

**COMPLICATIONS  
METABOLIQUES, RENALES, UROLOGIQUES  
de la CHIMIOThERAPIE des CANCERS  
PREVENTION et TRAITEMENT**

**Docteur Francois Pein**

*Département de Recherche Thérapeutique*

*03.02.2010*

# **COMPLICATIONS METABOLIQUES, RENALES, UROLOGIQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE des CANCERS PREVENTION et TRAITEMENT**

- 1. Effet propre de la chimiothérapie sur les cellules tumorales**
- 2. Anomalies du métabolisme de l'eau et des électrolytes**
- 3. Néphrotoxicité et Urotoxicité propre des chimiothérapies**
  - **Description / drogue**
  - **Adaptation des doses par rapport à la fonction rénale**
  - **Mesures préventives, antidotes et traitements**
- 4. Cytoprotecteurs**
- 5. Autres nephrotoxiques (Trt support)**

# **Effet propre de la chimiothérapie sur les cellules tumorales**

- **La néphropathie uratique**
- **Le syndrome de lyse tumorale**

# NEPHROPATHIE URATIQUE

- **Catabolisme des acides nucléiques**
- **Élimination rénale** : glomérulofiltration, réabsorption puis sécrétion tubulaire
- **Risque = formation de cristaux d'urates (précipitent)**
  - Concentration tubulaire
  - pH urinaire
    - Solubilité augmentée par 10 si pHU ↗ de 5 à 7

# NEPHROPATHIE URATIQUE

## Traitement

- **Mesures préventives**
  - Hyperdiurèse
  - Alcalinisation urinaire
- **Médicaments hypo-uricémiants**
  - **Hydrolyse de l'acide urique**
    - Urate-oxydase (URYCOZYME®: risque allergique) ou recombinante: Rasburicase (FASTURTEC® Injectable)
  - **Inhibition de la synthèse de l'acide urique**
    - Allopurinol (interférence avec autres médicaments: purinéthol,  $\beta$  lactamines, bactrim)

# Le Syndrome de lyse tumorale

## Conditions de survenue :

- 1- Masse tumorale importante
- 2- Turnover cellulaire élevé (coef. de perte spontané)
- 3- Extrême chimiosensibilité (apoptose)

## Circonstances Pathologiques:

Essentiellement observé dans les **hémopathies**

LAM hyperleucocytaires

LAL et Lymphomes de Burkitt

Très rare dans les **T. solides** (NB, RMS, Testis: polyMétast)

# Description du Syndrome de lyse tumorale

- **Anomalies métaboliques**

- **Hyperuricémie**



- **Hyperkaliémie**

- Peut être brutale; onde T à l'ECG, troubles du rythme ventriculaire
    - Limiter ou supprimer les apports K<sup>+</sup>

- **Hyperphosphatémie**

- hyperphosphaturie, **hypocalcémie**
    - $\text{Ca} \times \text{P} < 4.5 \cdot 10^{-6}$
    - Risque : **néphrocalcinose** aigüe surtout si pHU alcalin

# Traitement du Syndrome de lyse tumorale

- **Si Insuffisance Rénale avant traitement:**
  - Echographie Obstacle sur les Voies Excrétrices:  **Dériver**
  - Si non: **Diurèse forcée** avec Diurétiques
  - Si echec: **épuration extra rénale** avant début chimiothérapie
- **Sinon, Prévention de sa survenue:**
  - **Hyperdiurèse alcaline:**  hyperuricémie puis STOP alcalinisation (néphrocalcinose); **Attention mélange** Ca<sup>++</sup> et Bicar !!! + Pb voie veineuse Périphérique (extravasation!)
  - **Médicaments hypo-uricémiants**
  - **Surveillance clinique et biologique stricte** tant qu'il persiste des signes biologiques de lyse tumorale; **Attention CIVD**
  - **Epuration** si échec prévention bien menée

## 2) Anomalies du métabolisme de l'eau et des électrolytes

- **Hyponatrémies** entrant dans le cadre d'une **SIADH**
  - vincristine
  - cyclophosphamide (hautes doses)
  - cisplatine
- **Hypomagnésémie** (tubulopathie)
  - cisplatine
  - ifosfamide
- **Hypophosphatémie** (tubulopathie)
  - cisplatine
  - Ifosfamide

# **3)- NEPHROTOXICITE PROPRE DES AGENTS CYTOTOXIQUES**

**CISPLATINE ET CARBOPLATINE**

**IFOSFAMIDE**

**METHOTREXATE**

**NITROSOUREES**

**MITOMYCINE**

# CISPLATINE

- **Toxicité type sel de métal lourd** mais + complexe
- **Tubulopathie Proximale aigue et chronique constante**
  - dose-limitante et
  - dose-cumulée potentiellement **irreversible**
- **Partiellement contrôlée** par des mesures simples
  - hyperhydratation, préalable, simultanée et ultérieurement
  - mannitol à 10%
  - apports chlorés importants

