

# JNMG 2021

*Save the date*

30 SEPTEMBRE  
& 1<sup>er</sup> OCTOBRE

INSCRIPTION

ESPACE LA GRANDE ARCHE PARIS LA DEFENSE



# Insuffisance rénale et médicaments : prescrire avec vigilance

Pr Corinne Isnard Bagnis  
APHP



# Liens d'intérêts

- Sur le thème de la toxicité des médicaments :  
Board scientifique pour ESAI
- En néphrologie : board Baxter, conférences pour  
Amgen, Menarini, Esai

# Rein et médicaments

- Estimation de la fonction rénale en 2021
- Epidémiologie des IRA toxiques et effets secondaires des médicaments sur le rein
- Contexte et facteurs de risque
- Impact de la MRC sur la PK des médicaments
- Les différentes formes d'atteinte rénale des médicaments: de la MAT aux troubles hydro-électrolytes
- Quelques exemples dans les classes thérapeutiques les plus fréquentes : antibiotiques, AINS, anticoagulant AVK, héparines, AOD, IEC/Sartans/diurétiques,
- A vous de jouer : Cas cliniques !!

# Estimation de la fonction rénale en 2021

# Formule abrégée aMDRD

$$DFG = k \times 186 \times [S_{Cr}]^{-1,154} \times [\text{âge}]^{-0,203} \text{ (avec } S_{Cr} \text{ en mg/dL)}$$

homme  $k = 1$  et femme  $k = 0,742$

Le résultat doit être multiplié par 1,212 pour les patients d'origine afro-américaine.

Pour estimer le risque cardiovasculaire du patient c'est CKD EPI

Créat en mg/dl  
x 0,742 si femme  
x 1,21 si noir

$$186 \times \text{créat}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

Définition internationale de la maladie rénale

Stade	Niveau DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Description
À risque d'insuffisance rénale	≥ 90	Présence de facteurs de risque de maladie rénale (diabète, HTA, antécédents familiaux, sujet âgé, groupe ethnique)
1	≥ 90	En cas de dommage rénal (protéinurie et/ou hématurie et/ou anomalies de la taille des reins)
2	60 à 89	Dommage rénal et diminution légère du DFG
3	30 à 59	Diminution modérée du DFG
4	15 à 29	Diminution sévère du DFG
5	< 15	Insuffisance rénale terminale

DFG : débit de filtration glomérulaire.

Tableau 1. Stades de la néphropathie en fonction de l'albuminurie

Stade de la néphropathie	Résultat de l'épreuve des protéines sur bandelette d'analyse	RAC = rapport albuminurie/créatininurie (mg/mmol)	Taux d'albumine dans les urines de 24 heures*
Normal	Négatif	< 2,0 (hommes) < 2,8 (femmes)	< 30 mg/jour
Microalbuminurie	Négatif	2,0 à 20,0 (hommes) 2,8 à 28,0 (femmes)	30 à 300 mg/jour
Néphropathie patente (macroalbuminurie)	Positif	> 20,0 (hommes) > 28,0 (femmes) > 66,7 (hommes) > 93,3 (femmes)	> 300 mg/jour > 1000 mg/jour

Source : Néphropathie Association canadienne du diabète

# RECUEIL DES URINES - COMPTE D'ADDIS (H.L.M)

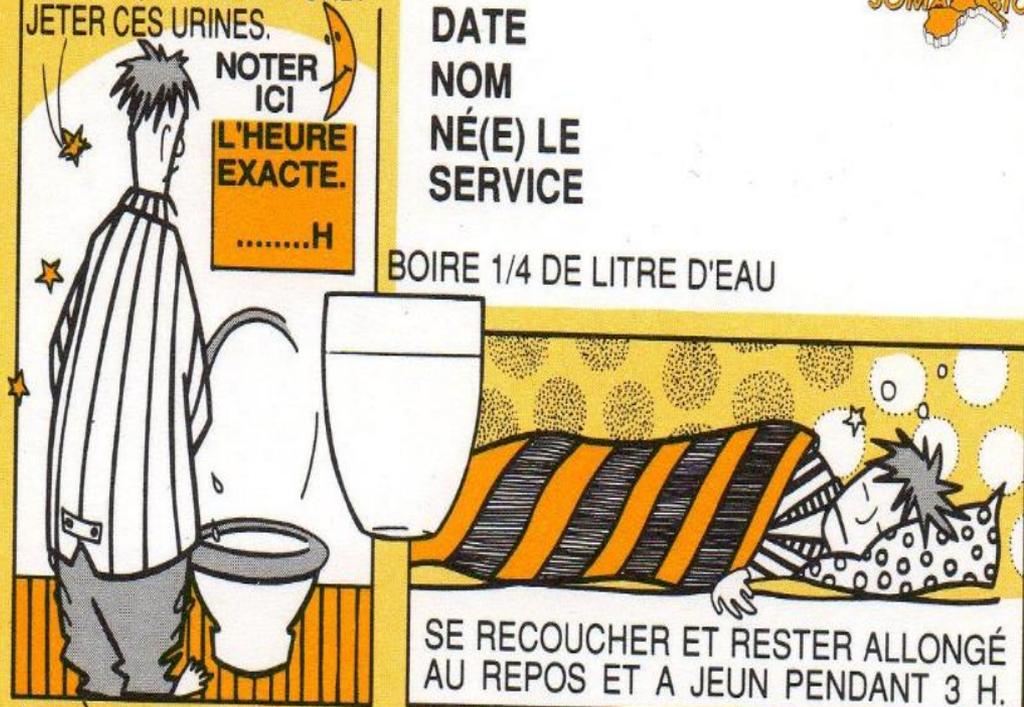


3 H AVANT VOTRE LEVER  
HABITUEL, URINER A FOND.  
JETER CES URINES.

NOTER  
ICI  
L'HEURE  
EXACTE.  
.....H

DATE  
NOM  
NÉ(E) LE  
SERVICE

BOIRE 1/4 DE LITRE D'EAU



SE RECOUCHER ET RESTER ALLONGÉ  
AU REPOS ET A JEUN PENDANT 3 H.

APRÈS 3 H, URINER A FOND  
EN RECUEILLANT LA TOTALITÉ DES  
URINES DANS LE FLACON.

NOTER L'HEURE  
EXACTE  
ICI  
.....H



RAPPORTER  
LE FLACON AU LABORATOIRE



Recueil des  
urines de 24  
heures .....



**Multistix® 8 SG**  
 Reagent Strips for Urinalysis  
 Bandelettes réactives pour analyse d'urine  
 Teststreifen zur Hamalanalyse  
 Teststrips voor Urine-analyse

Glucose  
 Ketone • Corps cétoniques • Keton • Ketonen  
 SG • Densité  
 Blood • Sang • Blut • Bloed  
 pH  
 Protein • Protéines • Eiweiß • Eiwit  
 Nitrite • Nitrites • Nitrit • Nitriet  
 Leucocytes • Leukozyten • Leucocyten

100 Strips • Bandelettes • Streifen

AG160510 Rev. 01/04  
 Eng/Fra/Ger/Dut

2010-02 8H16C

## Bandelette urinaire : imprécise mais sensible

Trace	150 - 300 mg/l (0,15 - 0,3 g/l)
+	300 - 1000 mg/l (0,3 - 1,0 g/l)
++	1.0 - 3.0 g/l
+++	3.0 - 10 g/l
++++	>10 g/l

## Protéinurie : glomérulaire ou tubulaire ?

### Protéinurie « tubulaire »

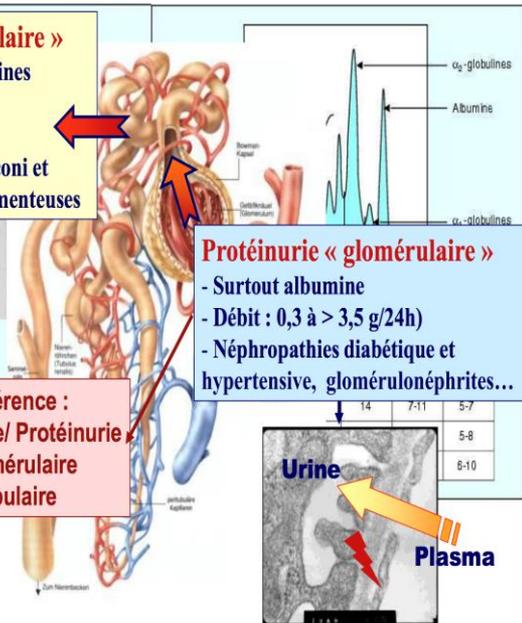
- Surtout petites protéines
- Peu d'albumine
- Débit < 1,5 g/24h

Ex : Syndrome de Fanconi et tubulopathies médicamenteuses

### Protéinurie « glomérulaire »

- Surtout albumine
- Débit : 0,3 à > 3,5 g/24h
- Néphropathies diabétique et hypertensive, glomérulonéphrites...

Faire la différence :  
 Ratio Albuminurie/ Protéinurie  
 > 50 % : glomérulaire  
 < 50 % : tubulaire



## Dosage de la protéinurie

~~Urines des 24 heures~~ ⇒ Urines Spot (matin)

### Protéinurie / créatininurie

- Physiologique < 200 mg/g (≈ 20 mg/mmol)
- Pathologique > 300 mg/g (≈ 30 mg/mmol)
- Sd néphrotique > 3500 mg/g (≈ 350 mg/mmol)

### Albuminurie / créatininurie

- Physiologique ≤ 30 mg/g (≈ 3 mg/mmol)
- Micro-albuminurie > 30 et ≤ 300 mg/g (≈ 3 - 30 mg/mmol)
- Macro-albuminurie > 300 mg/g (≈ 30 mg/mmol)

- NB1 : Créatininurie moindre chez la femme, la personne âgée et plus importante chez l'homme et mangeur de viande...
- NB2 : albuminurie néglige protéinuries tubulaires
- NB3 : attention aux protéinuries orthostatiques (⇒ matin !)
- NB4 : rares protéinuries modérées des hyper-γ-globulinémies

# Quelle formule pour adapter la posologie des médicaments ?



La formule de Cockcroft et Gault est dépassée pour l'estimation du DFG

Pour les pharmacologues : vive C&G !

- Toutes les publications sur l'adaptation posologique des médicaments reposent sur C&G
- La variable « poids » intervient dans la formule de C&G et représente le volume de distribution du médicament (corrélations entre valeur de C&G et facteur Xa sous héparine)
- Facteur de confusion : poids « idéal » « calculé » « maigre » « ajusté » ????
- Les formules « récentes » sont indexées sur la surface corporelle et exprimée en  $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  or pour le calcul de la dose à prescrire, c'est bien la dose pour un DFG absolu et non pas le DFG de la même personne si elle faisait  $1.73\text{m}^2$  qui nous intéresse...

Prédiction de la clairance des médicaments :

De nombreuses études portent sur les discordances de prescription suivant la formule utilisée

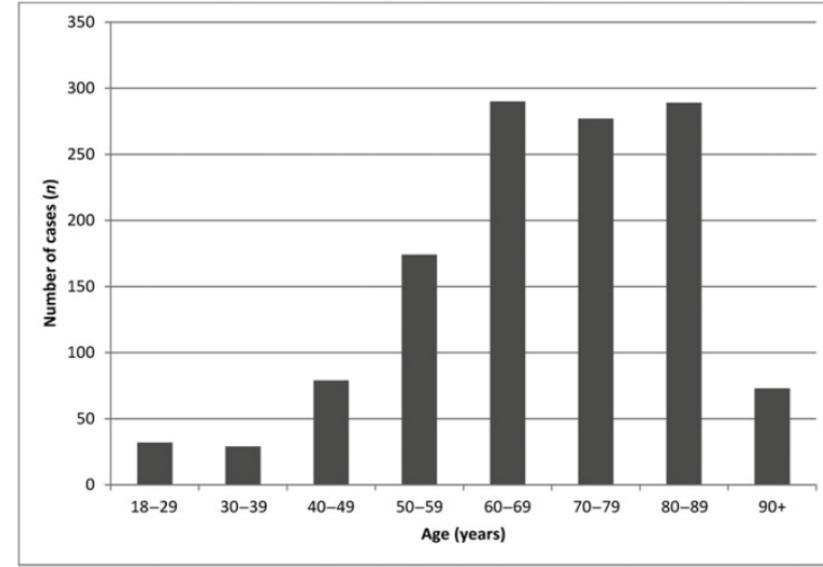
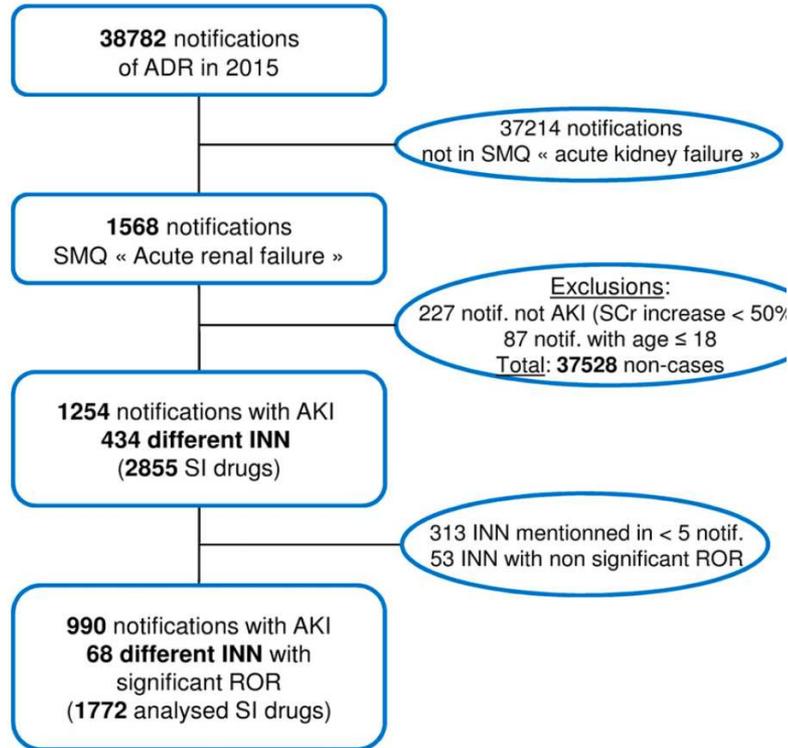
Méthodologies variables et imparfaites...

# Toxicité rénale des médicaments : Epidémiologie et facteurs de risque

# Insuffisance rénale aiguë médicamenteuse à l'hôpital

- 13 millions de personnes /an/monde
- Environ 10 à 15% des IRA à l'hôpital
- Sujets âgés en soins intensifs dans les pays développés, adultes jeunes et femmes dans les PVD
- Forte mortalité : 24% chez l'adulte 14% chez l'enfant
- Récupération rénale non systématique (moins de 50% des cas) et évolution vers ESRD possible

M. Pierson-Marchandise et al.

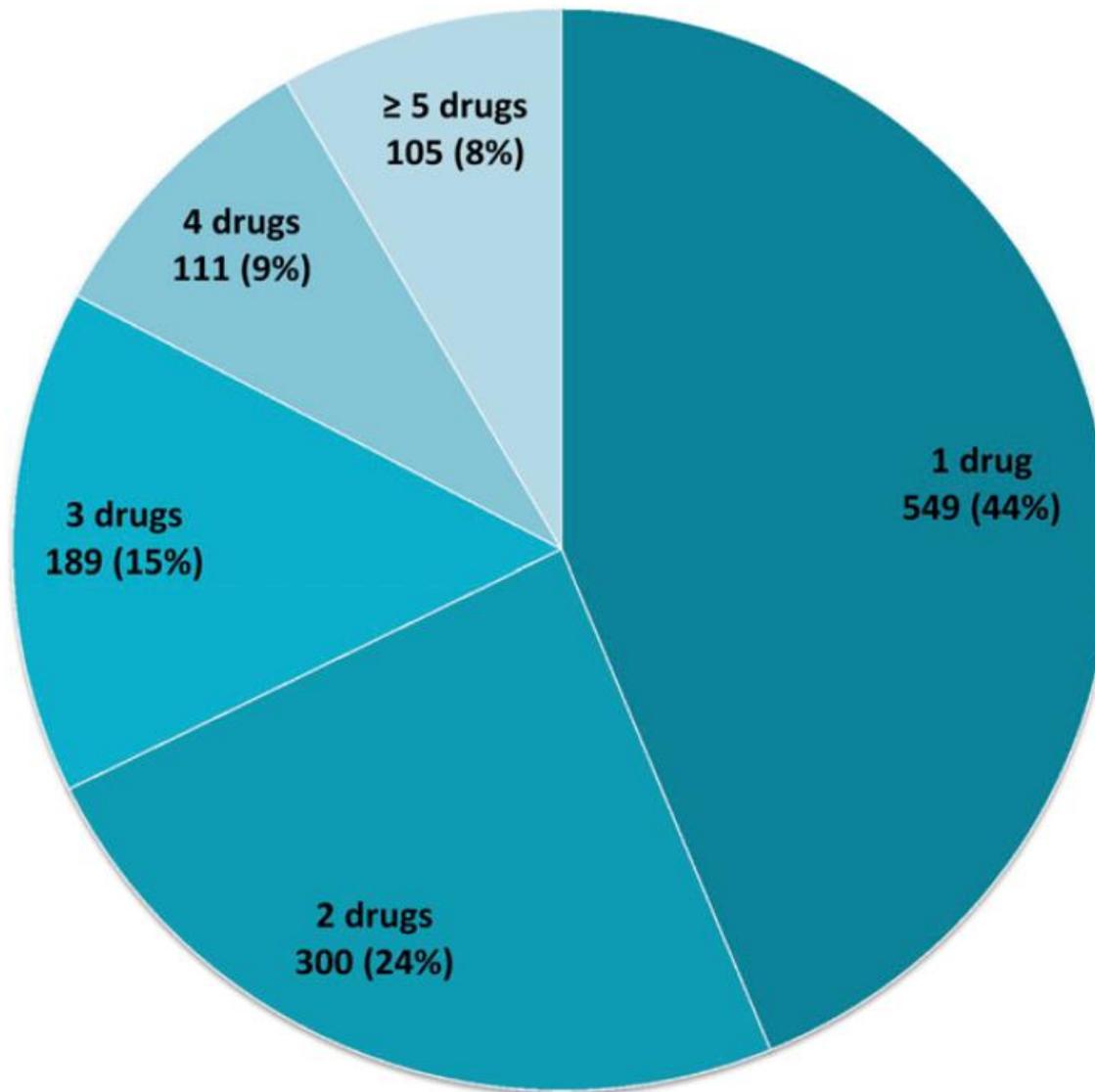


**Figure 2**

Distribution of the acute kidney injury events by age group

**Figure 1**

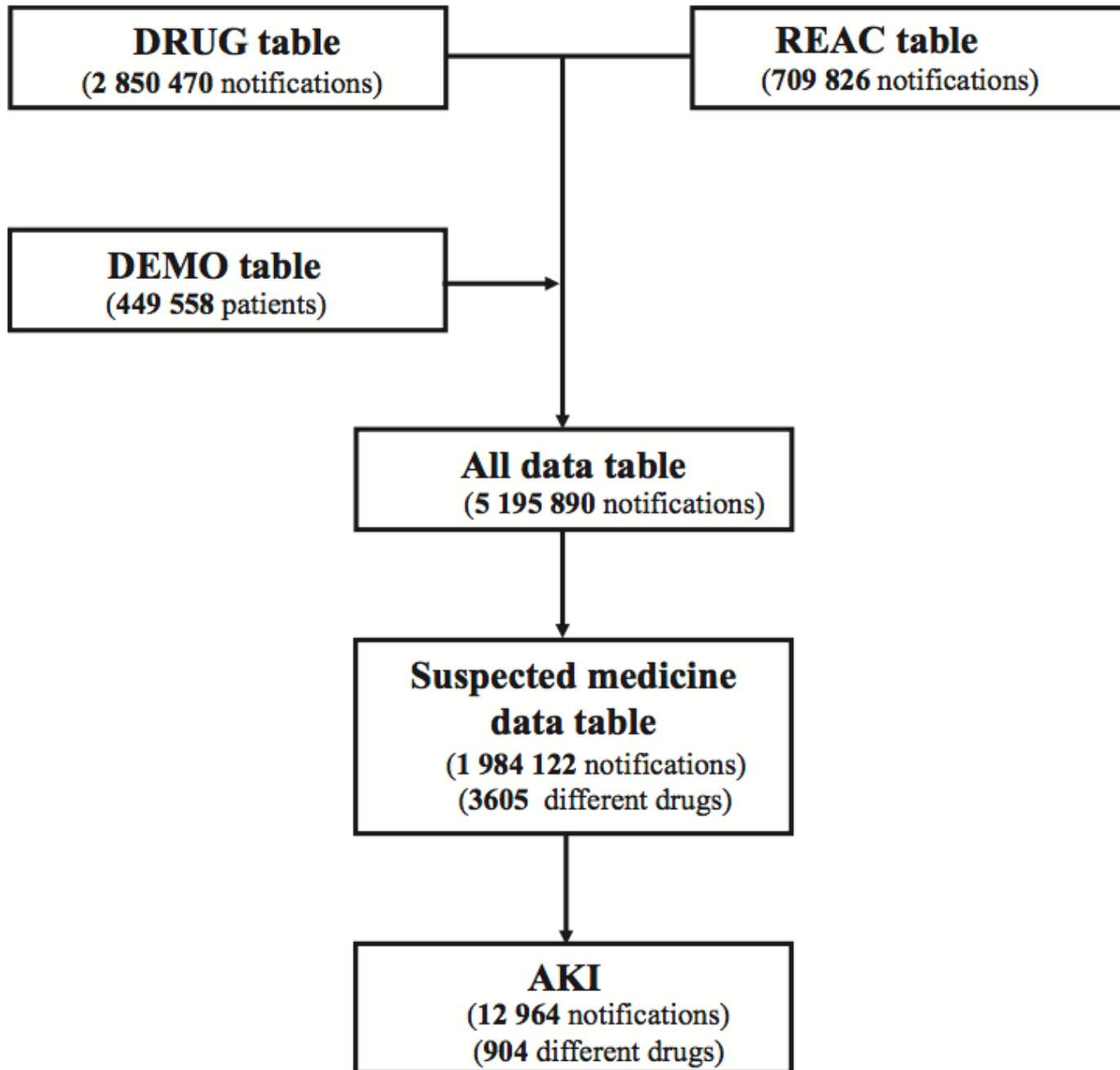
Study design. ADR, adverse drug reaction; AKI, acute kidney injury; INN, international nonproprietary name; ROR, reporting odds ratio; SCr, serum creatinine; SI: 'suspect' or 'interacting'; SMQ, standardized MedDRA query



