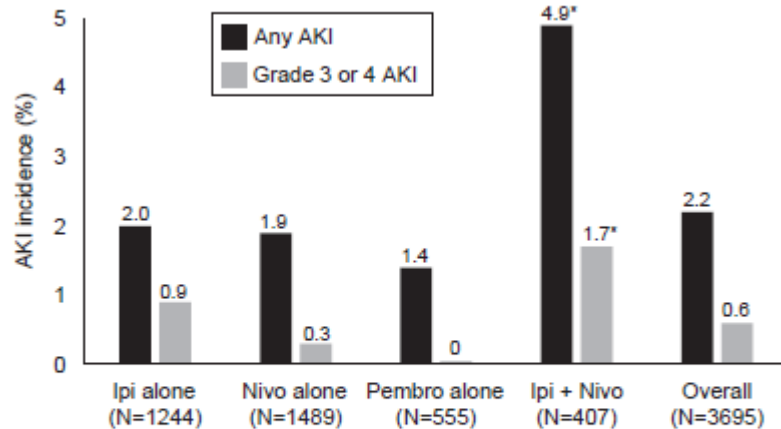
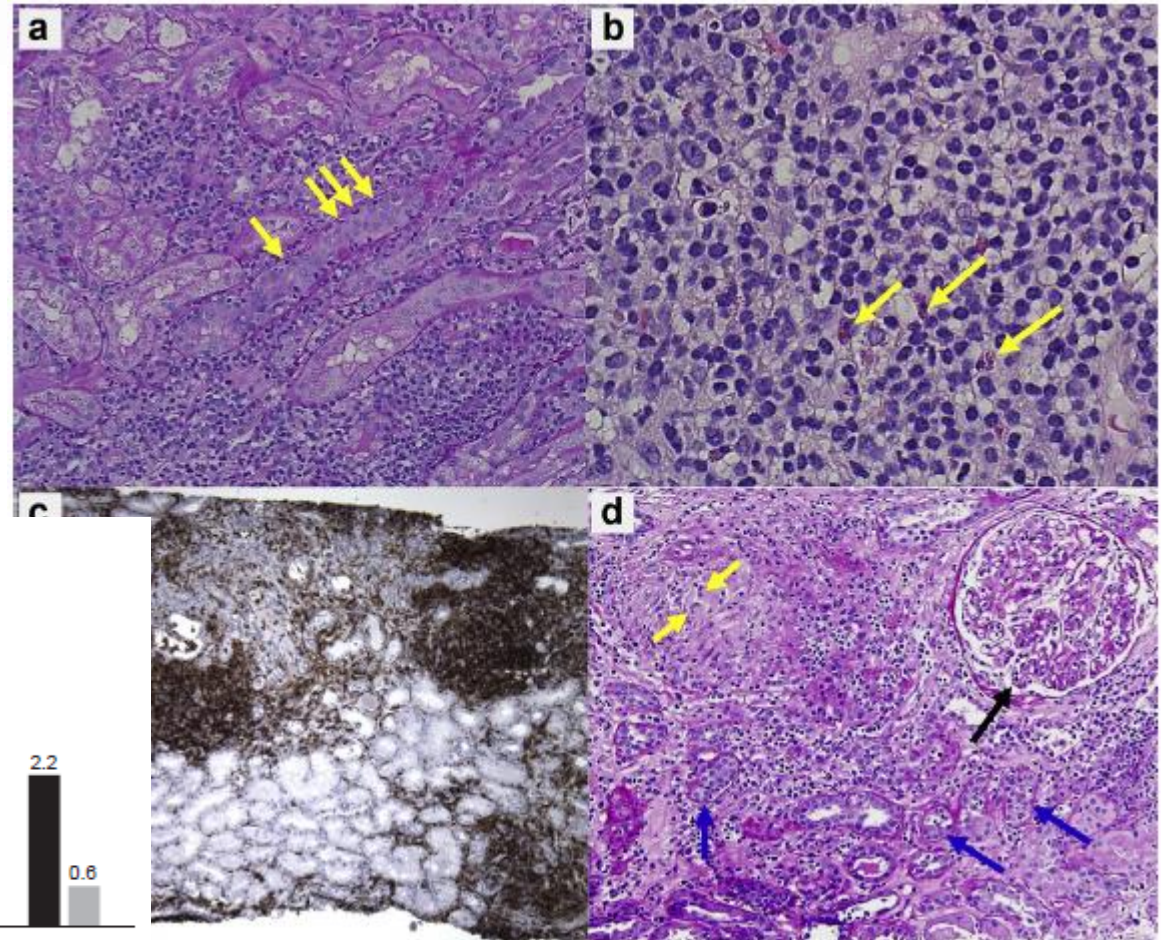
Inflammation interstitielle  
Antagonistes CTLA4,  
Antagonistes PD1/PD-L1