# CARBOPLATINE

- **Néphrotoxicité modérée** en cas de fonction rénale normale
- **Adaptation des doses** en fonction de la formule de **Calvert**: « **targetted AUC** »
  - AUC entre 6 et 8 en cas de première ligne et en monothérapie
  - AUC entre 4 et 6 pour les autres patients

# Carboplatine: ADAPTATION de DOSE

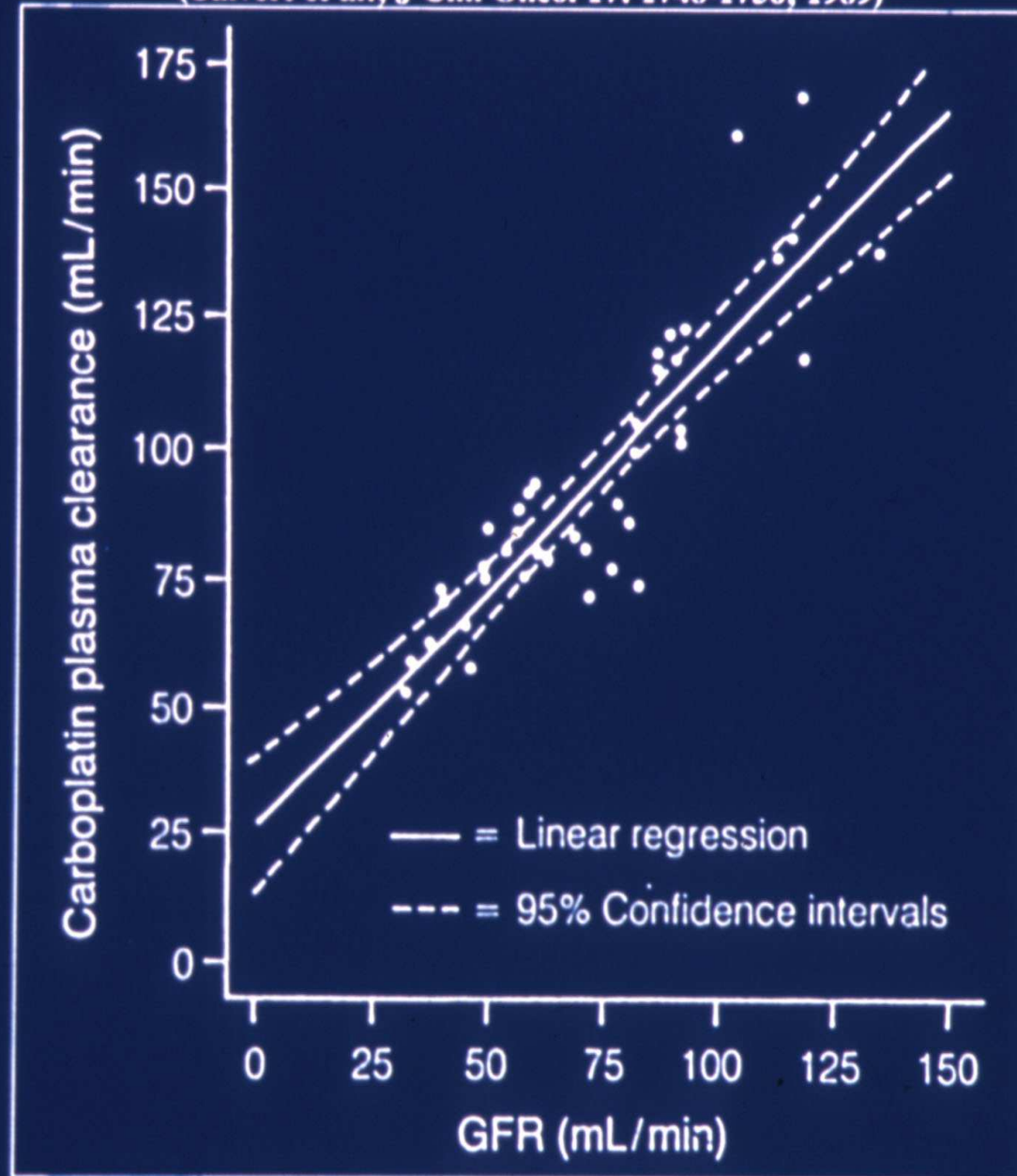
- **Selon Calvert:**

$$\text{Dose (mg)} = (\text{GFR} + 25) \times \text{AUC}$$

- **Selon Egorin:**