### Figure 3

Distribution of the 1254 reported acute kidney injury events as a function of the number of 'suspect' drugs per event [number (%)]

ATC classification	Active substance (INN)	Total number of ADRs with AKI <i>n</i>	Number of ADRs with AKI when the drug is suspected alone <i>n</i> (%)	Patients requiring RRT <i>n</i> (%)	Total number of ADRs without AKI <i>n</i>	ROR	[95%CI]
<b>Antibacterial agents for systemic use and antimycobacterial agents</b>		<b>523</b>					
	Amikacin	24	8 (33.33)	7 (29.17)	78	9.37	[5.91–14.86]
	Amoxicillin	98	21 (21.43)	15 (15.31)	1617	1.88	[1.52–2.33]
	Ceftriaxone	26	1 (3.85)	6 (23.08)	481	1.63	[1.09–2.43]
	Cilastatin	8	0 (0.00)	1 (12.5)	108	2.22	[1.08–4.57]
	Ciprofloxacin	18	7 (38.89)	4 (22.22)	279	1.94	[1.2–3.14]
	Cloxacillin	24	9 (37.50)	1 (4.17)	120	6.08	[3.91–9.46]
	Daptomycin	7	2 (28.57)	0 (0.00)	57	3.69	[1.68–8.11]
	Gentamicin	53	6 (11.32)	15 (28.3)	89	18.56	[13.15–26.21]
	Imipenem	8	0 (0.00)	1 (12.5)	115	2.09	[1.02–4.29]
	Ofloxacin	16	3 (18.75)	1 (6.25)	286	1.68	[1.01–2.79]
	Piperacillin	32	0 (0.00)	3 (9.38)	429	2.26	[1.57–3.26]
	Sulfadiazine	5	4 (80)	0 (0.00)	42	3.57	[1.41–9.05]
	Sulfamethoxazole and trimethoprim	73	29 (39.73)	3 (4.11)	548	4.17	[3.25–5.36]
	Tazobactam	32	0 (0.00)	3 (9.38)	412	2.36	[1.64–3.4]
	Teicoplanin	6	2 (33.33)	0 (0.00)	55	3.28	[1.41–7.62]
	Vancomycin	67	19 (28.36)	11 (16.42)	304	6.91	[5.27–9.06]
	Rifampicin	26	4 (15.38)	1 (3.85)	325	2.42	[1.62–3.63]



**Table 1.** Characteristics of the patients with AKI

Variable	Number (%)
<b>Sex</b>	
Men	7714 (59.5)
Women	5150 (39.7)
Unknown	100 (0.8)
<b>Age</b>	
<10 s	479 (3.7)
10 s	411 (3.2)
20 s	392 (3.0)
30 s	507 (3.9)
40 s	1030 (8.0)
50 s	1699 (13.1)
60 s	2938 (22.7)
70 s	3128 (24.1)
80 s	1780 (13.7)
90 s	301 (2.3)
≥100 s	11 (0.1)
Unknown	288 (2.2)
<b>Duration of treatment until AKI</b>	
Day 0-7	3283 (25.3)
Day 8-14	843 (6.5)
Day 15-28	789 (6.1)
After 1 mo	3787 (29.2)
Unknown	4262 (32.9)
<b>Outcome</b>	
Recovery	5160 (39.8)
Remission	3443 (26.6)
No recovery	1265 (9.8)
Death	1326 (10.2)
After-effects	316 (2.4)
Unknown	1454 (11.2)

Values are expressed as number (%).

AKI, acute kidney injury.

Hosohata K, et al. J Clin Pharm Ther. 2019 Feb;44(1):49-53. doi: 10.1111/jcpt.12748. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30014591.

Drugs	Classification	Occurrence of AKI, n	ROR [95% CI]
Valaciclovir	Antivirals	854	24.88 [23.10-26.80]
Eldecalcitol	Vitamin D analogues	109	14.23 [11.68-17.33]
Edaravone	Neuroprotective agents	135	14.03 [11.76-16.75]
Aciclovir	Antivirals	170	11.17 [9.55-13.10]
Piperacillin-tazobactam	Antibacterials	129	9.23 [7.72-11.00]
Spironolactone	Diuretics	118	7.36 [6.12-8.86]
Vancomycin	Antibacterials	161	6.99 [5.96-8.20]
Loxoprofen	NSAIDs	353	6.28 [5.64-7.00]
Candesartan	Agents acting on the renin-angiotensin system	74	4.49 [3.56-5.66]
Diclofenac	NSAIDs	182	4.38 [3.78-5.08]
Furosemide	Diuretics	157	4.23 [3.60-4.96]
Levofloxacin	Antibacterials	106	2.89 [2.38-3.50]
Famotidine	Drugs for acid related disorders	84	2.47 [1.99-3.07]
Valsartan	Agents acting on the renin-angiotensin system	79	2.15 [1.72-2.69]
Allopurinol	Antigout preparations	74	1.83 [1.45-2.30]
Cisplatin	Antineoplastic agents	232	1.73 [1.52-1.98]
Ciclosporin	Immunosuppressants	182	1.37 [1.19-1.59]
Fluorouracil	Antineoplastic agents	474	1.20 [1.09-1.31]

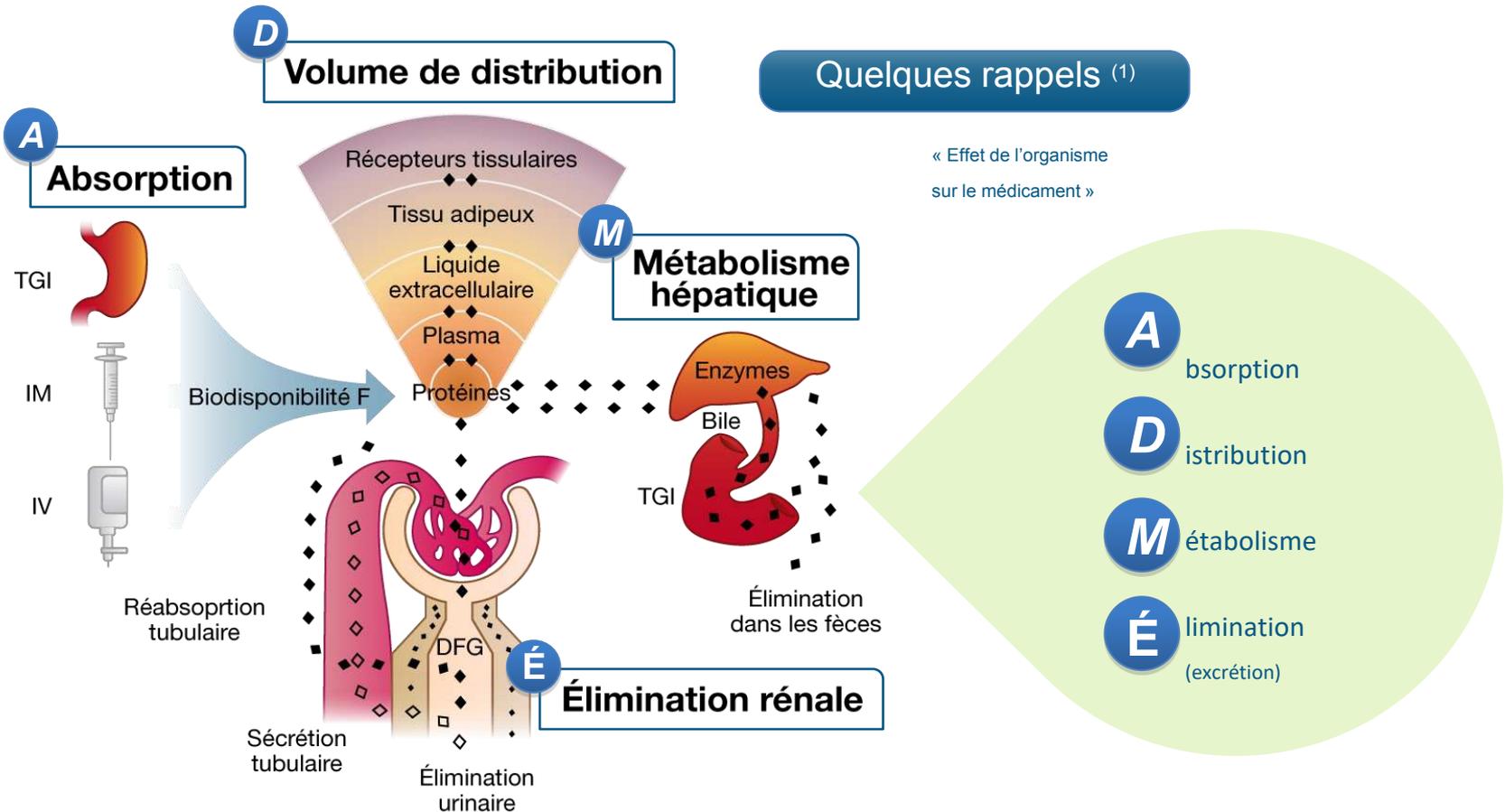
AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ROR, reporting odds ratio.

## Facteurs de risque de toxicité rénale des médicaments anticancéreux

- Facteurs liés au **patient**
  - Âge > 65
  - **Insuffisance rénale préalable (aigue ou chronique) organique ou fonctionnelle (cirrhose, sd néphrotique)**
  - Terrain immunologique (allergie)
  - Terrain (pharmaco)génétique (mutations des systèmes enzymatiques du cytochrome P450, mutations des transporteurs rénaux)
- Facteurs liés à la toxicité directe du **médicament**
  - **Surdosage**/durée du traitement
  - Caractéristiques de la molécule (précipitation intratubulaire du médicament)
  - Toxicité directe du médicament ou de la combinaison de médicaments (AINS, PCI, aminosides)
  - Co-administration avec d'autres toxiques

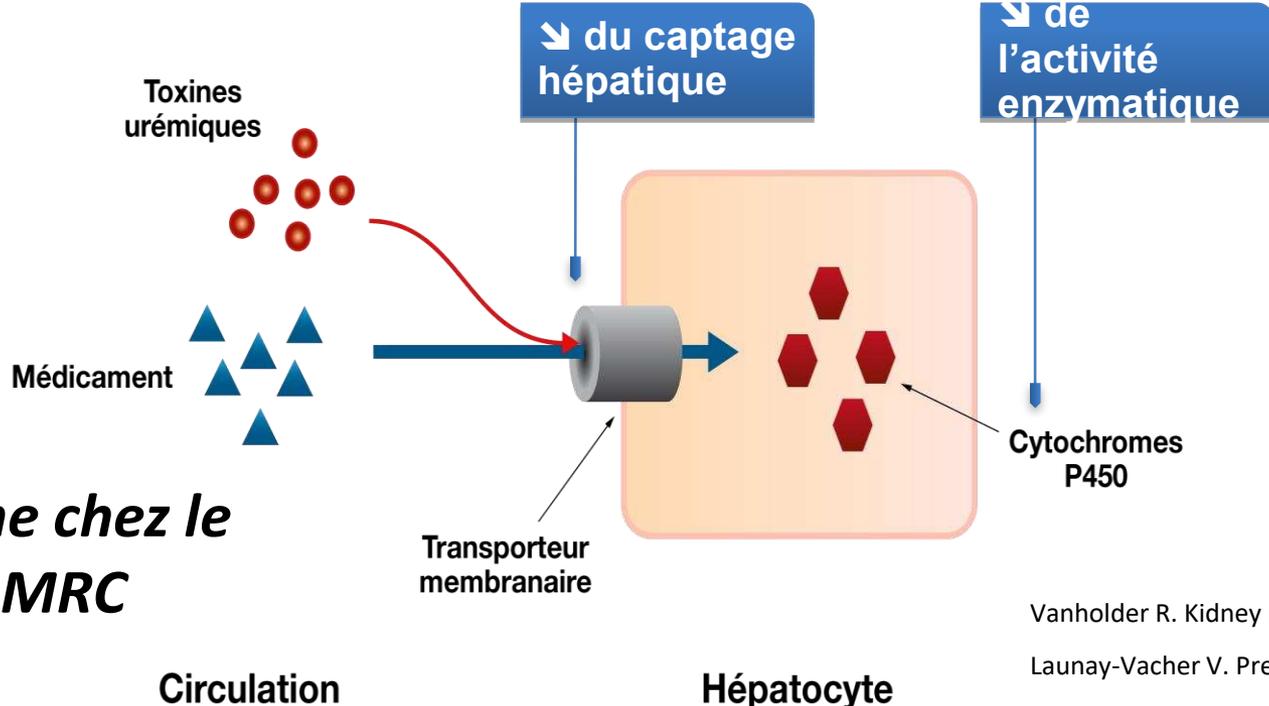
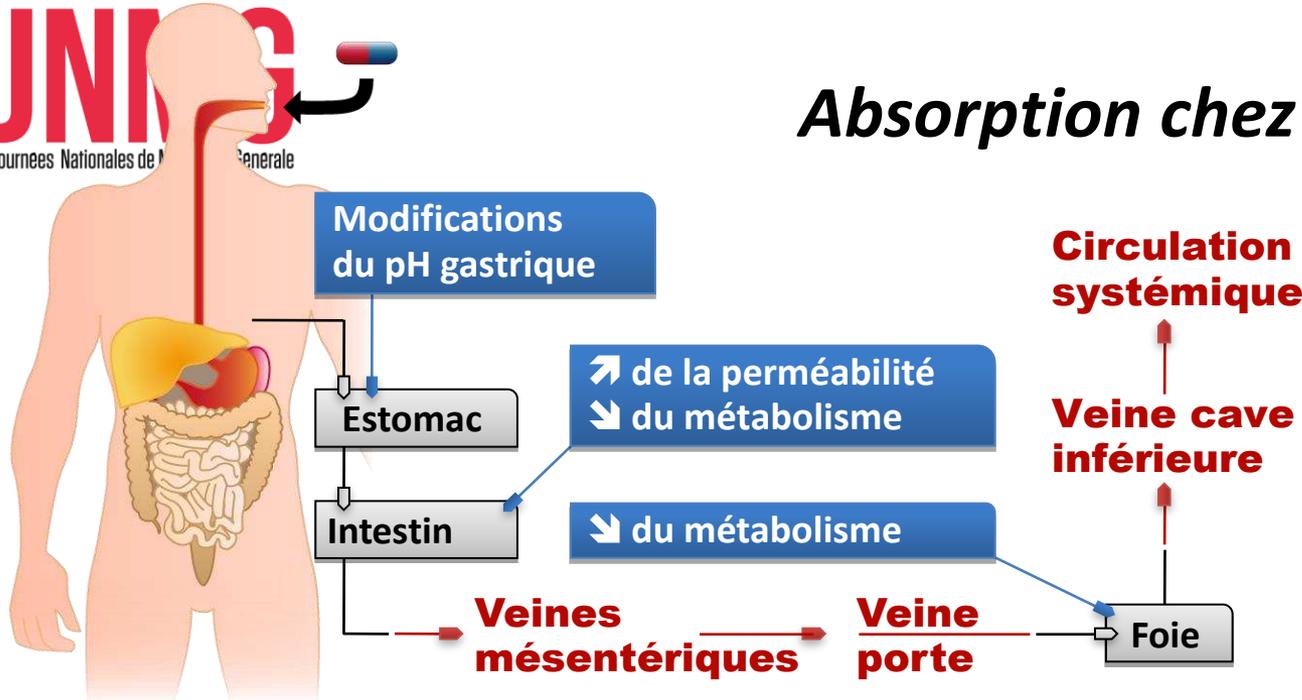
# Impact de la MRC sur la pharmacologie des médicaments

# Modifications pharmacocinétiques dans la MRC



Launay-Vacher V, et al. Presse Med 2001.  
Dowling TC, et al. Clin Pharmacol Ther 2003.  
Leblond FA, et al. J Am Soc Nephrol 2001 & 2002.

# Absorption chez le patient MRC

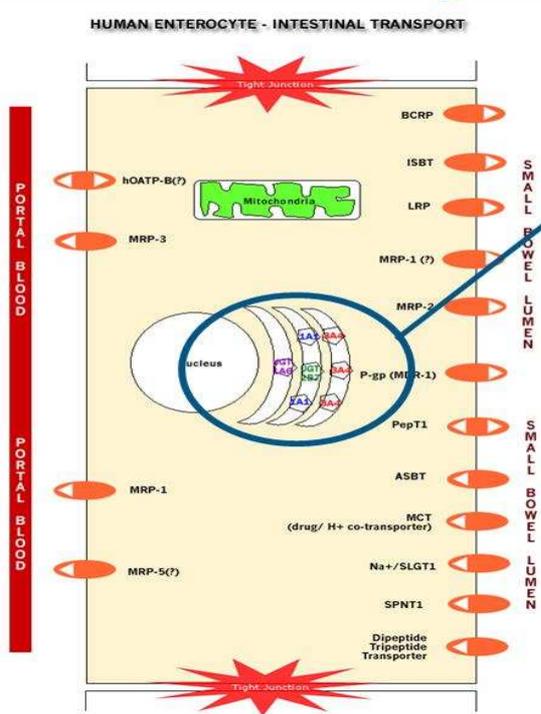


## Métabolisme chez le patient MRC

Vanholder R. Kidney Int 2003.

Launay-Vacher V. Presse Med 2001.