Effets d'aval



Obstruction tubulaire  
« Myelome »  
Méthotrexate

# Néphropathie interstitielle aiguë et « immunothérapie »



**Figure 3 | Estimated incidence of CPI-associated AKI.** \* $P < 0.01$  for each of the following comparisons: Ipi + Nivo compared to Ipi alone, Nivo alone, and Pembro alone. AKI, acute kidney injury; CPI, checkpoint inhibitor; Ipi, ipilimumab; Nivo, nivolumab; Pembro, pembrolizumab.

Traitement par solumédrol ++



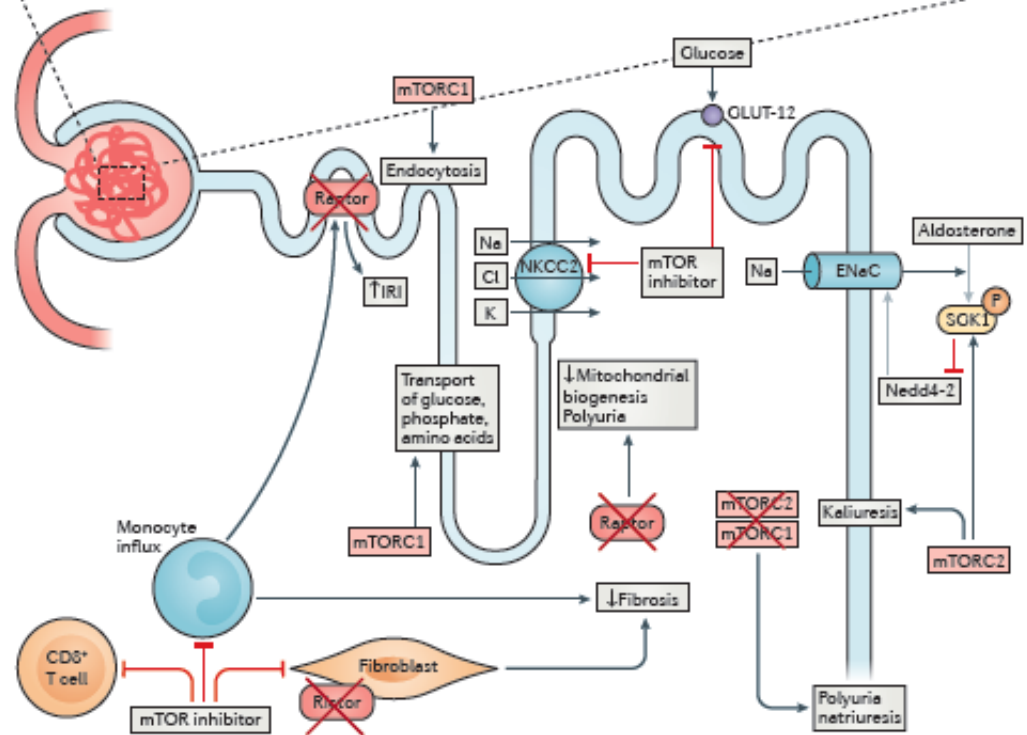
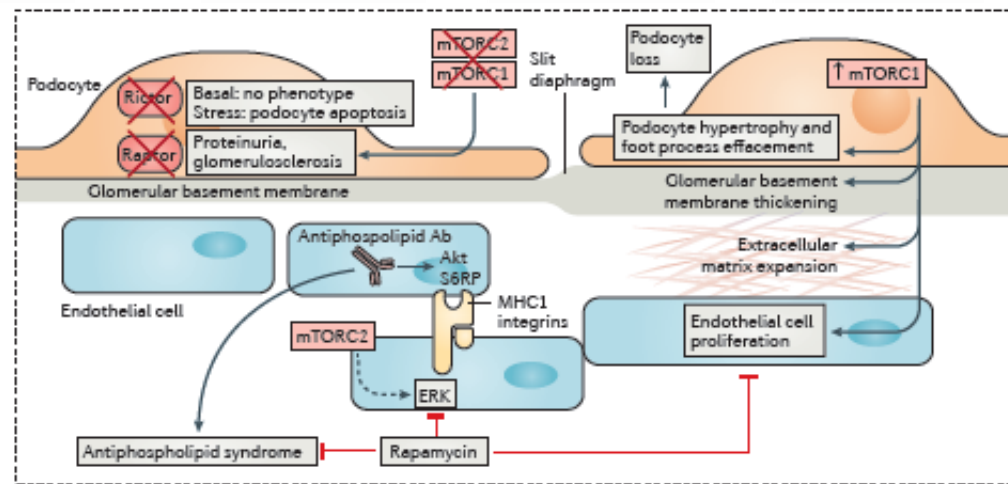
- Cancer du sein gauche traité AFINITOR-AROMASINE
- Confusion

