

Avec les parrainages de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
La Lettre d'ICAR en INFECTIOLOGIE
 de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse

Comité Scientifique
 Yvon Berland, Marseille
 Gilbert Deray, Paris
 Maurice Laville, Lyon

Coordinateur National
 Vincent Launay-Vacher, Paris

Coordinateurs Régionaux
 Philippe Brunet, Marseille
 Jean-Pierre Fauvel, Lyon
 Svetlana Karie, Paris

Les anti-angiogéniques : tolérance rénale et maniement chez le patient insuffisant rénal

Du fait de l'importance cruciale de l'angiogénèse dans la croissance tumorale, l'inhibition de ce processus est devenu un objectif majeur dans le développement de nouveaux médicaments anticancéreux regroupés sous le nom d'*anti-angiogéniques*. Actuellement, on estime à une soixantaine, le nombre de molécules de ce type en cours de développement plus ou moins avancé. Leurs cibles thérapeutiques incluent le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) incluant, ses récepteurs membranaires, et les tyrosines kinases (TK) constituant le domaine intracellulaire de ses récepteurs. Nous avons centré cette Lettre d'ICAR sur les molécules commercialisées les mieux connues.

Classification :

I. Anticorps anti-VEGF : Bévacizumab (Avastin®)

II. Inhibiteurs de tyrosine kinase :

1. Sorafenib (Nexavar®)
2. Sunitinib (Sutent®)
3. Axitinib (Aguron®)

Tolérance rénale : Une protéinurie et une hypertension artérielle (HTA) prédominent dans le tableau de néphrotoxicité des anti-angiogéniques. Ces anomalies sont majoritairement dose-dépendantes sans qu'aucune corrélation entre la durée de traitement et/ou une HTA préexistante n'ait été démontrée [1]. Le VEGF est un stimulateur de l'oxyde nitrique, un vasodilatateur. L'inhibition du VEGF favoriserait ainsi une vasoconstriction entraînant une HTA [2]. La microangiopathie thrombotique (MAT) est une autre anomalie communément rapportée avec les anti-VEGF. Cet effet indésirable est également lié à leur mode d'action. En effet, les anticorps anti-VEGF empêchent la liaison entre le VEGF et son récepteur, alors que les inhibiteurs de la TK agissent sur la voie de signalisation de VEGF. Ainsi, dans un cas rapporté, une MAT a été observée chez le même patient d'abord avec un anticorps anti-VEGF (bevacizumab), puis avec un inhibiteur de TK (sunitinib) [3]. D'une façon générale, le VEGF est indispensable pour la prolifération, la différenciation et la survie des cellules mésangiales et endothéliales [4]. De plus, son expression optimale, ni trop importante, ni trop faible, est nécessaire pour le maintien de la

structure et des fonctions du glomérule rénal. Ainsi, les anti-VEGF peuvent induire une glomérulopathie. L'évolution de l'atteinte rénale induite par les anti-angiogéniques est dans la plupart des cas favorable à leur arrêt mais la récupération peut n'être que partielle (persistance d'une protéinurie, d'une créatininémie augmentée). Il n'y a pas de preuve à l'heure actuelle que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les sartans puissent être efficaces pour réduire la protéinurie chez les patients traités par les anti-angiogéniques. Cependant, les IEC semblent être privilégiés parmi d'autres anti-hypertenseurs pour traiter l'HTA chez ces patients [5]. La prévention de la toxicité rénale des anti-angiogéniques passe par une surveillance étroite de la fonction rénale, de la protéinurie et de la pression artérielle.

Maniement chez le patient insuffisant rénal : Le métabolisme et les voies d'élimination des anticorps monoclonaux ne sont pas clairement décrits. Par analogie aux immunoglobulines G (IgG) endogènes, ils semblent catabolisés dans les cellules endothéliales [6]. Le métabolisme conduirait à la formation de peptides et d'acides aminés éliminés par filtration glomérulaire. De plus, les données de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité du rituximab, semblent confirmer que l'insuffisance rénale n'a pas d'impact sur l'élimination des anticorps monoclonaux chez l'homme [7]. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie du bévacizumab chez le patient insuffisant rénal [8]. De même, d'après les données des essais cliniques de développement, il semble que la pharmacocinétique des inhibiteurs de TK ne soit pas modifiée chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie de ces médicaments chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, de stade 1 à 3. En revanche, il n'existe pas de données précises sur la pharmacocinétique de ces molécules chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min (stades 4 et 5) et il est par conséquent impossible de formuler des recommandations quant à l'adaptation éventuelle de leur posologie chez ces patients.

Le 28 Septembre 2007

Nom	Atteintes rénales	Fréquence / Risque Relatif	Délai	Références
Bévacizumab	Protéinurie	23 à 64 % / 1,4 à 2,2		Zhu X, 2007
	Protéinurie > 3,5 g/jour	6,5 %		Yang JC, 2003
	Sd néphrotique (GN cryoglobulinémique* et GNMP*)	2 cas	2 injections	Johnson DH, 2004; George BA, 2007
	HTA	11 à 36 % / 3,0 à 7,5		Yang JC, 2003 ; Dincer M, 2006
	Néphrite interstitielle aiguë*	1 cas	3 injections	Barakat RK, 2007
	MAT*	2 cas	2 injections ; 15 mois	Frangié C, 2007; Roncone D, 2007
	Néphropathie à dépôts d'IgA*	1 cas	15 mois	Roncone D, 2007
Sorafénib	HTA	43 à 75 %		Ratain MJ, 2006 ; Veronese ML, 2006
	Néphrite interstitielle aiguë	1 cas	10 jours	Izzedine H, 2007
Sunitinib	HTA	18 %		Faivre S, 2006
	MAT	1 cas	3 semaines	Frangié C, 2007
	MAT	1 cas	7 jours	Izzedine H, 2007
Axitinib	HTA	50 à 100 %		Rugo HS, 2005
	Protéinurie	23 à 70 %		Rugo HS, 2005

* atteinte rénale confirmée par biopsie rénale. IRA= Insuffisance rénale aiguë; GN=Glomérulonéphrite ; GNMP=Glomérulonéphrite Membrano-Proliférative.

Références : [1] Miller KD et al. J Clin Oncol 2005; 23(4): 792-9; [2] Launay-Vacher V et al. Oncologie & Rein. Méditions International, Paris, 2006; [3] Frangié C et al. Lancet Oncol 2007; 8(2): 177-8; [4] Eremina V et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17(3): 724-35; [5] Dincer M & Altundag K. Ann Pharmacother 2006; 40(12): 2278-9; [6] Levêque D. J Pharm Clin 2002; 21(4): 271-7; [7] Vieira CA et al. Transplantation 2004; 77(4): 542-8; [8] Launay-Vacher V et al. GPR Anticancéreux. Méditions International, Paris, 2005.

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@psl.aphp.fr

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Gilead. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Gilead n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.