# Modifications du métabolisme intestinal



Enzymes : CYP3A (2; 4; 5), CYP1A1

Chez le patient IR :

- ↘ de l'expression de ces enzymes
- ↘ de l'activité de ces enzymes



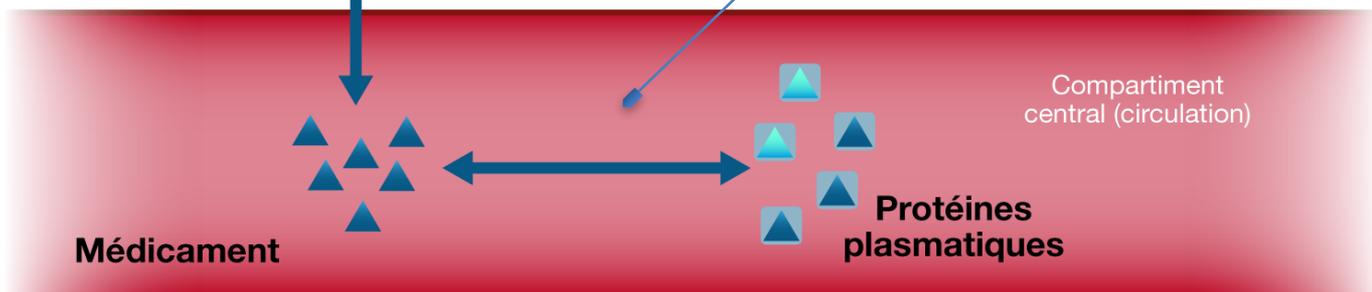
Modifications de l'absorption

Compartiments périphériques

↗ du volume de distribution

↘ de la liaison aux protéines

Distribution chez le patient IRC : intestin



# Excrétion Rénale et Médicaments

% des médicaments pour lesquels l'excrétion urinaire est majoritaire	
Anticancéreux	55 %
Antibactériens	87 %
Antifongiques et Antiparasitaires	48 %
Antiviraux	65 %
Neurologie	57 %

***Toutes les classes thérapeutiques sont concernées***

## ***Etudes pharmacocinétiques dans la MRC des médicaments mis sur le marché entre 1999 et 2010***

<b>Modification pharmacocinétique dans la MRC</b>	<b>Excrétion rénale &lt; 30% n=96</b>	<b>Excrétion rénale &gt; 30% n=43</b>
<b>Oui</b>	<b>44 (46%)</b>	<b>41 (95%)</b>
Non	46	2
Non renseigné	6	0

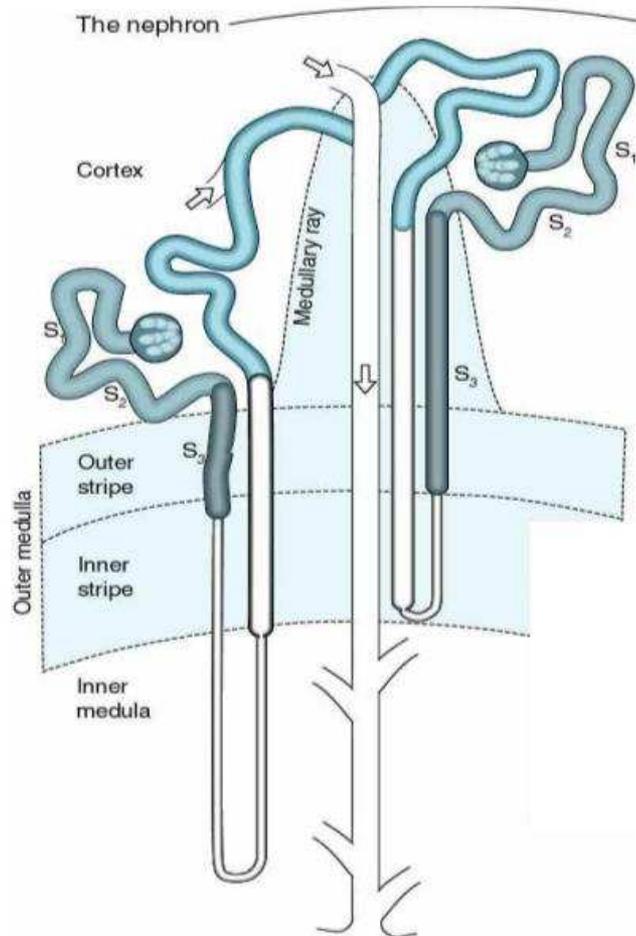
***46% des médicaments ayant une excrétion rénale minoritaire ont leur pharmacocinétique modifiée chez l'insuffisant rénal***

Total = 229 médicaments

n= 139 médicaments avec études rénales

*Matzke GR. JCP  
2015*

# Plusieurs sites d'atteinte rénale



- Tubes
  - ✓ Cellules
  - ✓ Précipitation intratubulaire
- Vaisseaux
  - ✓ Endothélium
- Glomérules
  - ✓ Podocytes
- Interstitium

# Présentations cliniques variables

Troubles hydro électrolytiques et acido basiques, tubulopathies	IRA	Syndrome glomérulaire	Syndrome vasculaire (SHU)
<p>Hypo Mg+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platines &gt;30%</li> <li>• Ac anti EGFr RR=5.83</li> </ul>	<p>Nécrose Tubulaire A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platines++</li> <li>• Presque toutes les molécules</li> <li>• Metho forte dose</li> </ul>	<p>Syndrome néphrotique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypo alb&lt;30</li> <li>• Albuminurie&gt;3 gr/J</li> <li>• OMI</li> </ul>	<p>Hématurie Protéinurie HTA IRA</p>
<p>Fanconi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypouricémie, hypoK+, hypoPh</li> <li>• Glycosurie,</li> <li>• Protéinurie tub, IR</li> <li>• Ifosfamide (OCT2)</li> <li>• Platines</li> </ul>	<p>Néphropathies Immuno allergiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rash, atteinte hépatique, parfois rénale isolée</li> </ul>	<p>LGM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti VEGF</li> </ul> <p>HSF collapsante</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN alpha</li> </ul>	<p>Mitomycin C 4-15% dose dpd 4 à 8 semaines après la dernière dose (jusqu'à 12 mois) Gemcitabine 0,015 à 2,7%</p>
<p>Syndrome polyuropolydipsique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Platines</li> </ul>			

*Une même molécule peut donner divers types d'atteintes rénales*

# Quelques exemples

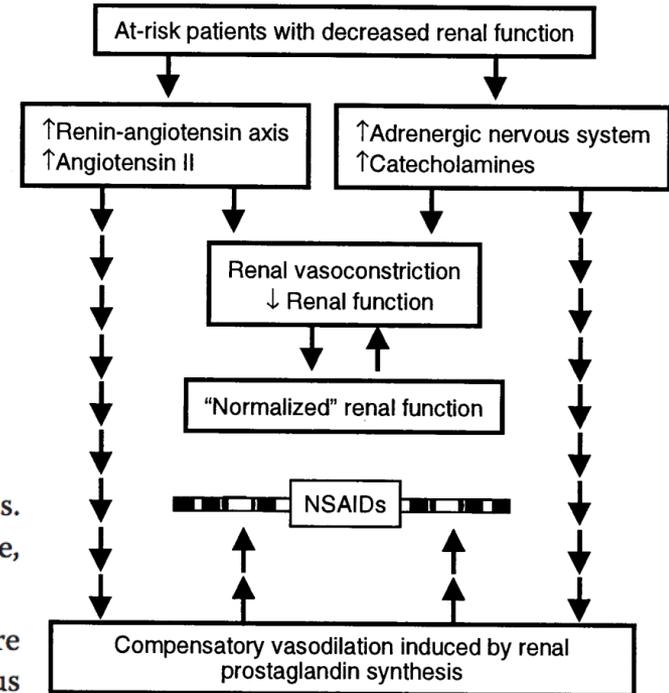
# AINS : l'insuffisance rénale aiguë « disruptive »

**Table 1.** Summary of Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) on Renal Function

Renal Syndrome	Mechanism	Risk Factors	Prevention or Treatment
Sodium retention and edema	Decreased PGs	NSAID therapy (most common adverse effect)	Stop NSAID
Hyperkalemia	Decreased PGs Decreased delivery of K <sup>+</sup> to distal tubule Decreased RAA axis activity	Renal disease Heart failure Type 2 diabetes mellitus Potassium supplementation K <sup>+</sup> -sparing diuretic	Stop NSAID Avoid indomethacin in high-risk patients
Acute deterioration of renal function	Decreased PGs and disruption of hemodynamic balance	Hepatic disease (e.g., cirrhosis) Renal disease Heart failure Dehydration Old age	Stop NSAID Avoid use in high-risk patients
Nephrotic syndrome with interstitial nephritis	Increased lymphocyte recruitment and activation through formation of leukotrienes	Fenoprofen	Stop NSAID; support with dialysis and steroids (?) PRN
Acute renal papillary necrosis	Direct toxicity Decreased PG	Massive NSAID ingestion Dehydration	Stop NSAID Rehydrate
Chronic renal papillary necrosis	Direct toxicity Decreased PGs	Phenacetin abuse Aspirin-acetaminophen combination abuse (?)	Stop NSAID; avoid chronic "compound" analgesic use

K<sup>+</sup> = potassium ion; PG = prostaglandin; PRN = pro re nata (as needed); RAA = renin-angiotensin-aldosterone.  
Adapted with permission from *Clinical Nephrotoxins: Renal Injury From Drugs and Chemicals*.<sup>1</sup>

En population générale : risque d'IRA x 1.73 (95%CI 1.44 à 2.07) > chez le sujet âgé (OR 2.51, 95%CI 1.52 to 2.68), chez le patient MRCx 1.63 (95% CI 1.22 à 2.19).



## Mesures préventives :

- prescription **limitée dans le temps** chaque fois que possible;
- ne pas associer des antagonistes du SRA ou d'autres médicaments néphrotoxiques. Surveiller la tolérance si l'association est indispensable (rétention hydrosodée, fonction rénale, kaliémie, protéinurie);
- **chez l'IRC les AINS sont contre-indiqués** si le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 30 ml/min. La prescription doit être limitée à 3 à 5 jours sous surveillance, si le débit de filtration glomérulaire estimé est entre 30 et 60 ml/min.



Risque supérieur d'être hospitalisé en urgence pour IRA (58,6% vs 4,4%)

Risque supérieur de décès dans les 30 jours (13,9% vs 0,3%)

Le risque de décès était > si le patient était hospitalisé (20,7% vs 4,2%)

**Table 3 | Outcomes of cases of AKI and controls, differentiating between those with and without emergency hospital admission within 7 days of AKI onset (for cases) and selection date (for controls)**

Patients	Controls (n = 21,206)	Cases of AKI			
		All stages (n = 2226)	Stage 1 (n = 1356)	Stage 2 (n = 467)	Stage 3 (n = 403)
<i>Admitted to hospital</i>					
Total	939 (100.0)	1304 (100.0)	591 (100.0)	355 (100.0)	358 (100.0)
AKI recorded at discharge	6 (0.64)	566 (43.4)	148 (25.0)	173 (48.7)	245 (68.4)
Died within 30 days	28 (3.0)	270 (20.7)	77 (13.0)	95 (26.8)	98 (27.4)
<i>Not admitted to hospital</i>					
Total	20,267 (100.0)	922 (100.0)	765 (100.0)	112 (100.0)	45 (100.0)
Died within 30 days	32 (0.16)	39 (4.2)	17 (2.2)	13 (11.6)	9 (20.0)

Abbreviation: AKI, acute kidney injury.

# AINS : la bête noire des néphrologues !

**TABLEAU 9 : EFFETS DES PROSTAGLANDINES SUR LA FONCTION RENALE :**

LIEU DE SYNTHÈSE ET DE L'EFFET DES PG	PROSTAGLANDINE IMPLIQUÉE	EFFET OBSERVÉ	ROLE PHYSIOLOGIQUE
Artérioles	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub>	Vasodilatation	Maintien du flux sanguin rénal, redistribution du flux sanguin rénal vers les zones corticales et médullaires.
Glomérules	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , thromboxanes A <sub>2</sub>	Vasodilatation Vasoconstriction	Contrôle du débit de filtration glomérulaire
Tubule distal	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>	Inhibition de l'AMP cyclique diminution du transport du sodium	Interaction avec l'effet de la vasopressine
Appareil Juxtaglomérulaire	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>	Stimulation de l'AMP cyclique	Augmentation de la synthèse de rénine

## TABLEAU 10 : FORMES CLINIQUES DE LA NEPHROTOXICITE DES AINS

<b>Forme clinique</b>	<b>Caractéristiques physiopathologiques</b>
Insuffisance rénale aiguë	Vasoconstriction intrarénale surtout si insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique, hypovolémie, insuffisance rénale pré-existante
Néphropathie interstitielle	Fortes protéinurie ou insuffisance rénale avec ou sans protéinurie
Hyperkaliémie	Secondaire à la baisse de la synthèse de rénine majorée par la baisse du débit de filtration glomérulaire
Rétention hydrosodée, œdème, insuffisance cardiaque	Secondaire à l'effet anti natriurétique de l'inhibition des Pgs, rétention hydrique et hyponatrémie possible par interférence avec l'effet de la vasopressine.
Hypertension	Augmentation modérée des chiffres tensionnels, plus importante chez les sujets préalablement hypertendus.

**TABLEAU 12 : PRINCIPAUX EFFETS HYDRO-ELECTROLYTIQUES ET HEMODYNAMIQUES DES DIURETIQUES**

	<b>ELECTROLYTES</b>	<b>HEMODYNAMIQUE RENALE</b>	<b>HEMODYNAMIQUE GENERALE</b>	<b>AUTRE</b>
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acidose métabolique Hyperkaliémie, Hyponatrémie Alcalinisation des urines	Activation du Feedback glomérulo-tubulaire ( ↓ solutés à la macula densa) et vasoconstriction de l'artériole afférente, ↓ FSR et ↓ DFG	Résistances vasculaires périphériques, Hypotension, Hypovolémie	Allergie. Paresthésies. Encéphalopathie hépatique. Lithiases de phosphate de calcium.
Diurétiques osmotiques	Hyponatrémie Acidose métabolique Hyperkaliémie	↓ du flux sanguin rénal ↓ du débit de filtration glomérulaire Vasodilatation de l'artériole afférente	↑ résistances vasculaires périphériques Hypotension Hypervolémie (aigüe) Hypovolémie (chronique)	Œdème aigu pulmonaire ↑ relargage de rénine
Diurétiques de l'anse	Hypokaliémie Hyponatrémie Hypercalciurie Hyperuricémie	↓ flux sanguin rénal	↑ résistances vasculaires périphériques Hypotension Hypovolémie ↑ activité rénine plasmatique	↑ LDL ↑ HbA1c chez le diabétique
Diurétiques thiazidiques	Hypokaliémie Hypercalciurie Hyperuricémie		↑ résistances vasculaires périphériques Hypotension Hypovolémie	↑ LDL ↑ HbA1c chez le diabétique
Diurétiques épargneurs de potassium	Hyperkaliémie Pas d'hyperuricémie		↑ résistances vasculaires périphériques Hypotension Hypovolémie	Moins d'effet sur les lipides

# FLUIDIONE

- Inter région Ouest 2012-2013
- Recensement des cas de NIA
- augmentation d'au
- Au moins 50 % du taux initial de la créatininémie

TABLEAU I

Médicaments impliqués dans les 24 cas de NIA recensés

	Nombre de cas (cas biopsiés)	Pourcentage
AVK <sup>1</sup>	8 (3)	33,3
Antibiotiques <sup>2</sup>	5 (2)	20,8
AINS <sup>3</sup>	5 (4)	20,8
IPP <sup>4</sup>	4 (3)	16,7
Autres : furosémide, nifédipine	2 (1)	8,3

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; AVK : antivitamine K ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; NIA : néphropathie immuno-allergique.

<sup>1</sup> Fluindione ( $n = 7$ ) ; warfarine ( $n = 1$ ).

<sup>2</sup> Tazobactam-pipéracilline + clindamycine ; ciprofloxacine ; rifampicine ; ceftriaxone ; amoxicilline + acide clavulanique.

<sup>3</sup> Ibuprofène ( $n = 2$ ) ; diclofénac + ibuprofène ; ibuprofène (+rabéprazole) ; kétoprofène (+ésoméprazole).

<sup>4</sup> Ésoméprazole (+furosémide) ; ésoméprazole ; oméprazole ; rabéprazole.



TABLEAU II

**Évolution de la fonction rénale en fonction des traitements impliqués chez 22 patients ayant une néphropathie immuno-allergique**

	AVK (n = 8)	ATB (n = 5)	AINS (n = 5)	IPP (n = 4)
<i>Fonction rénale de base</i>				
Créatininémie moyenne (µmol/L)	103,6	84,4	67,5	120,7
IRC stade 3	1	2	0	0
IRC stade 4	1	0	0	1
<i>Épisode de NIA</i>				
Créatininémie moyenne (µmol/L)	436,5	420	322,4	250
Traitement corticoïdes	6	4	4	3
<i>Fonction rénale à 3 mois</i>				
Créatininémie moyenne (µmol/L)	174,7	110,6	113,4	167,2
IRC stade 3	3	2	0	3
IRC stade 4	3	0	1	1
IRC stade 5	1	0	0	0

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; ATB : antibiotiques ; AVK : antivitamine K ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; IRC : insuffisance rénale chronique ; NIA : néphropathie immuno-allergique.

# FLUINDIONE

- Les néphropathies immuno-allergiques représentent la 3<sup>ème</sup> cause de néphropathie médicamenteuse après les tubulopathies et les néphropathies fonctionnelles
- La triade fièvre, éruption cutanée, hyper-éosinophilie est rarement observée
- Biopsie rénale pour montrer des lésions interstitielles



## IPP

- 170 321 patients (cohorte de vétérans, Saint Louis USA)
- Nouveaux patients traités par PPI ou anti H2 (témoin)
- Suivis pendant 5 ans
- 5<sup>ème</sup> décennie
- 40% de diabétiques/78% HTA
- DFG de base à 86 ml/min



**Table 2.** Association between PPI and risk of eGFR<60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>, and risk of CKD

Outcome		H <sub>2</sub> Blockers (n=20,270)	PPI (n=173,321)
Incident eGFR<60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	Number of events (%)	4,429 (21.85)	48,171 (27.79)
	Incident rate (95% CI)	5408.24 (5248.96 to 5567.52)	7241.27 (7176.61 to 7305.94)
	HR (95% CI)	1.0	1.22 (1.18 to 1.26)
Incident chronic kidney disease	Number of events (%)	2,234 (11.02)	26,193 (15.11)
	Incident rate (95% CI)	2569.86 (2463.30 to 2676.43)	3683.12 (3638.52 to 3727.72)
	HR (95% CI)	1.0	1.28 (1.23 to 1.34)

Incident rate as incident per 100,000 person-years.

HRs were obtained from Cox models adjusted for baseline eGFR, age, race, sex, diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, chronic lung disease, hepatitis C, HIV, dementia, gastroesophageal reflux disease, upper gastrointestinal tract bleeding, ulcer disease, *H. pylori* infection, Barrett esophagus, achalasia, stricture, and esophageal adenocarcinoma.

**Table 3.** Association between PPI and risk of kidney disease progression and risk of ESRD

Outcome		H <sub>2</sub> Blockers (n=20,270)	PPI (n=173,321)
Doubling of serum creatinine	Number of events (%)	759 (3.74)	10,766 (6.21)
	Incident rate (95% CI)	816.98 (758.86 to 875.10)	1387.02 (1360.81 to 1413.22)
	HR (95% CI)	1.0	1.53 (1.42 to 1.65)
>30% decline in eGFR	Number of events (%)	3,949 (19.48)	43,842 (25.30)
	Incident rate (95% CI)	4533.25 (4391.86 to 4674.64)	6170.27 (6112.51 to 6228.03)
	HR (95% CI)	1.0	1.32 (1.28 to 1.37)
ESRD	Number of events (%)	25 (0.12)	329 (0.19)
	Incident rate (95% CI)	26.50 (16.11 to 36.88)	41.25 (36.79 to 45.70)
	HR (95% CI)	1.0	1.96 (1.21 to 3.18)
ESRD or >50% decline in eGFR	Number of events (%)	947 (4.67)	12,952 (7.47)
	Incident rate (95% CI)	1024.27 (959.03 to 1089.51)	1679.40 (1650.48 to 1708.32)
	HR (95% CI)	1.0	1.47 (1.38 to 1.57)

Incident rate as incident per 100,000 person-years.