- AFINITOR 10 mg : 1/jour.
- AROMASINE 25 mg : 1/jour.
- EUCREAS 50 mg/1000 mg : 1/jour.
- GLICAZIDE 30 mg LP : 2-0-0.
- HYTACAND 12.5 mg : 1-0-0.
- LYTOS 520 mg : 2-0-0.
- TIORFAN : 1-1-1.
- THERALENE : 5 gouttes le soir.
- Insuline lente selon protocole.

<b>Urée [mmol/l]</b>	33.0
<b>Créatininémie [<math>\mu</math>mol/l]</b>	1163
<b>Na [mmol/l]</b>	132
<b>K [mmol/l]</b>	4.7
<b>Chlorémie [mmol/l]</b>	86
<b>Réserve alcaline [mmol/l]</b>	20.7
<b>Calcémie [mmol/l]</b>	1.52
<b>Phosphorémie [mmol/l]</b>	2.54
<b>Albumine sérique [g/l]</b>	25.8

- Reprise de l'interrogatoire: Traitement récent par Pyostacine
- PBR: aspect de nécrose tubulaire aigue +++ imputable à un surdosage en AFINITOR

# Rein et protéine mTOR



# Risque rénal des inhibiteurs de mTOR

**Table 4** | Incidence of renal AEs from mTOR inhibitors

Drug	Renal AE	Incidence
Everolimus	Increased serum creatinine	Incidence in patients with RCC was 50% overall (versus 34% in the placebo group), of which only 1% were grade 3 and no cases were grade 4 <sup>156</sup> Lower incidences have been reported for pancreatic neuroendocrine tumours (19%) <sup>157</sup> and breast cancers (24%) <sup>158</sup>
	Hypophosphataemia	Incidence in patients with RCC was 32%, of which 4% were grade 3 <sup>156</sup>
	Hypocalcaemia	Incidence in patients with RCC was 17% (versus 6% in the placebo group), with no high-grade cases <sup>156</sup>
Temsirrolimus	Increased serum creatinine	Incidence in patients with RCC was 14% with temsirolimus alone and 20% with temsirolimus plus interferon- $\alpha$ <sup>159</sup>
	Hypophosphataemia	Incidence in patients with RCC was 6% <sup>159</sup>

Abbreviations: AE, adverse event; RCC, renal-cell carcinoma.

*Porta Nat Rev Nephrol 2016*





# Le problème des interactions:

Table 4. Metabolic enzymes and transporters involved in kinase inhibitor disposition.