HRs were obtained from Cox models adjusted for baseline eGFR, age, race, sex, diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, chronic lung disease, hepatitis C, HIV, dementia, gastroesophageal reflux disease, upper gastrointestinal tract bleeding, ulcer disease, *H. pylori* infection, Barrett esophagus, achalasia, stricture, and esophageal adenocarcinoma.

# Pharmacocinétique en dose unique

**Table 1** Effects of age and stage of RI following a single oral dose of 850 mg metformin

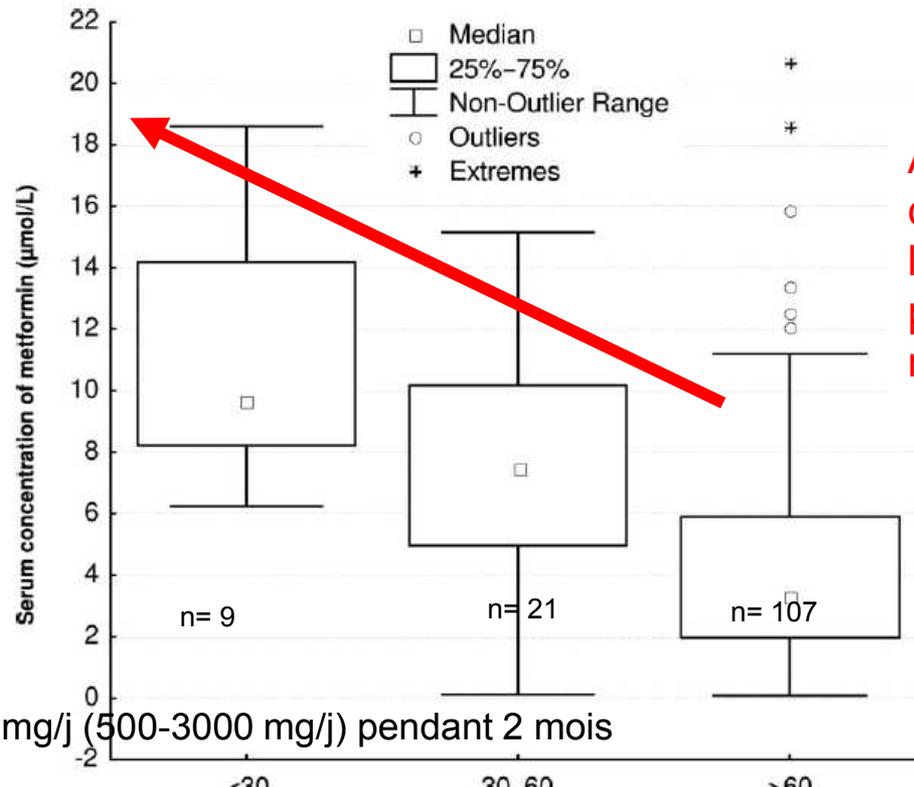
Subject	n	Age (yrs)	CL <sub>CR</sub> (ml/min) <sup>a</sup>	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>inf</sub> (µg/ml.h)	CL <sub>R</sub> (ml/min)	CL/F (ml/min)	t <sub>1/2</sub> (h)
Healthy young (HV)	6	18-40	>90	1.4±0.3	10±2	636	1155	7
Mild RI	5	<sup>b</sup>	61-90	1.9±0.5	13±2	384	852	17
Moderate RI	4	<sup>b</sup>	31-60	4.1±1.8	58±37	108	238	16
Severe RI	6	<sup>b</sup>	10-30	3.9±0.9	53±30	130	259	17



Stade 3 : AUC x 5,8 et Cmax x 2,9



# Pharmacocinétique en doses multiples

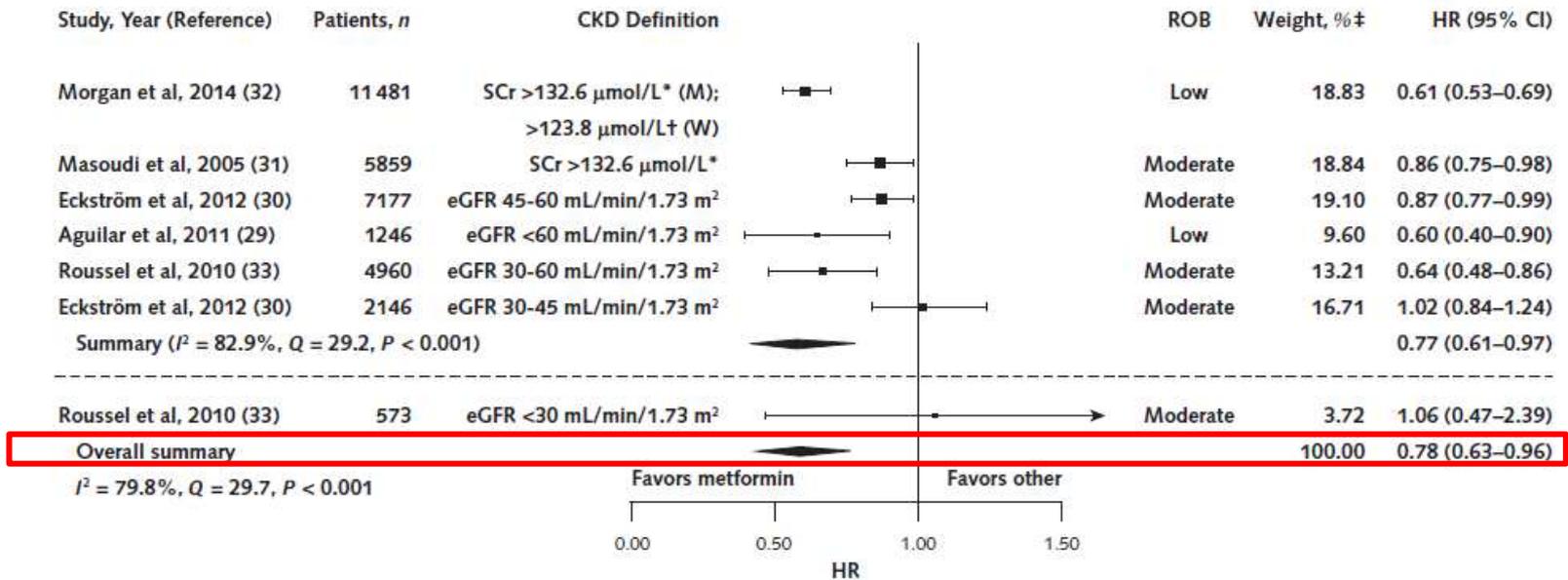


Augmentation des concentrations à l'état d'équilibre plus la fonction rénale diminue

Doses médianes = 1500 mg/j (500-3000 mg/j) pendant 2 mois



**Figure 2.** Meta-analysis of all-cause mortality among patients with moderate to severe CKD receiving treatment regimens including metformin versus those receiving regimens without metformin.



Studies are listed according to increasing CKD severity. Eckström and colleagues (30) and Roussel and colleagues (33) stratified their respective populations by eGFR; these eGFR categories are presented separately for these studies. Summary data above the horizontal dashed line reflect a sensitivity analysis excluding 573 patients with an eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. CKD = chronic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HR = hazard ratio; M = men; ROB = risk of bias; SCr = serum creatinine; W = women.

\* 1.5 mg/dL.

† 1.4 mg/dL.

‡ Numbers do not total 100% because of rounding.

6 études observationnelles, 33 442 patients



# Risque d'acidose lactique?

- ✓ Incidence de l'acidose lactique chez les patients traités par metformine : entre 3 et 10 cas pour 100 000 année patient, pas plus élevée que dans la population diabétique globale
- ✓ Metformine bien tolérée lorsque prescrite chez IRC stade 3, pas de concentrations en lactates ou metformine retrouvée au dessus des limites thérapeutiques.
- ✓ Augmentation du risque d'acidose lactique chez l'IRC traité par metformine : données limitées
- ✓ Importance des facteurs associés : Insuffisance rénale aiguë, hypoxie, insuffisance hépatique, déshydratation...



# Risque d'acidose lactique?

## Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus (Review)

Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter (posthumous) EE

347 études prospectives et observationnelles :  
70 490 années-patients metformine  
55 451 années patients autres antidiabétiques

aucun cas d'acidose lactique

There is no evidence from prospective comparative trials or from observational cohort studies that metformin treatment increases the incidence of lactic acidosis compared with other anti-hyperglycemic treatments. This review was not able to quantitatively assess the safety of metformin treatment in the presence of each of hypoxic co-conditions.



# Littérature et guidelines

	CKD stade 1	CKD stade 2	CKD stade 3 a	CKD stade 3 b	CKD stade 4	CKD stade 5
<i>Lipska KJ. Diabetes Care. 2011</i>	Poso usuelle	Poso usuelle	Poso usuelle	Demi-dose	CI	CI
<i>Klachko D. Cardiorenal Med. 2011</i>	2,55g/j	2g/j	1 g/j	500 mg/j	CI	CI
<i>Duong JK. Clin Pharmacokinet 2013.</i>	Poso usuelle	Poso usuelle	2g/j	1g/j	500 mg/j	CI
<i>Scheen AJ. Diabetes Metab. 2013</i>	Poso usuelle	Poso usuelle	Poso usuelle	Demi-dose	CI	CI
<i>Inzucchi SE. JAMA. 2014</i>	Max 2,55g/j	2,55 g/j	2g/j	1g/j	CI	CI
<i>ERA-EDTA Nephrol Dial Transplant 2015</i>	Poso usuelle	Poso usuelle	850 à 1,5 g/j		500 mg/j	CI
<i>KDIGO 2015</i>				Max 1g/j	Utilisation possible	CI
<i>ADA Diabetes Care 2015, 2016, 2017</i>			Utilisation possible avec adaptation posologique		CI	CI

Posologie usuelle

Adaptation posologique

Contre-indiqué

Non détaillé



# Recommendations

RCP : harmonisation en cours :

Utilisation possible jusqu'à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

14/10/2016

**Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function**

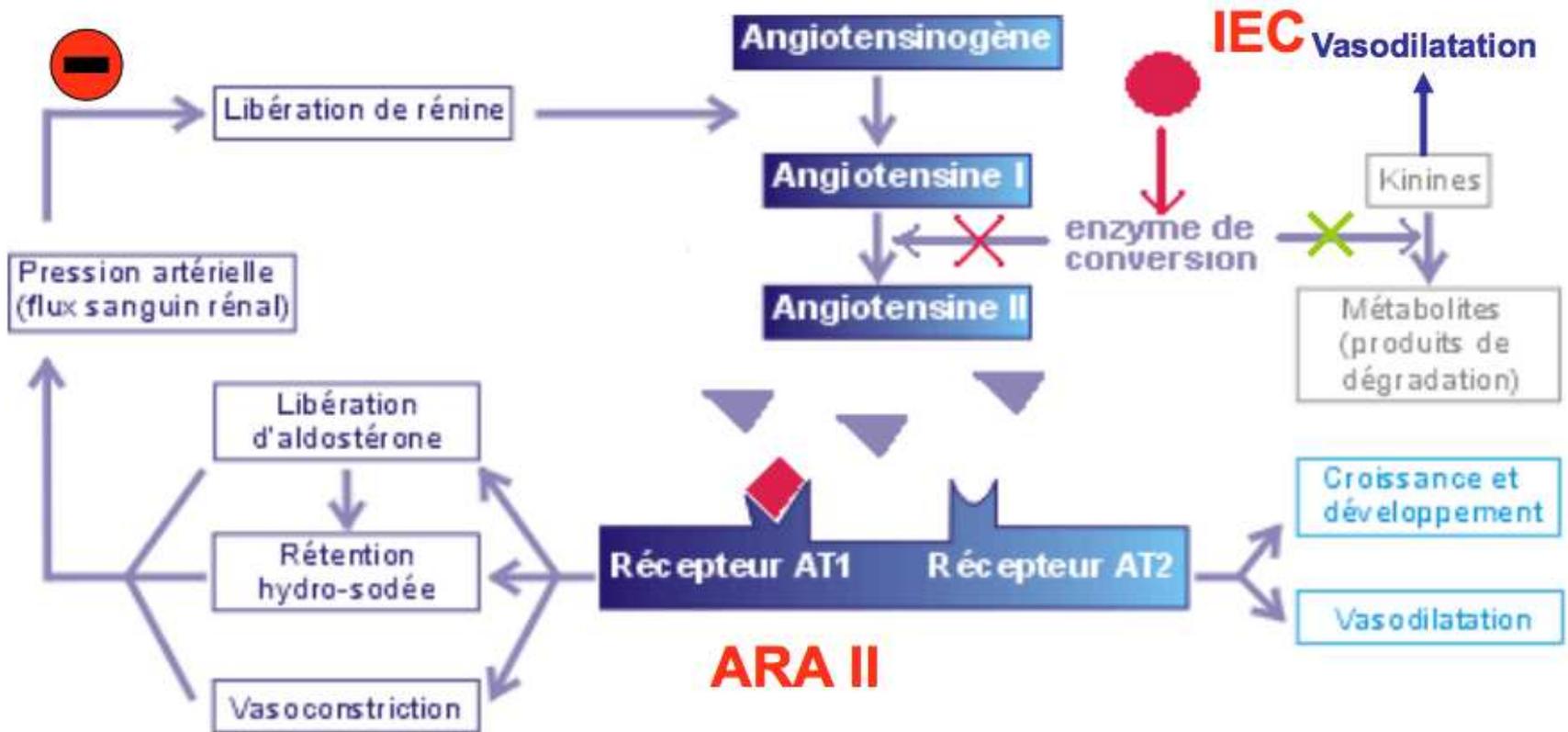
## *Renal impairment*

A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin containing products and at least annually thereafter. In patients at an increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months.

GFR mL/min	Total maximum daily dose (to be divided into 2-3 daily doses)	Additional considerations
60-89	3000 mg	Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.
45-59	2000 mg	Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin.
30-44	1000 mg	The starting dose is at most half of the maximum dose.
<30	-	Metformin is contraindicated.



# Systeme rénine angiotensine



- Avant de débiter un traitement par IEC, ARA2 ou IDR :
  - ne pas débiter un agent bloquant le SRA chez un patient hémodynamiquement instable ou prenant des AINS;
  - **élargir une restriction sodée stricte et diminuer les diurétiques.**
- Augmenter progressivement les posologies :
  - **paliers** de quelques jours en hospitalisation, et d'une à deux semaines en ambulatoire;
  - **surveillance de la créatininémie et de la kaliémie** avant chaque changement de posologie.
- Pendant toute la durée du traitement, surveiller l'état d'hydratation :
  - **surveiller l'apparition de signe d'insuffisance rénale fonctionnelle après chaque augmentation de dose de diurétique ;**
  - Informer le patient de la **nécessité d'arrêter les IEC/ARA2 en cas de fièvre ou de troubles digestifs.**
- N'introduire un autre médicament modifiant l'hémodynamique rénale (AINS) que s'il est **indispensable** (discuter le rapport bénéfice risque). Surveiller alors la fonction rénale toutes les 72 heures.



# Gestion d'un traitement par IEC/Sartans

## Prescription

- Posologie suffisante adaptée à la fonction rénale
- Surveiller la PA à l'introduction du traitement
- Posologie progressive si terrain vasculaire/ MRC
- Surveillance de la créatinine/Kaliémie
- Rechercher une sténose des artères rénales chez les personnes à haut risque avant l'introduction du traitement

Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle par impossibilité d'adaptation à l'hypovolémie par le blocage du SRAA

Risque d'hyperkaliémie

Toux sèche persistante ++3eme décennie

## Surveillance IPA

- Cliniquement : PA et recherche d'une hypotension orthostatique
- Poids
- Oedèmes et signes de surcharge
- Toux
- Allergie
- Biologiquement : créatinine et kaliémie
- ETP : apprendre au patient la conduite à tenir si épisode de déshydratation (diarrhée ou vomissement = arrêt transitoire des IEC à valider avec le médecin
- Observance



### TABLEAU 11 : COMMENT ETABLIR ET SURVEILLER UN TRAITEMENT PAR IEC

- Eliminer la possibilité d'une sténose serrée d'une ou des artères rénales
- Vérifier l'absence d'hypovolémie ou de cause de déshydratation associée
- Vérifier les apports sodés du patient
- Vérifier l'association à d'autres médicaments susceptibles de potentialiser la toxicité rénale des IEC (AINS, diurétiques) ou néphrotoxiques (aminosides)
- L'induction d'une anesthésie s'accompagne souvent (au cours de la consultation de pré-anesthésie) de l'interruption temporaire du traitement par IEC.
- Dans tous les cas, le traitement sera initié à doses progressives d'autant plus que le patient présente des facteurs d'intolérance rénale aux IEC.
- En cas de facteurs de risque, la créatininémie et la kaliémie seront contrôlés 48 à 72 heures après le début du traitement et après 3 à 4 semaines,
- La pression artérielle sera également surveillée de façon rapprochée au début du traitement chez un sujet à risque en raison de la possibilité d'une baisse brutale des chiffres tensionnels,
- Une baisse franche de la diurèse après le début du traitement devra faire suspecter une dégradation de la fonction rénale.
- Les augmentations de posologies ne seront pas effectuées avant 3 à 4 semaines de traitement
- A chaque augmentation de la posologie, chez un sujet à risque, la même surveillance sera répétée,
- Le patient doit être informé du risque d'insuffisance rénale aiguë, et doit être incité à interrompre le traitement en cas de vertiges, diarrhée, vomissements abondants et à consulter rapidement.
- Le patient doit être informé de la nécessité d'éviter l'association aux AINS.



# Les diurétiques

Les diurétiques ont en commun la propriété d'augmenter l'élimination du sodium et de l'eau par le rein. Ils exercent cet effet par une inhibition de la réabsorption rénale du sodium

- Il existe quatre classes de diurétiques, qui se distinguent par leur site d'action.

Les diurétiques *proximaux* : ce sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) et les substances osmotiques (Mannitol). Ils ne sont pas utilisés dans le traitement des syndromes œdémateux d'origine rénale, ni dans le traitement de l'HTA.

Les *diurétiques de l'anse* : furosémide (Lasilix®), bumétanide (Burinex®), pirétanide (Eurelix®) ; ils inhibent la réabsorption de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle.

Les *diurétiques thiazidiques* : ce sont des dérivés du benzothiazide, et sont donc des sulfamidés : hydrochlorothiazide (Esidrex®), chlortalidone (Hygroton®), indapamide (Fludex®). Ils inhibent la réabsorption de sodium sur la partie proximale du tube distal, au niveau du segment de dilution.

Les *diurétiques du tube collecteur cortical* : ils regroupent l'amiloride (Modamide®) et les antialdostérones, spironolactone (Aldactone®), éplérènone (Inspra®) ; ils ont en commun la capacité de s'opposer à l'échange Na/K



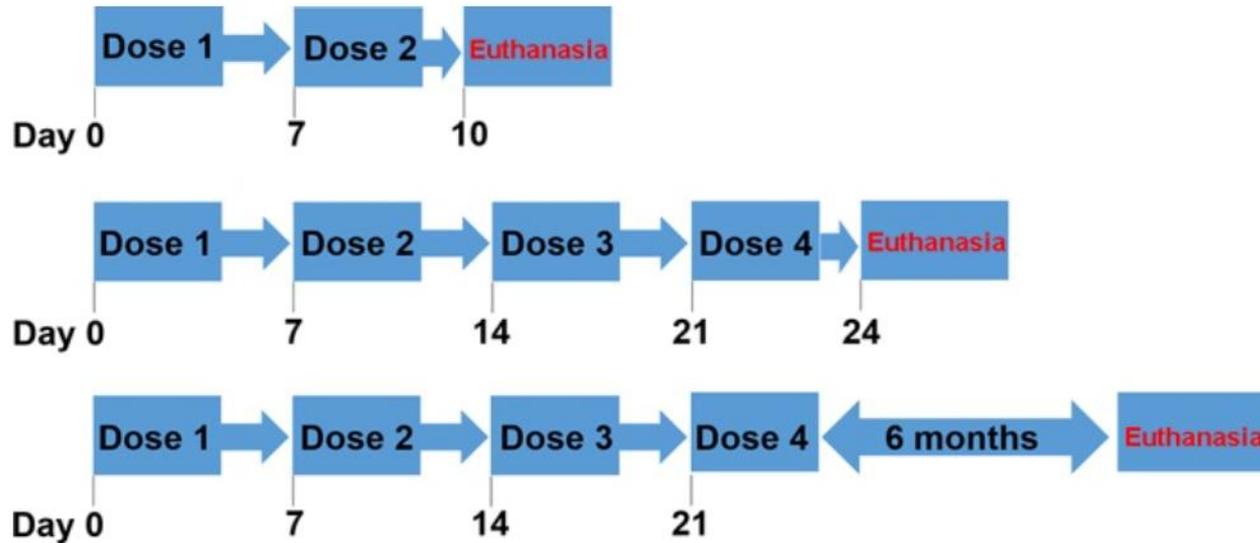
**TABLEAU 12 : PRINCIPAUX EFFETS HYDRO-ELECTROLYTIQUES ET HEMODYNAMIQUES DES DIURETIQUES**

	<b>ELECTROLYTES</b>	<b>HEMODYNAMIQUE RENALE</b>	<b>HEMODYNAMIQUE GENERALE</b>	<b>AUTRE</b>
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acidose métabolique Hyperkaliémie, Hyponatrémie Alcalinisation des urines	Activation du Feedback glomérulo-tubulaire ( ↓ solutés à la macula densa) et vasoconstriction de l'artériole afférente, ↓ FSR et ↓ DFG	Résistances vasculaires périphériques, Hypotension, Hypovolémie	Allergie. Paresthésies. Encéphalopathie hépatique. Lithiases de phosphate de calcium.
Diurétiques osmotiques	Hyponatrémie Acidose métabolique Hyperkaliémie	↓ du flux sanguin rénal ↓ du débit de filtration glomérulaire Vasodilatation de l'artériole afférente	↑ résistances vasculaires périphériques Hypotension Hypervolémie (aigüe) Hypovolémie (chronique)	Cedème aigu pulmonaire ↑ relargage de rénine
Diurétiques de l'anse	Hypokaliémie Hyponatrémie Hypercalciurie Hyperuricémie	↓ flux sanguin rénal	↑ résistances vasculaires périphériques Hypotension Hypovolémie ↑ activité rénine plasmatique	↑ LDL ↑ HbA1c chez le diabétique
Diurétiques thiazidiques	Hypokaliémie Hypercalciurie Hyperuricémie		↑ résistances vasculaires périphériques Hypotension Hypovolémie	↑ LDL ↑ HbA1c chez le diabétique
Diurétiques épargneurs de potassium	Hyperkaliémie Pas d'hyperuricémie		↑ résistances vasculaires périphériques Hypotension Hypovolémie	Moins d'effet sur les lipides



# Sels de platine - Cisplatine

Fig. 1.



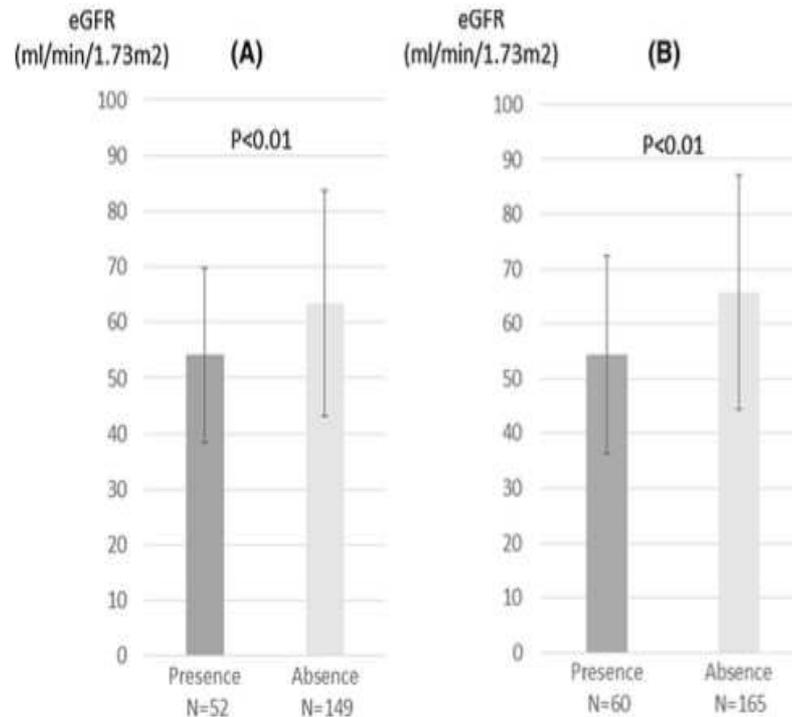
Repeated dosing regimen of cisplatin (CDDP). Eight-week-old male FVB mice were treated with either 2 doses saline vehicle or CDDP (7 mg/kg) and euthanized at *day 10* (top). Another group was treated with either 4 doses of saline vehicle or CDDP (7 mg/kg) and euthanized at *day 24* (middle) or aged out 6 mo posttreatment and then euthanized (bottom).

# IRA et Cis platine

Etude multicentrique rétrospective de cohorte - 230 patients traités par cisplatine – première cure  
Incidence des épisodes d'IRA :

- Défini par les KDIGO : augmentation de créatinine > 0.3 mg/dL (= 27 micromoles/L) pendant 48h : **n=4/1.5%**
- Défini par les CTCAE v4.0 : augmentation de créatinine > 0.3 mg/dL : **n=61/26.5%**
- (aucune différences dans les 2 groupes au départ)

**Fig. 1** Average eGFR after treatment according to presence or absence of AKI (CTCAE v4.0) during first-course chemotherapy. **a** Before the start of the second-course chemotherapy; **b** after the completion of GC or MVAC/MEC. The average eGFR of the patients with AKI (CTCAE v4.0) was significantly lower than that of the patients without AKI (CTCAE v4.0) ( $P < 0.01$ )



## Impact de l'épisode d'IRA sur la suite du traitement

**Table 3** Performance of subsequent chemotherapy according to presence or absence of AKI (CTCAE v4.0) during first-course chemotherapy

AKI (CTCAE v4.0)	Presence (n = 61) n (%)	Absence (n = 169) n (%)	P value
The second-course chemotherapy			
Planned treatment without dose reduction	35 (57.4)	127 (75.2)	0.01
Planned treatment with dose reduction	9 (14.7)	9 (5.3)	0.03
Other cisplatin-based chemotherapy	0 (0)	6 (3.6)	0.35
Non-cisplatin-based chemotherapy	8 (13.2)	7 (4.1)	0.03
No more chemotherapy	9 (14.7)	20 (11.8)	0.65
Total chemotherapy intensity			
Mean total treatment cycle (range)	2.7 (1-11)	3.3 (1-10)	<0.01
Less than 4 cycles	50 (82.0)	103 (61.0)	<0.01

Impact of acute kidney injury defined by CTCAE v4.0 during first course of cisplatin-based chemotherapy on treatment outcomes in advanced urothelial cancer patients. Ryutarō Ishitsuka, Jun Miyazaki, Daishi Ichioka et al. [Clin Exp Nephrol](#). 2016 Aug 26.

# MRC et cisplatine

**Table 3** Multivariate logistic regression analysis adjusted for age and sex

Parameter	Odds ratio	95 % C.I.	P-value
Age	1.01	0.95–1.08	0.74
Female	1.99	0.52–7.11	0.3
Cardiac disease	5	0.89–30.4	0.07
Use of NSAIDs	3.45	0.97–12.12	0.06
Cardiac disease and use of NSAIDs	13.64	1.11–326.83	<b>0.04</b>
No. of CKD risk factors			
≥3	2.11	0.69–6.79	0.19
≥4	2.68	0.83–8.5	0.1
≥5	4.55	0.73–28.65	0.1

*NSAID* non-steroidal anti-inflammatory drug

**Bold P-value is significant at the 0.05 level**

# Hydratation

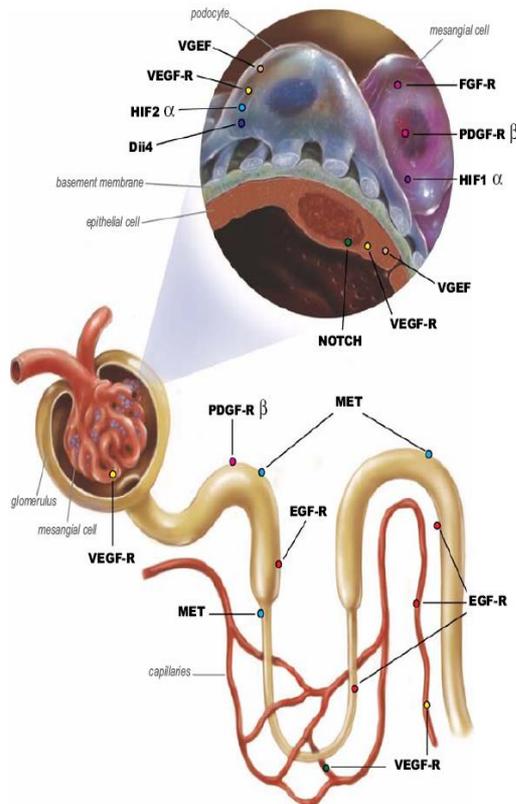
**Table 3.** Summary of hydration and supplementation recommendations to prevent nephrotoxicity from cisplatin

<b>Cisplatin dose/ patient factors</b>	<b>Hydration/supplementation recommendation</b>
Cisplatin <50 mg/m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Outpatient administration</li> <li>● Short-duration (over 2–6 hours)</li> <li>● Low volume hydration (2–4 L NS)</li> <li>● +/- Potassium supplementation</li> </ul>
Cisplatin ≥50 mg/m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Outpatient administration</li> <li>● Short-duration (over 2–6 hours)</li> <li>● Low volume hydration (2–4 L NS)</li> <li>● +/- Potassium supplementation</li> <li>● +/- Magnesium supplementation (8–16 mEq)</li> </ul>
Cisplatin ≥100 mg/m <sup>2</sup>	Consider addition of mannitol
Patients with preexisting hypertension	Consider addition of mannitol

Abbreviations: L, liter; mEq, milliequivalents; mg, milligram; NS, normal saline

# Les antiangiogéniques

- **Thérapeutique ciblée « Anti-VEGF » :**
  - Les inhibiteurs des ligands anti-VEGF (bevacizumab (AC) and aflibercept (recepteur soluble))
  - Les antiangiogéniques anti tyrosine kinase (MTKIs) (sunitinib, sorafenib, pazopanib, ponatinib, axitinib, cabozantinib, vandetanib) qui ciblent les récepteurs du VEGFR<sub>2</sub> ou <sub>3</sub>, Ckit, PDGF, RAS, mTOR ou EGFR



## **VEGF et rein : podocytes**

### **VEGFR<sub>2</sub> et <sub>3</sub> :**

**(signalisation épithélium podocytaire)**

### **VEGF<sub>1</sub> :**

**(régulation autocrine et sélectivité macromoléculaire)**

## **VEGF et PA**

**(vasorelaxation endothélium d'ap, up régulation de la NO synthase, rétention hydrosodée, relargage de PGI<sub>2</sub>)**

**Clairement un effet classe**  
**- lié à l'inhibition de la voie du VEGF**  
**- commun à toutes les molécules**

Table 1 Renal side effects of antiangiogenic therapies

Drug	Renal side effect	Prevalence/relative risk	References	
Bevacizumab	Proteinuria	23-64%/1.4-2.2	[1]	
	Proteinuria more than 3.5 g/day	6.5%	[9]	
	Cryoglobulinemic glomerulonephritis or membranoproliferative glomerulonephritis (confirmed on renal biopsy)	Two cases	[10,11]	
	Hypertension	11-36%/3.0-7.5	[1,9,12]	
	Acute interstitial nephritis	One case	[13]	
	Thrombotic microangiopathy	One case	[14]	
	Thrombotic microangiopathy + IgA nephropathy	One case	[15]	
	Sunitinib	Hypertension	18%	[16]
		Hypertension	14 cases	[17]
Thrombotic microangiopathy		One case	[14]	
Sorafenib	Proteinuria	Six cases	[4]	
	Hypertension	43-75%	[18,19]	
	Acute interstitial nephritis	One case	[20]	
Axitinib	Proteinuria	One case	[4]	
	Hypertension	50-100%	[21]	
	Proteinuria	23-70%		

## Kidney Diseases Associated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

An 8-year Observational Study at a Single Center

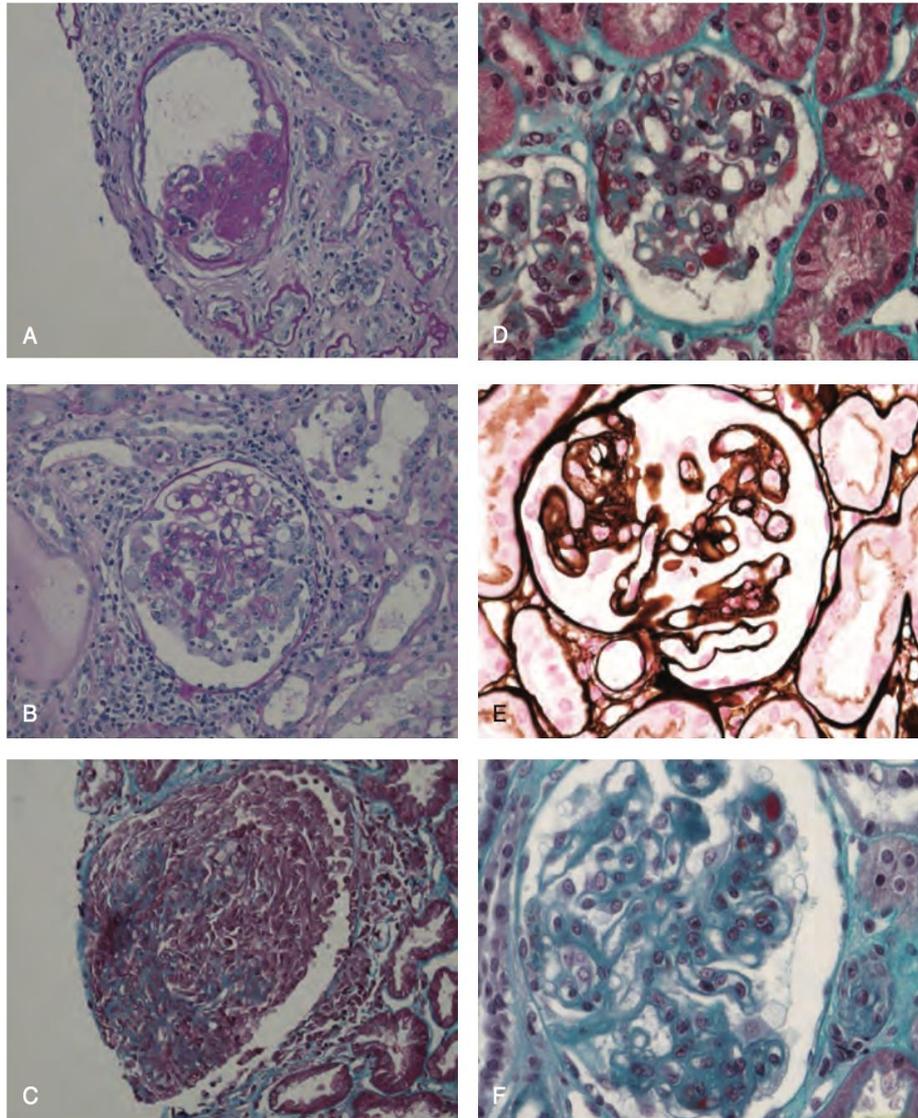
- Cohorte observationnelle : 100 patients/58 femmes, 59.8 ans (20-85), caucasiens : 94, sujets noirs : 4, asiatiques : 2
- Cancers traités : Adénocarcinome rénal (27), ovarien (16, sein (14), poumon (10) + autres
- Patients adressés pour
  - HTA >140/90 ou traitement anti HTA et/ou
  - IR protéinurie >0,5/J et/ou DFG>60ml/min/1,73m<sup>2</sup> sMDRD et/ou
  - Suspicion de MAT (anémie et thrombocytopénie, schizocytes, haptoglobuline basse, LDH élevées) après traitement par anti VEGF
- Tous PBR > 6 glomérules
- Microscopie optique/immunofluorescence et immunohistochimie Ac anti Ki 67, b-dystroglycan, AC anti synaptopodin, anti podocine, anti VEGF, anti WT-1
- 6,9 mois après le début du traitement, 100% protéinurie, HTA 74%, hématurie (70%), DFG<60 (40%)

**TABLE 1. Clinical Characteristics of Anti-VEGF-Associated Kidney Diseases**

Parameter	Anti-VEGF-Associated Kidney Diseases		P
	TMA (n = 73)	MCN/cFSG-Like (n = 21)	
<b>Characteristic</b>			
Age (yr), mean ± SD	60.08 ± 11.90	59.03 ± 12.11	0.698
Female (%)	71.2	18.5	0.0001
White (%)	94.5	92.6	0.309
Prior nephrectomy	20.5	55.5	0.0006
Past medical history			NS
Hypertension	11	4	
Proteinuria	negative	negative	
aMDRD CrCl <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	1	1	
Diabetes	2	0	
Obesity	4	0	
<b>Anti-VEGF agent</b>			
Bevacizumab	61	1	
VEGF-Trap	5	0	
Sunitinib		13	
Sorafenib	1	5	
Other TKIs	2	2	
<b>Renal parameters (mean ± SD)</b>			
Onset of renal disease (mo) median (range)	3 (0.25–26)	2(0.25–30)	0.155
Hypertension (%)	83.5	48.1	
SBP (mm Hg)	154.89 ± 24.46	143.14 ± 22.83	0.03
DBP (mm Hg)	90.90 ± 16.06	82.77 ± 11.62	0.003
SCr (mg/dL)	1.08 ± 0.54	1.26 ± 0.74	0.196
aMDRD CrCl (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	71.33 ± 28.62	68.88 ± 28.75	0.620
Proteinuria (g/d)	2.58 ± 2.64	3.15 ± 3.86	0.544
Proteinuria ≤1 g/d (%)	31.5	29.6	
Serum albumin (g/L)	36.16 ± 5.56	33.88 ± 7.17	0.096
Glomeruli, n	18.53 ± 8.92	15.70 ± 6.26	0.149
Superimposed NAS/FSGS lesions	2.38 ± 2.66	3 ± 3	0.324
<b>Outcome</b>			
Follow up (mo), mean ± SD	14.67 ± 13.14	13.07 ± 13.84	
Alive (%)	53.42	25.9	0.011

**50% des MAT  
exclusivement  
intra rénales**

Abbreviations: aMDRD = abbreviated modification of diet in renal disease; DBP = diastolic blood pressure; NAS/FSGS, nephroangiosclerosis and its related FSG lesions; SBP = systolic blood pressure; SCr = serum creatinine.



**FIGURE 1.** Collapsing glomerulopathy (CG) and thrombotic microangiopathy (TMA) lesions in renal biopsies from patients with anti-VEGF agents. CG: there is a collapse of the capillary tuft (A) with overlying swollen and hyperplastic epithelial cells (B) (HES, original magnification  $\times 200$ ) often having a pseudocrescent-like appearance (C) (Masson trichrome,  $\times 200$ ). TMA: luminal thrombosis within the glomerular capillary (D) (Masson trichrome,  $\times 200$ ). The capillary basement membranes were thickened with double-contoured appearance of the capillary wall, best appreciated with methenamine silver stain (E) ( $\times 200$ ) associated with mesangiolysis (F) (Masson trichrome,  $\times 200$ ).