Class	Agents	Metabolic enzymes			Transporters	FDA guidance regarding use of concomitant medications altering CYP3A4 activity <sup>a</sup>	
		Functionalization	Conjugation	Metabolites retaining biological active		Strong inducers	Strong inhibitors
VEGF inhibitors	Axitinib	CYP3A4, CYP1A2	UGT	No			Avoid; reduce axitinib dose by 50%
	Cabozantinib	Major: CYP3A4 Minor: CYP2C9		No		Avoid	Avoid
	Lenvatinib	CYP3A4, aldehyde oxidase		Yes	P-gp, BCRP		
	Nintedanib	CYP3A4	UGT1A1, UGT1A7 <sup>b</sup> , UGT1A8 <sup>b</sup> , UGT1A10 <sup>b</sup>	No	P-gp	Avoid	Monitor
	Pazopanib	Major: CYP3A4, CYP1A2, Minor: CYP2C8		No	P-gp, BCRP	Alternate	Avoid; reduce pazopanib dose to 400 mg QD
	Regorafenib	CYP3A4	UGT1A9	Yes	MRP2, OATP1B1	Avoid	Avoid
	Sorafenib	CYP3A4	UGT1A9	Yes	P-gp	Caution; increase sorafenib dose, monitor	
	Sunitinib	CYP3A4		Yes	P-gp, BCRP	Increase sunitinib dose to 87.5 mg QD <sup>c</sup>	Reduce sunitinib dose to 37.5 mg QD <sup>d</sup>
EGFR inhibitors	Vandetanib	CYP3A4, FMO1, FMO3		Yes	P-gp, OATP1B1	Avoid	
	Afatinib	CYP3A4, FMO3		No	P-gp, BCRP	[P-gp: increase afatinib dose by 10 mg as tolerated] <sup>e</sup>	[P-gp: reduce afatinib dose by 10 mg until tolerated] <sup>e</sup>
	Erlotinib	Major: CYP3A4, CYP3A5, Minor: CYP2C8, CYP2D6, CYP1A1 <sup>b</sup> , CYP1A2		Yes	P-gp, BCRP	Increase erlotinib dose	Reduce erlotinib dose
	Gefitinib	CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP1A1 <sup>b</sup>		Yes	BCRP	Increase gefitinib dose to 500 mg QD	Monitor
	Lapatinib	Major: CYP3A4, CYP3A5, Minor: CYP2C19, CYP2C8		Yes	P-gp, BCRP, HOCT1, OATP1B1	Avoid	Avoid
	Osimertinib	CYP3A		Yes	P-gp, BCRP	Avoid	Avoid
ALK inhibitors	Alectinib	CYP3A4		Yes			
	Ceritinib	CYP3A4		No	P-gp	Avoid	Avoid; reduce ceritinib dose to 150 mg QD
	Crizotinib	CYP3A4, CYP3A5		Yes		Avoid	Avoid
BRAF/MEK inhibitors	Cobimetinib	CYP3A4	UGT2B7	No	P-gp	Avoid	Avoid
	Dabrafenib	CYP3A4, CYP2C8		Yes		Avoid <sup>f</sup>	Avoid <sup>f</sup>
	Trametinib	CYP3A4	UGT	No		Avoid <sup>f</sup>	Avoid <sup>f</sup>
	Vemurafenib	CYP3A4		No	P-gp	Caution	Caution
BCR-ABL inhibitors	Bosutinib	CYP3A4, CYP3A5		No		Avoid <sup>g</sup>	Avoid <sup>g</sup>
	Dasatinib	CYP3A4, FMO-3	Minor: UGT	Yes	P-gp, BCRP	Avoid; increase dasatinib dose	Avoid; reduce dasatinib dose to 20 mg QD <sup>h</sup> , monitor
	Imatinib	Major: CYP3A4, CYP3A5, Minor: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A1 <sup>b</sup> , CYP1B1 <sup>b</sup> , FMO-3		Yes	P-gp, BCRP, MRP4, OATP1A2, HOCT1	Avoid; increase imatinib dose by 50%, monitor clinical response	
	Nilotinib	CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8		No	P-gp, BCRP, OATP1B1	Avoid	Avoid; reduce nilotinib dose, monitor QTc
	Ponatinib	CYP3A4		Yes	P-gp		Reduce ponatinib dose to 30 mg QD

# En conclusion

- Toutes les structures rénales peuvent être atteintes par les traitements anticancéreux avec un profil d'atteinte qui évolue avec l'arrivée des nouvelles thérapies ciblées.
- Au-delà de l'insuffisance rénale, les patients présentent souvent des troubles ioniques sévères par retentissement tubulaire d'aval des lésions
- Les interactions médicamenteuses peuvent rendre néphrotoxique un traitement « à faible risque rénal »