**TABLE 2.** Proteinuria level-based comparison in TMA-related to anti-VEGF treatment

	Thrombotic Microangiopathy Related to Anti VEGF Therapy		
	Proteinuria <1 g/d (n = 23)	Proteinuria >1 g/d (n = 50)	Univariate analysis (p)
Characteristics			
Age (yr) median (range)	58 (42–74)	61 (32–73)	0.998
Female (%)	96.26	41.09	0.001
Caucasian (%)	96.26	95	0.28
Prior use of medication known to induced TMA	11%	18%	
Anti-VEGF agent			
VEGF Ligand (BVZ/VEGF Trap)	21 (21/0)	44 (39/5)	
TKIs	2	6	
Onset of TMA, median (range)	6 (1–24)	5.5 (0.25–26)	0.298
Biological disorders (mean ± SD)			
Hemoglobin (g/dL)	12.26 ± 2.27	11.57 ± 2.39	0.245
Platelets (/mm <sup>3</sup> )	186696 ± 95566	178940 ± 91072.2	0.740
Positive schizocytes (%)	21.73	26	0.04
Lacticodehydrogenase (U/L)	583.82 ± 200.68	616.20 ± 316.66	0.654
Haptoglobin (g/L)	1.33 ± 0.69	1.29 ± 1.09	0.895
Renal parameters (mean ± SD)			
SBP (mmHg)	154.65 ± 20.50	155 ± 26,2834	0.955
DBP (mmHg)	92.17 ± 11.16	90.32 ± 17.95	0.650
SCr (mg/dL)	1.01 ± 0.40	1.12 ± 0.59	0.416
aMDRD CrCl (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	68.41 ± 24.68	72.68 ± 30.40	0.557
Proteinuria (g/24 h)	0.63 ± 0.29	3.48 ± 2.76	<0.00001
Serum Albumin (g/L)	38.09 ± 4.59	35.27 ± 5.78	0.062
Microscopic hematuria (%)	69.5	76	0.08
Kidney biopsy			
Glomeruli, median (range)	14 (11–28)	16 (7–50)	0.867
Glomerular thrombi (%)	23.5	25.5	0.335
Mesangiolysis (%)	50	52	0.329
Double contour (%)	55.5	53.9	0.467

Abbreviations: DBP = diastolic blood pressure; FSGS = focal segmental glomerulosclerosis; SBP = systolic blood pressure; SCr = serum creatinine; TKIs = tyrosine kinase inhibitors; TMA = thrombotic microangiopathy; VEGF = vascular endothelial growth factor.

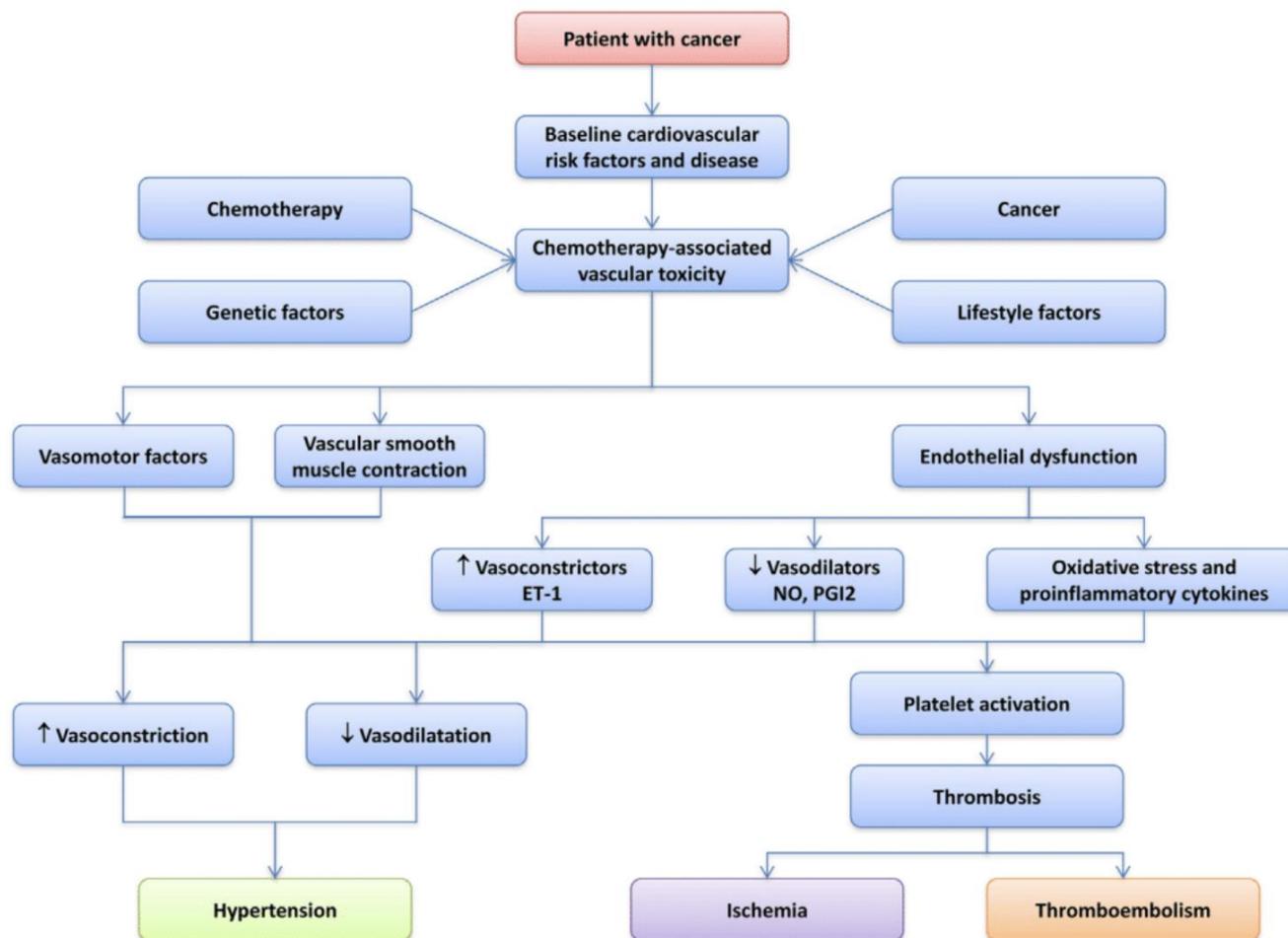
# Messages

- La protéinurie faible d'élimine pas le risque de MAT
- la MAT est intra rénale seulement dans 50% des cas
- L'arrêt du traitement anti VEGF et le traitement anti HTA sont associés a une évolution favorable (rénale)
- Faire des biopsies rénales
- Peu d'expérience de la ré-introduction, même avec une autre molécule
- Traitement par eculizumab ?
- Registre national des MAT avec le CNR-MAT

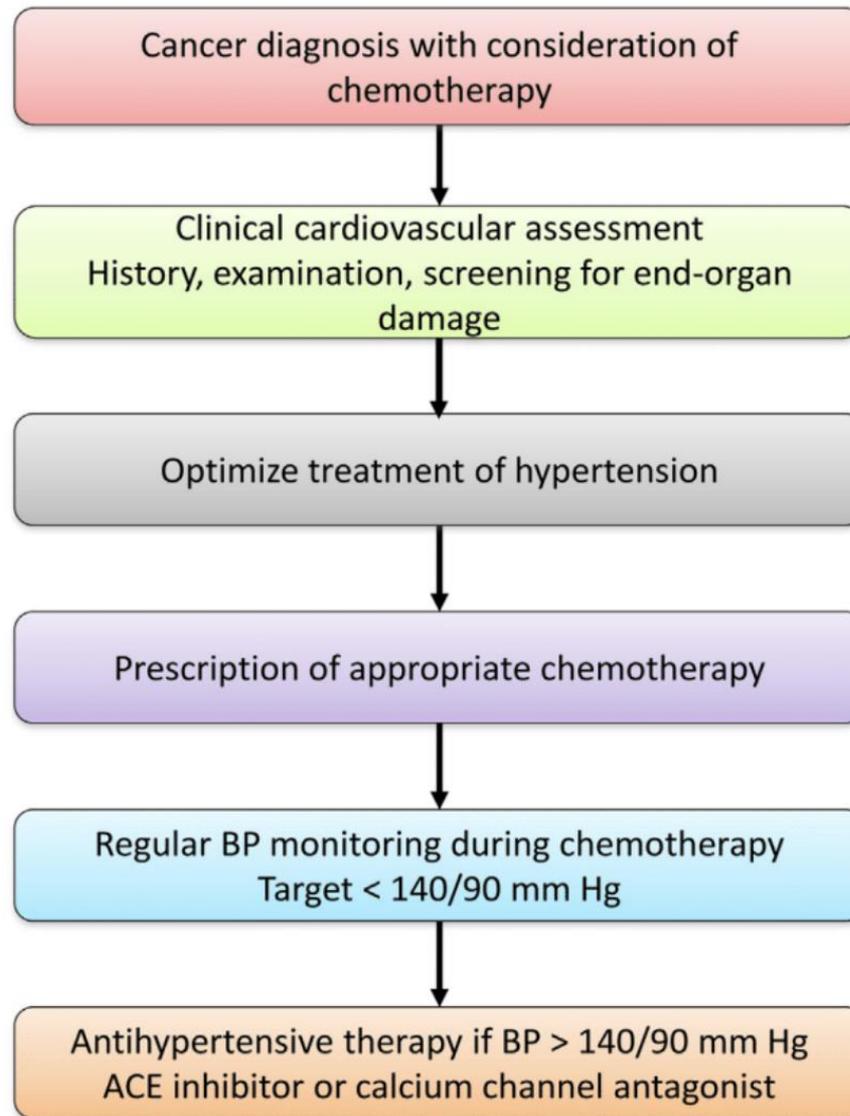
# HTA induite par les anticancéreux

- Fréquence +++++
- Facteurs de gravité : molécule, dosage, projet thérapeutique, âge du patient, autres facteurs de risque cardiovasculaires
- Réversible
- Impact sur la survie/arrêt du traitement du cancer
- Complications et situations particulières (PRESS sd, MAT ou aSHU)

# HTA induite par les anticancéreux



**Figure 1.** Diagram illustrating factors that possibly contribute to chemotherapy-associated vascular toxicity. Multiple stimuli, such as cardiovascular risk factors, cancer itself, and anticancer drugs, influence vascular function and arterial structure leading to increased reactivity, altered vascular tone, impaired endothelial function, and platelet activation. These processes in turn contribute to cardiovascular disease, such as hypertension, cardiac ischemia and thrombosis, which might be facilitated and aggravated by chemotherapy in cancer patients. ET-1, endothelin-1; NO, nitric oxide; PGI2, prostacyclin.



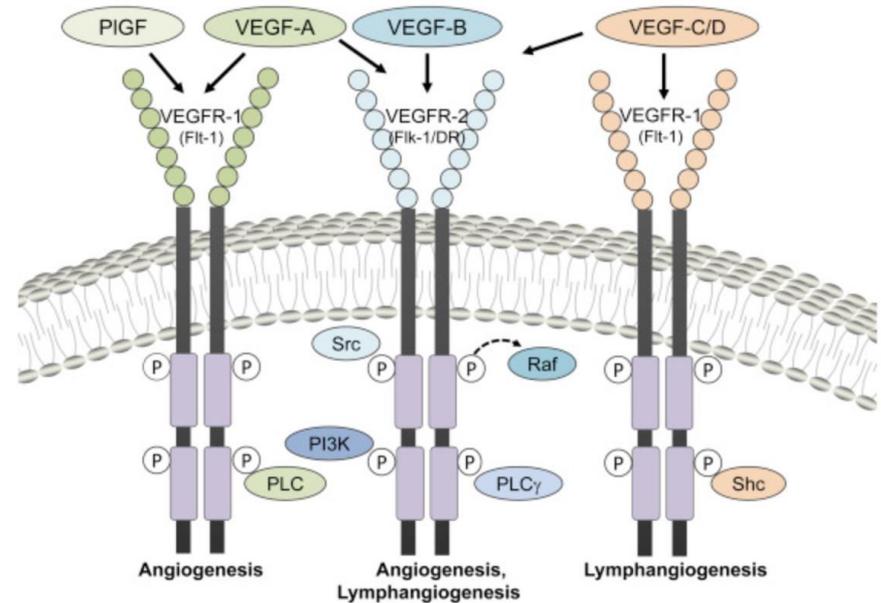
**Figure 2.** Clinical approach in assessing and managing hypertension in cancer. Flow chart showing clinical approaches to the cardiovascular assessment of patients before and during chemotherapy, and the management of chemotherapy-associated hypertension. ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure.

# HTA durant chimiothérapie : clinique

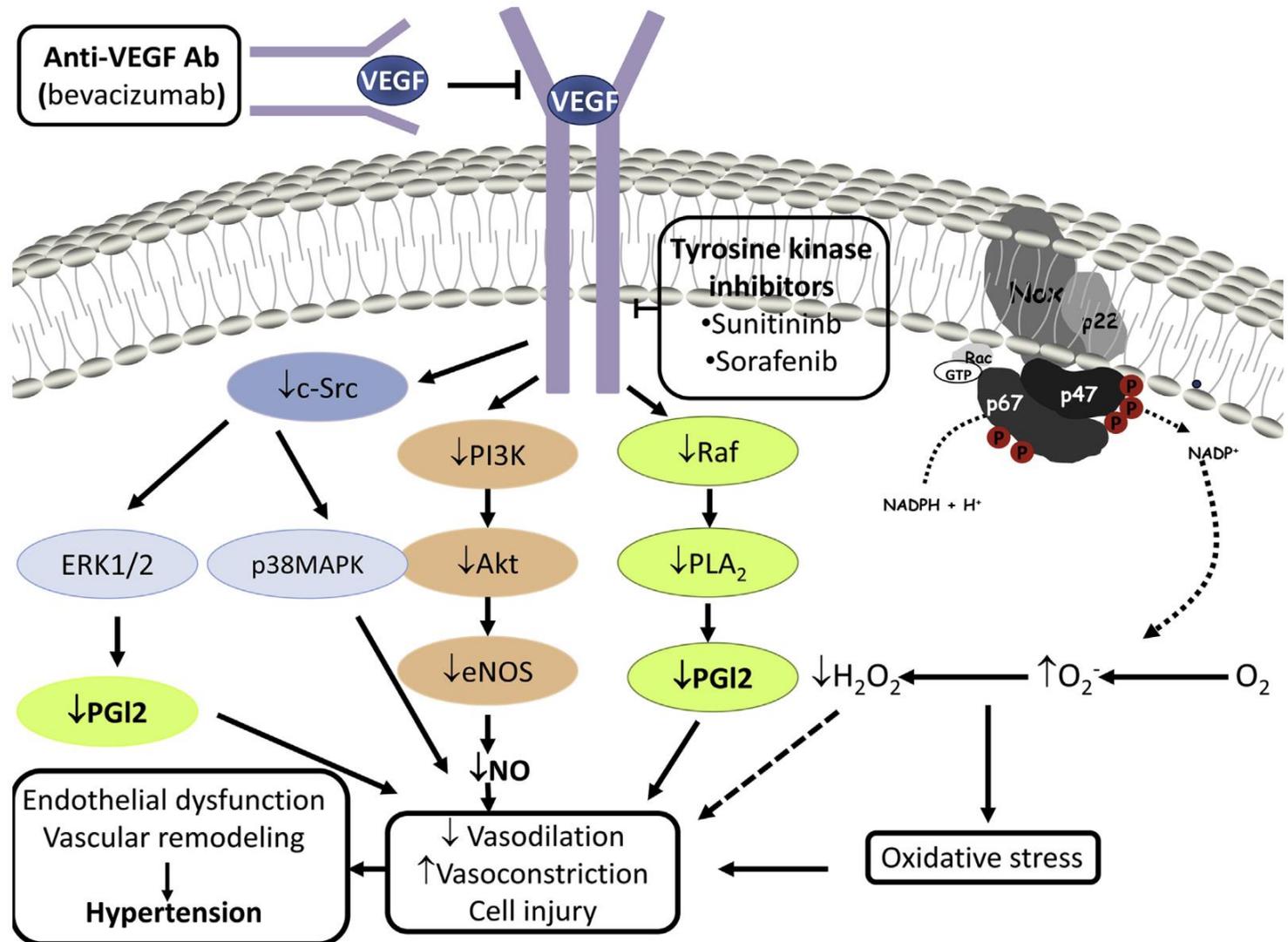
- HTA *De Novo* ou bien déséquilibre des chiffres tensionnels chez un patient préalablement hypertendu
- L'augmentation rapide des chiffres tensionnels pourrait être associée à davantage de complications
- La PAD augmente parfois isolément
- La variation des chiffres tensionnels est l'élément diagnostique principal sans attendre l'élévation des chiffres jusqu'à 140/90 mmHG
- Une augmentation de 20 mmHg de la PAD permet de démarrer le traitement anti HTA

# Anti VEGF et HTA

- Les inhibiteurs du VEGF: AC anti VEGF (bévacizumab) et AC anti récepteur du VEGF (sorafenib, sunitinib et pazopanib)
- 4 protéines dans la famille du VEGF
  - A : angiogénèse des tumeurs
  - Cellules endothéliales, podocytes, fibroblastes, macrophages, neurones, certaines cellules tumorales
- 3 récepteurs VEGF-1, 2 et 3
  - VEGF-2 : médiateur de l'effet angiogénique sur les cellules endothéliales
  - L'activation du VEGF-2r induit la synthèse de la NO synthase (augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation, maintien de l'homéostasie du sodium)



Therapeutic agent	Trade name*	Mechanism of action
Bevacizumab	Avastin	Humanized anti-VEGF mAB
Sunitinib	Sutent	Small molecule TKI (VEGFR, PDGFR, c-kit, Flt3, Ret)
Sorafenib	Nexavar	Small molecule TKI (VEGFR, PDGFR, c-kit, Flt3, Ret, Raf)
Pazopanib	Votrient	Small molecule TKI (VEGFR, PDGF, c-kit)
Vandetanib	Zactima	Small molecule TKI (VEGFR, PDGFR, EGFR, Ret)
Axitinib		Small molecule TKI (VEGFR, PDGFR, EGFR, Ret)
Regorafenib		Small molecule TKI (VEGFR, PDGFR, EGFR, Ret)
Ziv-aflibercept		VEGF-Trap



**Figure 2.** Putative molecular mechanisms underlying VEGF inhibitor-induced hypertension. Inhibition of VEGF with monoclonal antibodies or small tyrosine kinase inhibitors targeted to the VEGF receptor block VEGF signalling leading to reduced NO generation, decreased generation of PGI<sub>2</sub>, increased NADPH oxidase-derived reactive oxygen species, and impaired activation of mitogen activated protein kinases, p38MAPK and ERK1/2. These processes lead to reduced vasodilation, increased vasoconstriction, oxidative stress, and vascular remodelling, important factors that increase peripheral vascular resistance and blood pressure. NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NO, nitric oxide; NOS, nitric oxide synthase; O<sub>2</sub><sup>-</sup>, superoxide; PGI<sub>2</sub>, prostacyclin; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PLA2, phospholipase A2; VEGF, vascular endothelial growth factor.

# Mécanismes de l'HTA induite par les anti VEGF

- Down régulation de la eNOS et de la PGI2:
  - Par activation des voies *MAPK* (mitogen-activated protein kinase) et *PI3K* (phosphatidylinositol-3 kinase)
  - Médié par le VEGF-2R
  - La perfusion expérimentale de VEGF fait baisser la PA/l'antagonisme du VEGF induit une vasoconstriction par baisse de la synthèse du NO
  - Le NO participe à la régulation du Feedback glomérulo-tubulaire (équilibre entre pression/natriurèse) et la baisse du NO induit une rétention hydrosodée

## Mécanismes de l'HTA induite par les anti VEGF

- Raréfaction de la microcirculation :
  - Rôle sur l'HTA : Débat depuis des années
  - La majorité des réseaux de microvaisseaux sont en réserve à l'état normal et utilisés en situation de majoration de l'activité métabolique
  - La diminution de la densité spatiale des microvaisseaux (fonctionnelle ou structurale) a été associée à une dérégulation de la synthèse du NO induisant une HTA avec augmentation des RV
  - Raréfaction capillaire (doigts) chez des patients sous bevacizumab (en même temps qu'apparition de l'HTA)

## Mécanismes de l'HTA induite par les anti VEGF

- L'inhibition de synthèse du NO s'associe à une modification de la courbe pression/natriurèse
  - Contrôle par le NO de la perfusion médullaire et de la sécrétion de sodium tubulaire
  - Rétention hydrosodée
  - Augmentation du volume extracellulaire
- Le VEGF-C (variant du VEGF) est associé à des HTA par rétention hydrosodée
  - Diminution de la densité lymphatique interstitielle et rétention hypertonique interstitielle
  - Même effet pour les anti VEGF ?
- Autres mécanismes possibles
  - Toxicité sur le système nerveux autonome qui régule les résistances vasculaires périphériques
  - Sous traitement antiVEGF, on a montré des dysfonctions de la jonction neuro effectrice et dérégulation des résistances artérielles (expérimental)

## HTA et antiVEGF

- Presque 80% des patients sous anti VEGF développent ou aggravent une HTA
- Souvent sévère ou difficile à traiter
- Vraie prévalence sous-estimée en fonction des seuils/définitions
- Facteurs de risque : HAT pré-existante, association de deux TKI, âge >65 ans, tabac, dyslipidémie

# Comment traiter

- La diminution ou l'arrêt du traitement peut suffire à contrôler l'HTA
- Bien surveiller la PA après arrêt du traitement, car on peut avoir à arrêter rapidement les anti HTA
- Bevacizumab (longue durée d'action): effet prolongé après arrêt du traitement, traitement anti HTA plus puissant et arrêt du Bevacizumab si PAS > 160 ou PAD >100 mm Hg

# Traitement de l'HTA

- Pas d'étude spécifique sur l'efficacité relative des différents anti HTA
- Les inhibiteurs calciques (amlodipine++) les IEC et les SARTANS sont les classes thérapeutiques conseillées
- Beta bloquants et diurétiques possibles également
- Pas nifédipine (augmente le VEGF)

# Immune Check Point Inhibitors

- CTLA 4 (cytotoxic T lymphocyte associated 4)
  - **Ipilimumab\***
  - Tremelimumab\*
- Ou Programmed cell death 1 (PD1) inhibiteurs
  - **Nivolumab\***
  - **Penbrolizumab\***
  - Atezolizumab
  - Pidilizumab
- Augmentation du risque de toxicité de tout grade : 2/3 des patients mais pas spécialement de haut grade : 20% des patients ont un effet secondaire grade 3 à 5
- Mécanisme immunologique (Immune Related Aes)
- Asthénie, atteinte cutanée (vitiligo ), thyroidite, colite, hépatite, pneumonie, néphropathie interstitielle,
- Combinaison des deux classes...

# Immune Check Point Inhibitors

Table 2. Selected immune-related adverse event rates (%) associated with immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma [8, 32, 33, 43]

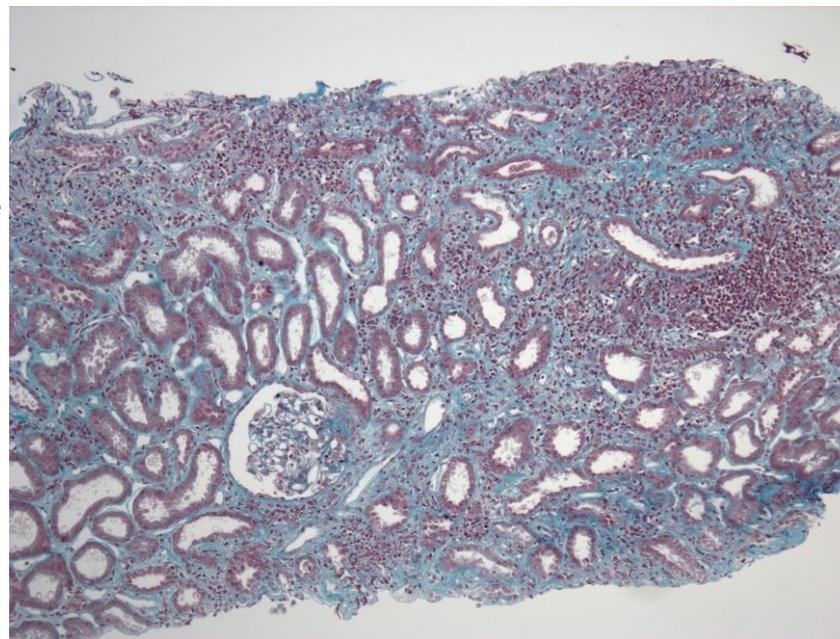
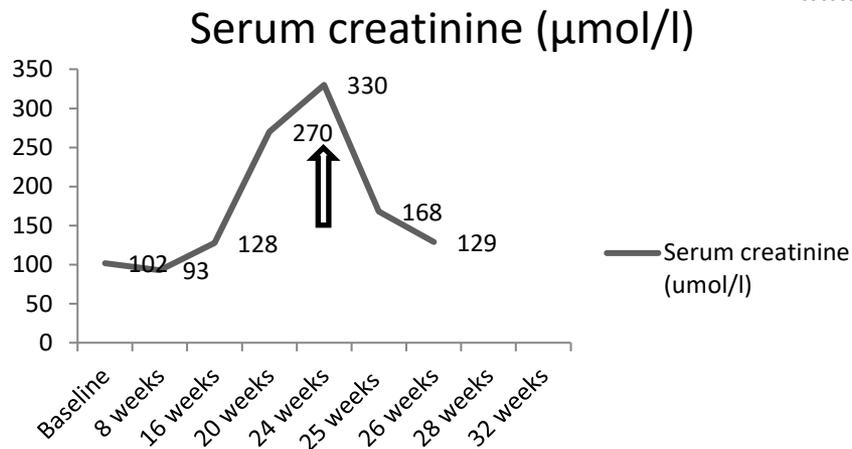
NCI CTC grade	Ipilimumab (3 mg/kg 3 times weekly)		Nivolumab (3 mg/kg twice weekly)		Pembrolizumab (2 mg/kg twice and 3 times weekly)	
	All	3/4	All	3/4	All	3/4
Skin disorders	42-60	1-2	30-52	1-2	26-36	0
Gastrointestinal disorders	31-45	10-15	12-19	0-3	16-21	3-6
Pneumonitis	0-2	<1	1-2	<1	<1	<1
Endocrine disorders	5-10	3	7-13	<1	13-17	<1
Hepatitis	1-7	0-2	3-6	2-3	1-2	1-2
Renal and urinary disorders	<1	<1	1	<1	1	0

# Atteintes rénales des inhibiteurs du check point

- Méta analyse de différentes RCTs comparant la chimio avec ou sans check point Inhibiteur (seulement une molécule)
  - Toxicité rénale entre **0.7% et 6%** des patients inclus (tous grades confondus)
  - Toxicité de haut grade rénale, décrite dans toutes les études entre **0 à 2%**
- Délai moyen de survenue **5 à 10.5** semaines suivant les études (jusqu'à 30 semaines)
- Tous les patients ne sont pas traités par corticoïdes et pourtant la résolution est la règle dans un délai de **0 à 4.6 semaines** (jusqu'à 38 semaines)
- Le risque d'événement est supérieur avec une association nivolumab/ipilimumab
- Pembrolizumab est associé à un risque supérieur que les autres monothérapies
- Ipilimumab est associé à un risque supérieur à nivolumab

# Effets rénaux des anti-PD1

Infiltrat lymphoplasmocytaire sans éosino, pas de granulome, IF -



71 ans DNID HTA ADK rénal Dt multimétastatique  
NTX et

- 1ere ligne :12 mois de sunitinib = progression
- 2eme Everolimus = 12 mois progression
- 3eme Axitinib
- 4eme ligne : Nivolumab 3 mg/kg/2 semaines
- A 4 mois de traitement :
  - Pneumonie, Sd inflammatoire, IRA (creatinine 270)
- Prednisone 1 mg/kg (trois mois) et retour a une fonction rénale proche de sa valeur de base

Créatinine 83 à 116  
micromoles/L  
Pas d'hématurie  
Pas de leucocyturie  
Protéinurie très faible

# Effets rénaux des anti-PD1

496 patients (mélanome métastatique) de 15 centres ont reçu du Pembrolizumab ou du Nivolumab; 242 effets secondaires chez 138 patients. Chez 116 des 138 patients, on observait une atteinte de la peau, du système gastro intestinal, du foie, du système endocrinien, ou des reins.

Table 6  
Renal side-effects of anti-PD1 therapy.

Type of side-effect	Grade CTCAE	Anti-PD-1 antibody	Occurrence in week(s) after initiation of anti-PD-1	Treatment of side-effect	Outcome of side-effect	Clinical tumour response to anti-PD-1	Gender (female/ male)	Age	Pre-treatments
Nephritis with renal failure	3	p	2	Prednisolone 1 mg/kg/d p.o.	Improved	n/a	m	73	Interferon-alpha; ipilimumab +/- nivolumab
Nephritis	2	n	5	Pause of nivolumab; prednisolone 100 mg/d 3 d; sodium chloride 500 ml i.v. with following infusions	Resolved	PD	m	52	Ipilimumab; radiotherapy
Nephritis	1	n	7	Sodium chloride 500 ml i.v. with following infusions	Resolved	PD	m	52	Ipilimumab; radiotherapy

Abbreviations: p, pembrolizumab; n, nivolumab; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; PD, progressive disease; n/a, not applicable; p.o., oral; i.v., intravenous.

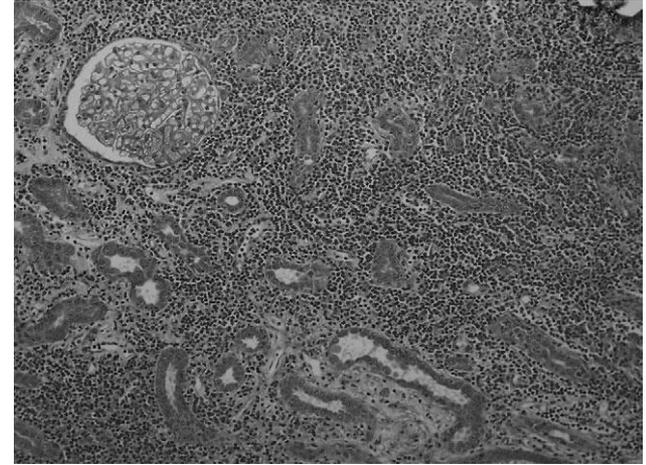
# Cas cliniques

## Cas clinique 1 : Monsieur T. 80 ans

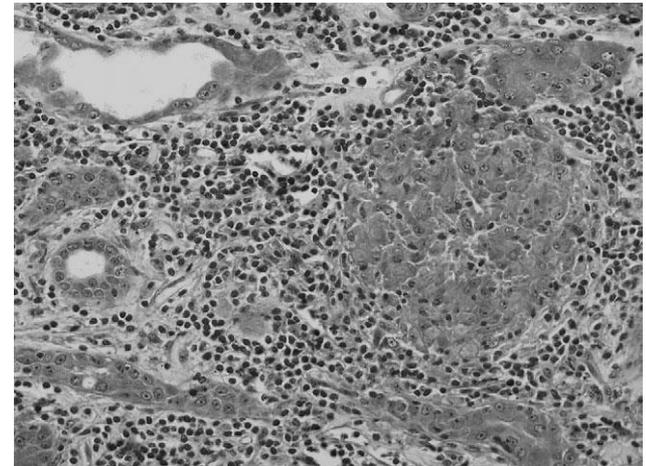
- est hospitalisé pour une cardioversion électrique d'une fibrillation auriculaire.
- Le bilan biologique d'entrée retrouve une créatinémie à 471 micromôles/L (pour une valeur à 47 un mois auparavant).
- Son traitement habituel comporte de l'aspirine Kardégic<sup>®</sup> 75 mg par jour, Tahor<sup>®</sup> (atorvastatine) 40 mg par jour le soir, Zyloric<sup>®</sup> (allopurinol) 300 mg par jour,
- Préviscan<sup>®</sup> (fluindione) et Amiodarone<sup>®</sup> 1 cp cinq jours sur sept. Il prend régulièrement par ailleurs des laxatifs, et un comprimé pour dormir le soir. Lorsqu'il a des douleurs d'arthrose, il prend du Profenid<sup>®</sup> 100 LP (Kétoprofène) mais il n'en pas consommé récemment.
- L'examen clinique est sans anomalie notable.
- Biologiquement on retrouve : 5 420 globules blancs, 2 100 polynucléaires neutrophiles, 1 500 lymphocytes et 740 éosinophiles  $10^6/L$ , plaquettes 288 000 mL ; 9,8 gr/dL d'hémoglobine.

- Les données de la bandelette doivent être confirmées par un ECBU
- Hématurie si  $> 5$  à  $10$  par  $\text{mm}^3$
- Leucocyturie si  $> 5$  à  $10$  par  $\text{mm}^3$
- Éléments en faveur d'une allergie à un médicament :
  - Fièvre, rash cutané, hyperéosinophilie, cylindres leucocytaires et éosinophilurie

- Ponction biopsie rénale
  - Vérifier la PA, l'ECBU, pas d'AINS ou d'aspirine ou d'anticoagulant, taille des reins compatible
  - Néphropathie interstitielle immunoallergique (ou nécrose tubulaire aigue ou autre cause inattendue)
- Pourquoi ?
  - Confirmer le diagnostic
  - Définir le pronostic
  - Discuter les corticoïdes (0,5 à 1 mg/kg jour avec décroissance rapide sur qqs semaines)



**Fig. 1.** Masson trichrome ( $\times 100$ ): diffuse and abundant interstitial lymphocytes and monocytes infiltrate with focal associated tubulitis.



**Fig. 2.** Masson trichrome ( $\times 200$ ): in the lymphocytes infiltrate, few non-necrotic epithelioid granuloma were observed.

- Kardegic<sup>®</sup> 75 mg par jour : non
- Tahor<sup>®</sup> (atorvastatine) 40 mg par jour le soir : non  
(nécrose tubulaire par rhabdomyolyse)
- ***Zyloric<sup>®</sup> (allopurinol) 300 mg par jour: oui***
- ***Previscan<sup>®</sup> (fluindione) oui +++***
- Amiodarone<sup>®</sup> 1 cp 5 jour sur 7 oui rare
- Laxatifs non
- Comprimé pour dormir : non
- ***Profenid<sup>®</sup> 100 LP : oui***

## Comment faire la distinction entre toxicité et allergie lorsque la responsabilité d'un médicament est suspectée ?

toxicité	allergie
Facteurs de risque Dose dépendance Aggravation progressive L'absence de signes extra rénaux allergiques Toxicité intrinsèque du médicament	Terrain allergique Pas de dose dépendance Survenue brutale Exposition plus ou moins longue Re-introduction Médicament «allergisant »

## Cas clinique 2 :

- Mme M. est avocate. Elle a 55 ans. Après sa première grossesse, un syndrome bipolaire a été diagnostiqué et elle reçoit depuis plus de vingt ans un traitement par Theralite® (carbonate de lithium) 250 mg matin et soir. Elle est traitée pour une hypothyroïdie par Levothyrox® 125 microgrammes par jour depuis 7 ans, du tartrate d'alimémazine à 4% (Théralène®) quelques gouttes le soir. Elle se plaint d'une constipation assez opiniâtre pour laquelle elle prend régulièrement des laxatifs. Une coloscopie a été réalisée récemment qui est normale. Elle a été ménopausée à 45 ans et son ostéodensitométrie est normale. Elle a fumé 25 paquets-années mais est sevrée depuis 15 ans.
- Elle consulte en néphrologie car son médecin traitant l'a alertée sur les résultats de sa fonction rénale.
- Son dernier bilan biologique montre une créatininémie à 150 micromôles/L alors qu'elle prenait des anti-inflammatoires non stéroïdiens pour des douleurs articulaires.
- Depuis environ un an, elle se plaint de mal dormir parce qu'elle se réveille la nuit pour boire. Elle pense boire environ 9 litres par jour (elle s'en rend compte au nombre de bouteilles d'eau minérales qu'elle achète au supermarché).

- Syndrome polyuro polydipsique en rapport avec un diabète insipide ou une potomanie
- *Def : polyurie variable (3 à 15 l) induisant une polydipsie, en rapport avec un diabète insipide organique central ou périphérique ou une potomanie*
- Mesure du volume des urines de 24h pour confirmer le volume des urines (catalogue mictionnel)
- Biologie pour confirmer l'hyperosmolalité plasmatique (2xNa+glucose+urée) et l'hypo osmolalité urinaire (Na +K+Uree)
- Calcul de la clairance de l'eau libre : diurèse x (1-osmU/osmP)
- Le diabète insipide d'origine rénale est une diurèse hypotonique par résistance relative à l'ADH (inhibition de la glycogène synthase kinase 3  $\beta$  et diminution de l'expression des AQP2)

- **Lithium** : ion susceptible d'entrer dans les cellules épithéliales en particulier rénales (compétition avec ion sodium ou proton)
- Librement filtré par le glomérule, réabsorbé à 80% par le tube prox, l'anse de Henlé et le tube collecteur
- Peut s'accumuler dans les cellules tubulaires (cellule principale en entrant par ENaC)
- peut induire : des intoxications aiguës et chroniques, des glomérulopathies, des néphropathies interstitielles chroniques, des syndromes polyuropolydispiques
- Intox aiguë : risque cardiaque ++ allongement du QT, troubles du rythme (favorisés par le régime sans sel et les diurétiques), hémodialyse indiquée si lithémie > 3 ou 4 meq/L
- Diabète insipide : 20 à 70% des patients
- Interaction avec la vasopressine (diminution de la densité des récepteurs, de l'effet de la vasopressine sur l'adénylate cyclase et peut être sur l'aquaporine 2)
- Risque d'intox aiguë majoré si diabète insipide

- Traitement par amiloride (5 à 10 mg par jour) qui diminue la diurèse de 50% environ
- Bloque le canal Enac, , empêche le lithium de rentrer dans la cellule
- Ou thiazidiques 25 mg: diminuent la réabsorption sodée dans les tubules distaux (natriurèse qui induit une hypovolémie qui induit une réabsorption d'eau libre ? Ou augmentation de l'AQP2 ? )
- Arrêt des AINS

- Hyperparathyroïdie à calcémie normale
- Primaire ou secondaire au lithium ?
- Hyperparathyroïdie avec hypercalcémie : 6% après 20 de traitement
- Lithiases rénales ou néphrocalcinose
- Stimulation de la PTH ou action sur le récepteur sensible au calcium
- Adénome dans 2/3 des cas ou hyperplasie

Après arrêt des anti inflammatoires non stéroïdiens, la créatinine plasmatique est à 106 micromôles par litre. Que pensez vous de sa fonction rénale ? quels examens proposez vous ?

- DFG estimé en MSRD à 49 ml/min/1,73
- Donc insuffisance rénale chronique stade 3
- Examens à faire :
  - ECBU protéinurie
  - Échographie rénale

# Faut-il arrêter le traitement par lithium ?

- Souhaitable mais rarement possible
- Risque psychiatrique à évaluer précisément (surtout si bipolarité)

# Cas clinique 3

Monsieur R... à 73 ans. Il est d'origine algérienne et a travaillé sur les chantiers toute sa vie en France. A la retraite, on a découvert un diabète et une hypertension artérielle. Il est traité depuis 15 ans au moins et depuis peu, son médecin a débuté l'insuline. Il dit qu'il a déjà eu du laser dans les yeux. Sa pression artérielle est à 117/60. Il présente des œdèmes des membres inférieurs pré malléolaires.

- Il a bénéficié d'un triple pontage il y a 5 ans.
- Son traitement associe : Kardegic<sup>®</sup> (aspirine) 75 mg : 1 sachet par jour, Zyloric<sup>®</sup> (allopurinol) 100 mg : 1 cp par jour, Crestor<sup>®</sup> (rosuvastatine) 20 : 1 cp le soir, Tenormine<sup>®</sup> 50 mg : 1 cp par jour, Amlor<sup>®</sup> 5 mg (amlodipine) 1 cp matin et soir, Lasilix<sup>®</sup> (furosémide) 40 mg : 2 cp le matin et 2 cp à midi.
- Comme il a eu des douleurs précordiales récentes au repos, il a été hospitalisé d'urgence près de chez lui et a bénéficié d'une coronarographie. Sa créatininémie à l'arrivée était à 335 µm/L et l'urée à 34 mmol/L.
- Quelques jours après, alors qu'il était rentré chez lui, il est pris de nausées et de vomissements.
- 72 h plus tard, il se présente aux urgences.

- Etat d'hydratation clinique
- Troubles métaboliques (kaliémie, acidose, calcémie, phosphatémie, anémie)
- Echographie rénale à la recherche d'un obstacle

**Quels sont les facteurs favorisant la toxicité des produits de contraste iodés dans son histoire ? comment le confirmer ?**

- Insuffisance rénale sévère préalable (créatinine à DFG estimé =
- Traitement diurétique
- Réalisation d'une coronarographie avec injection de PCI (attention au volume, nature hyperosmolaire ou non du PCI)
- Confirmation de l'atteinte secondaire aux PCI : suspicion de nécrose tubulaire aiguë (pas de forte protéinurie, faible protéinurie tubulaire, leucocyturie et/ou hématurie) que l'on peut confirmer par la biopsie rénale

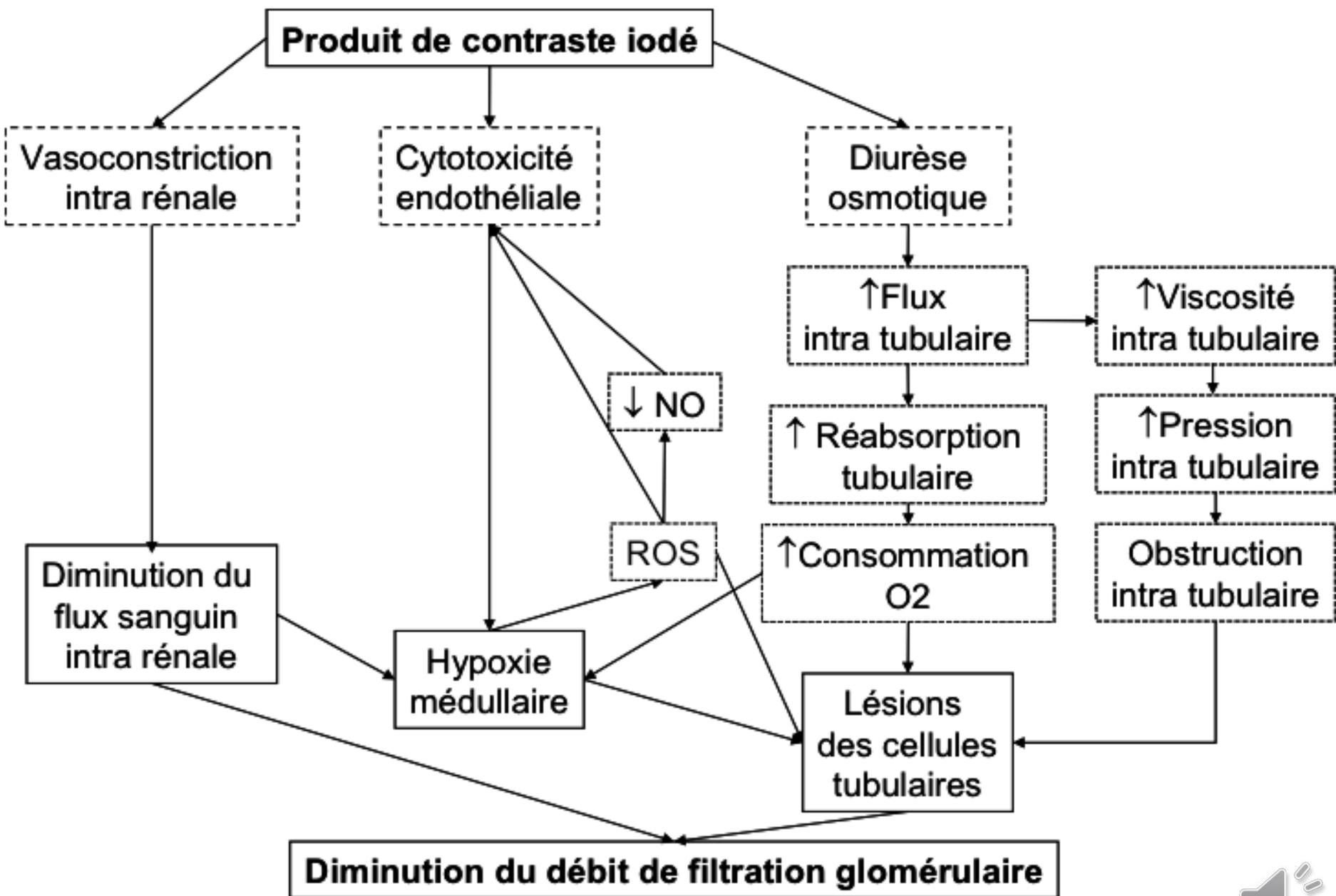
Quelle aurait été la conduite à tenir en prévention au moment de la coronarographie ?

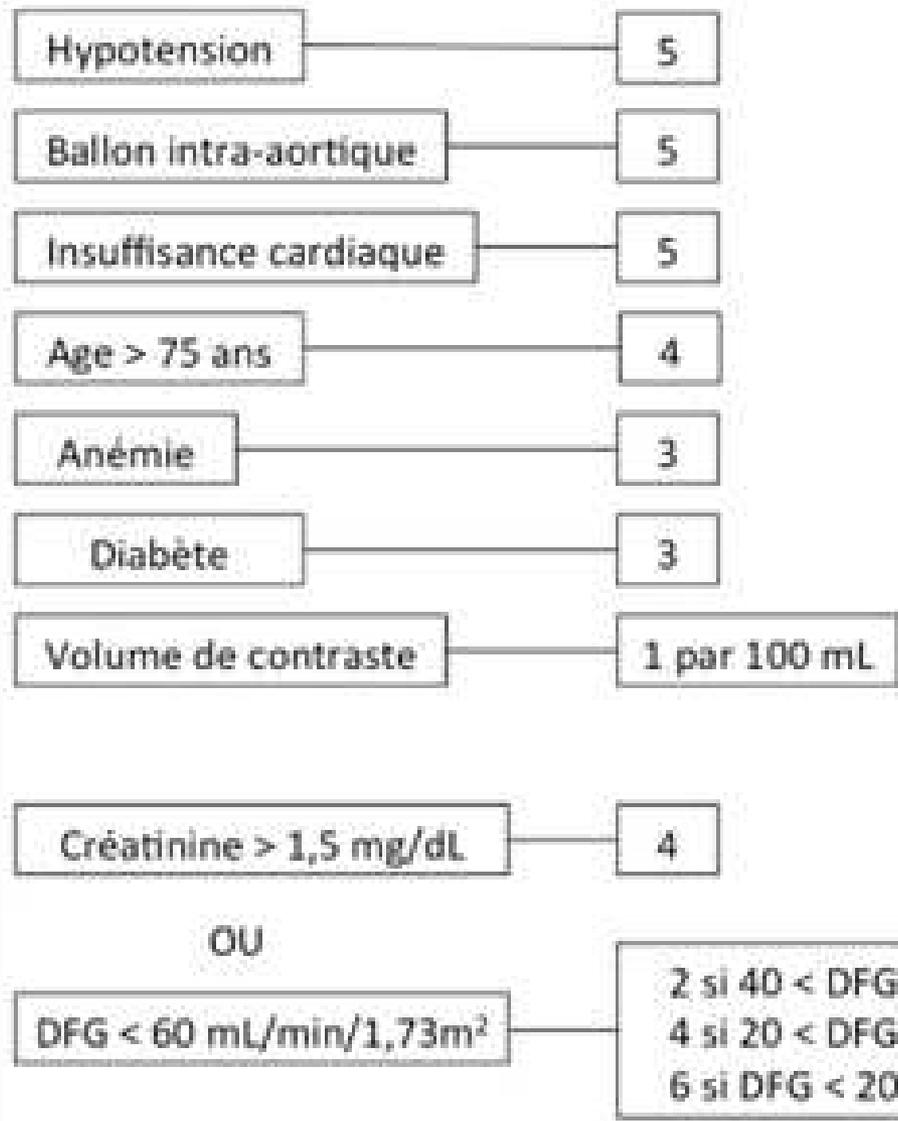
- N acétyl cystéine : 600 mg: 2 gélules la veille au soir et deux gélules le jour même (discuté)
- Arrêt des diurétiques (et AINS/metformine) 24h avant si possible (surveillance clinique ++ si patient a risque)
- hydratation par sérum physiologique ou bicarbonates isotonique en perfusion IV ou per os
- Intervalle entre deux injections

## NPCI : atteinte rénale liées à l'injection d'un produit de contraste iodé

- La néphrotoxicité des produits de contraste iodés (NPCI) est définie par une *IRA survenant dans les 48 à 72 heures suivant l'injection de produit de contraste iodé*, en absence d'autre étiologie
  - Propriétés rhéologiques des PCI, toxicité cellulaire membranaire et induction d'apoptose
- Les facteurs de risque de la NPCI doivent systématiquement être recherchés avant l'examen
  - Maladie rénale chronique donc âge
- Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/mn, l'avis d'un néphrologue est nécessaire
- Prévention : choix des indications, hydratation







Score	Risque de néphropathie	Risque de dialyse
≤ 5	7,5 %	0,04 %
6 à 10	14 %	0,12 %
11 à 16	26,1 %	1,09 %
≥ 16	57,3 %	12,6 %



# Prévention de la NPCI

- Choix des indications
- Hydratation
  - Arrêter les diurétiques si possible
  - perfusion intraveineuse
    - au moins 1-1.5 mL/kg/h de sérum salé isotonique (0.9%) pendant les 3 à 12 heures qui précèdent et 6 à 12 heures qui suivent l'injection
    - ou 3 ml/kg/h de sérum de bicarbonate de sodium 1h avant et 1ml/kg/h pendant les 6h suivant l'injection de PCI
- dans la mesure du possible il faut espacer les injections (au minimum intervalle de 3 jours, idéalement 2 semaines)
- limiter la quantité de PCI injectée



### III. MESURES PRÉVENTIVES GÉNÉRALES

- **Règles de prescription des médicaments potentiellement néphrotoxiques :**
  - À éviter chez les patients à risques : sujets âgés, insuffisants rénaux chroniques, diabétiques ;
  - Si prescription nécessaire, prescrire le traitement le plus court possible ;
  - Adapter la posologie à la fonction rénale et dosages sanguins (aminosides) ;
  - Surveiller régulièrement le **marqueur d'effet indésirable** : créatininémie si risque d'insuffisance rénale, protéinurie si risque glomérulaire ;
  - Maintenir un état d'hydratation optimal,
  - Ne pas associer **plusieurs** médicaments néphrotoxiques.
- **Cas particulier des produits de contrastes iodés (PCI) :**
  - Identification d'un terrain à risque ;
  - Arrêt des AINS, arrêt ou diminution des diurétiques ;
  - Hydratation abondante (1 à 2 l d'eau de Vichy) la veille de l'examen ;
  - Chez les sujets à risque élevé, expansion du volume extracellulaire par perfusion de soluté salé isotonique (9 g/L) ou de bicarbonate isotonique (14 g/L), à débiter avant l'examen et à poursuivre 6 à 12 heures après ;
  - L'utilisation de la N-acétylcystéine (600 mg x 2/j la veille et le jour de l'examen) reste très discutée ;
  - Utilisation de produit de contraste iso-osmolaire en quantité la plus faible possible.

Les biguanides doivent être arrêtés le jour de l'administration des PCI et réintroduits 48 h après l'examen en l'absence d'insuffisance rénale aiguë (dosage créatininémie). Ils ne sont pas eux-mêmes néphrotoxiques mais exposent au risque d'acidose lactique chez le diabétique en cas d'insuffisance rénale aiguë.



Quel est le principal diagnostic différentiel devant une insuffisance rénale aiguë après un geste endovasculaire avec injection de produit de contraste iodé ?

- Syndrome des embolies de cholestérol
  - Survenue plus tardive jusqu'à plusieurs mois après
  - Orteils bleus, livédo du haut des cuisses
  - Geste endovasculaire
  - Traitement anticoagulant
  - Dégradation progressive de la fonction rénale
  - Embolies de cholestérol au FO, dans les biopsies cutanées ou rénales

Quels seraient les éléments orientant vers une responsabilité des diurétiques dans l'aggravation de l'insuffisance rénale ?

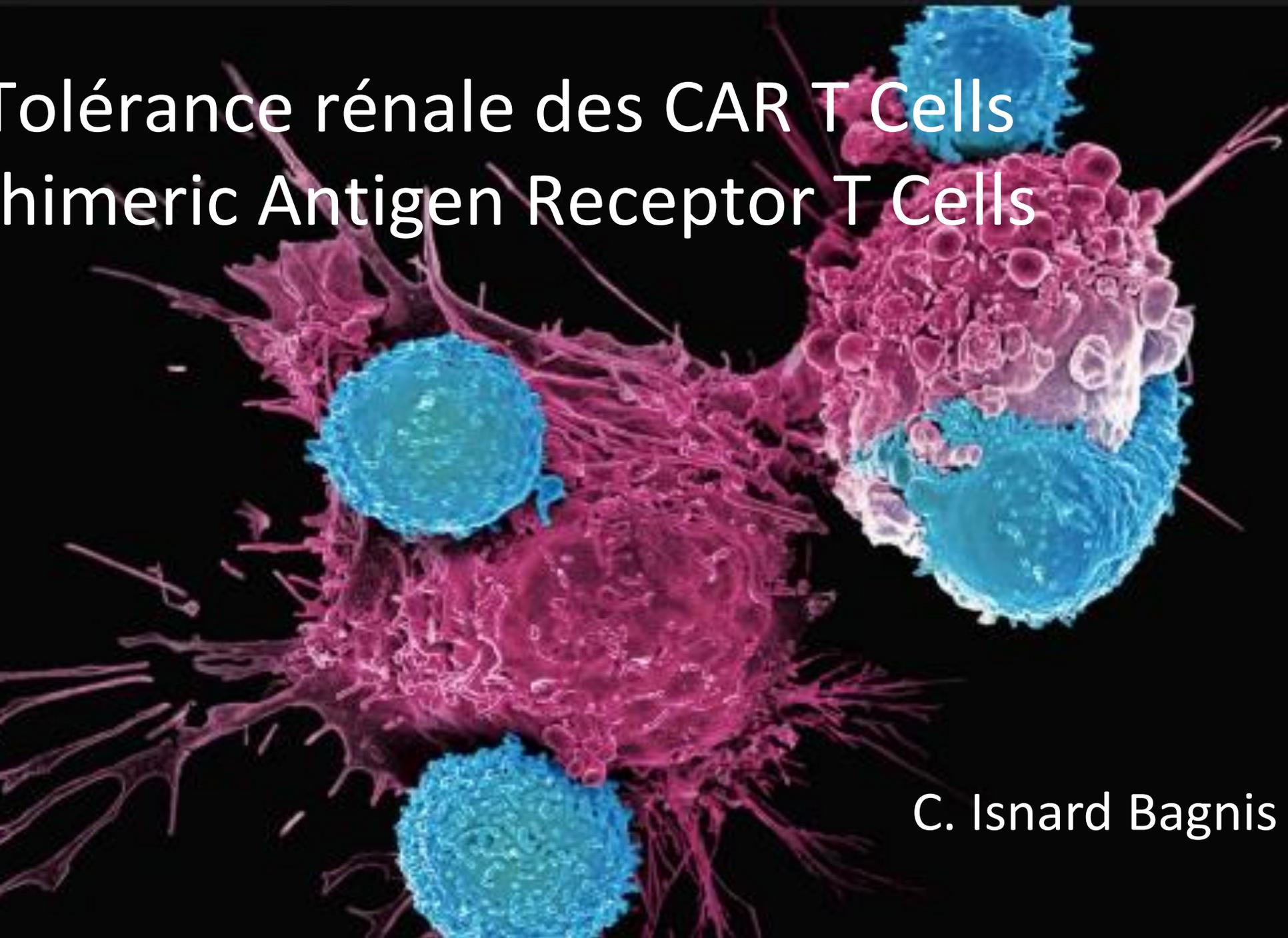
- Déshydratation clinique
- Hypotension orthostatique
- Récupération rapide de la fonction rénale avec l'hydratation
- Oligurie ou anurie ( NTA rarement anurique)
- Si diurèse Na /K urinaire < 1 U/P urée > 10

**Quel est le pronostic de cette atteinte rénale ?  
comment le préciser ?**

- Récupération habituelle des NTA en 6 à 12 semaines
- Ici mauvais pronostic de la gravité de l'atteinte rénale à l'arrivée, de la nécessité de dialyse

Back up

# Tolérance rénale des CAR T Cells Chimeric Antigen Receptor T Cells



C. Isnard Bagnis

# CAR T Cells

- des **protéines de fusion** comprenant un domaine *extracellulaire* consistant en un fragment d'anticorps (scFV)
- reconnaissant un antigène membranaire cible présent sur la cellule tumorale
- associé à un domaine *intracellulaire* provenant de protéines de signalisation des lymphocytes T

# Efficacité des T CAR cells

Les CAR-T de seconde génération dirigés contre le CD19 ont ainsi démontré une activité remarquable dans la **leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL) et les lymphomes B.**

- Le **tisagenlecleucel Kymriah**, (Novartis) a été approuvé par la FDA en août 2017 dans la LAL B en rechute de l'enfant et sujet jeune avec des taux de réponses complètes (RC) de 70-90 %
- **L'axicabtagene ciloleucel Yescarta**, (Kite Pharma) a été approuvé dans les lymphomes malins non hodgkiniens à grandes cellules de phénotype B en rechute en octobre 2017 avec des taux de RC de l'ordre de 55 %
- Les CAR-T anti-BCMA donnent également des résultats très prometteurs dans le myélome multiple.

*Maude SL, et al. NEJM 2018;378:439–48. Neelapu SS, et al. NEJM 2017;377:2531–44.  
Brudno JN, et al. JCO 2018;36:2267-80.*

# T CAR cells dans les tumeurs solides

- **Mésothéline** : mésothéliome pleural, cancers du pancréas et ovaire MAIS expression également partagée par le péritoine, la plèvre et le péricarde : *DONC* expression transitoire par transfection ARN sans lymphodéplétion préalable
  - Pas de vraie réponse clinique
- **Herceptine** : stoppé suite au décès d'un patient atteint d'un cancer colique ayant présenté une détresse respiratoire associée à la présence du CAR-T dans le poumon en lien avec un faible niveau d'expression de HER2 dans le tissu pulmonaire
- Quelques stabilisations et quelques RC mais résultats moins satisfaisants que dans les leucémies et lymphomes

# Cytokine Release Syndrome

- conséquence de l'activation des CAR T-cells après reconnaissance de l'antigène tumoral, entraînant la libération de cytokines et de chimiokines (IL-2, l'IL-6, IFN  $\gamma$ , le GM-CSF...)
  - et l'activation de cellules mononuclées et de cellules dendritiques libérant à leur tour de l'IL-1, IL-6, IL-10, IFN  $\alpha$ , CCL3, CCL4
  - 20 à 50 % des patients exposés
- Fièvre (majeure), hypotension (choc hypovolémique), fuite capillaire, détresse respiratoire (hypoxie)
  - Baisse de la FEVG, dysfonction hépatique, **insuffisance rénale aigue**, troubles digestifs, augmentation des CPK
- Un à qqs jours après/corrélé à la réponse tumorale/lié à la dose reçue ? /parfois conduisant au décès

# Association SAM CRS

- dérégulation cytokinique et prolifération lymphohistiocytaire bénigne
- Diagnostic différentiel non aisé
- SAM associé au CAR T-cells est défini par un taux de ferritine  $> 10\,000$  ng/ml pendant la phase de SRC et au moins 2 des critères suivant : grade  $\geq 3$  de défaillance hépatique, rénale, pulmonaire, la présence d'hémophagocytose au myélogramme ou une infiltration dans un autre organe.
  - critères cliniques (fièvre, splénomégalie)
- Il convient de rechercher d'autres étiologies au SAM (infectieuses, tumorales) avant de l'attribuer au CAR T-cells
- Différence entre SAM et CRS

# Stratégie de prévention

- Dose : dose inverse en fonction de la masse tumorale
- Profil cytokinique
- Traitement précoce par anti IL6
- Immunosuppresseurs associés