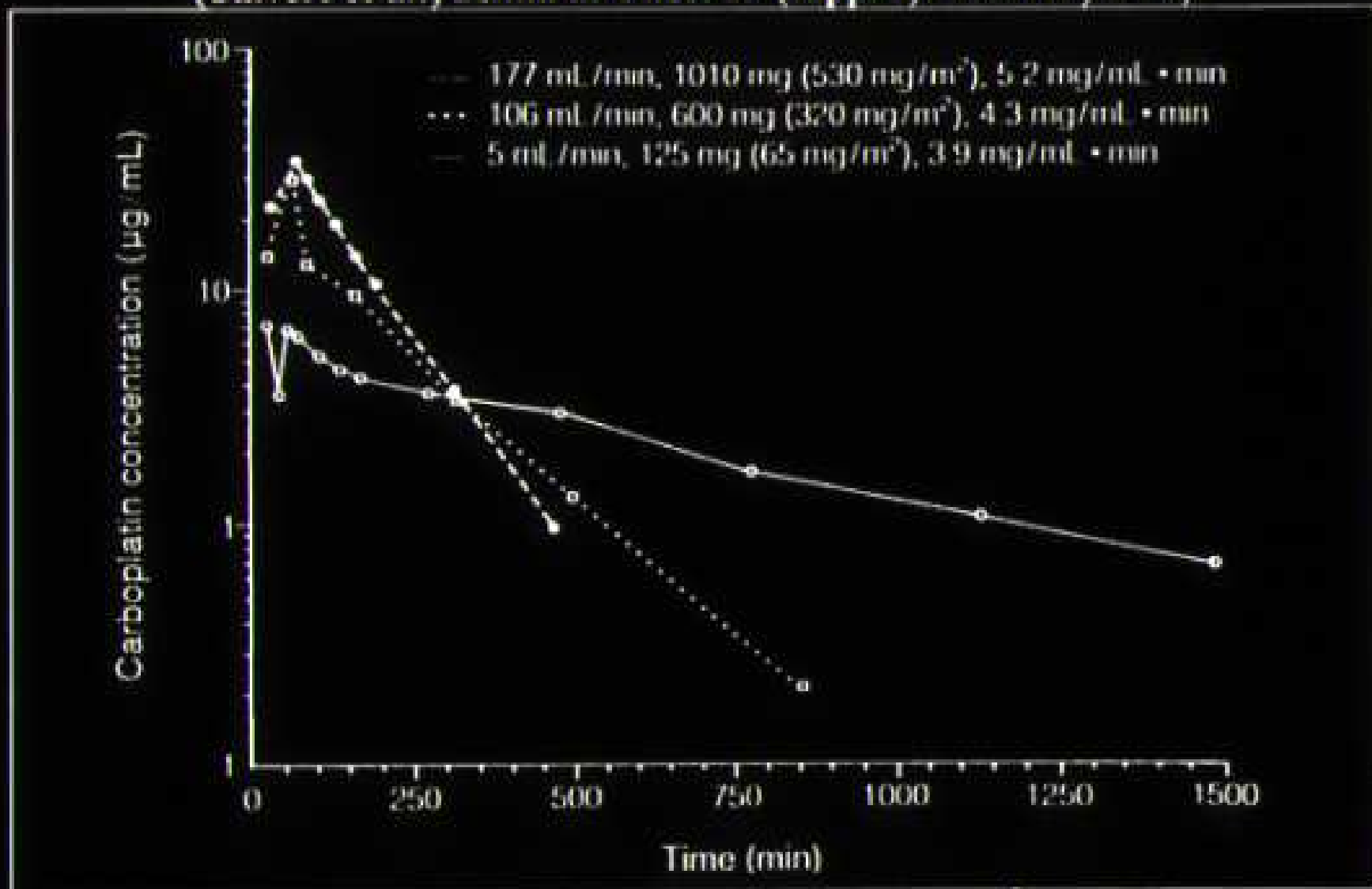
$$\text{Dose (mg)} = 0.091 (\text{Clear Creat} \times \text{m}^2) \times \text{C}_{\text{pl}} + 86$$

**CBDCA PLASMA CLEARANCE AND PRETREATMENT GFR**  
(Calvert et al.; J Clin Oncol 17: 1748-1756, 1989)



slope =  $0.93 \pm 0.08$  (mean  $\pm$  SE); y intercept =  $26 \pm 6$

### UF CBDCA IN 3 PATIENTS WITH VARYING GFR (Calvert et al.; Semin in Oncol 19 (suppl 2): 155-163, 1992)



pretreatment GFR, total dose, dose in mg/m<sup>2</sup>, AUC

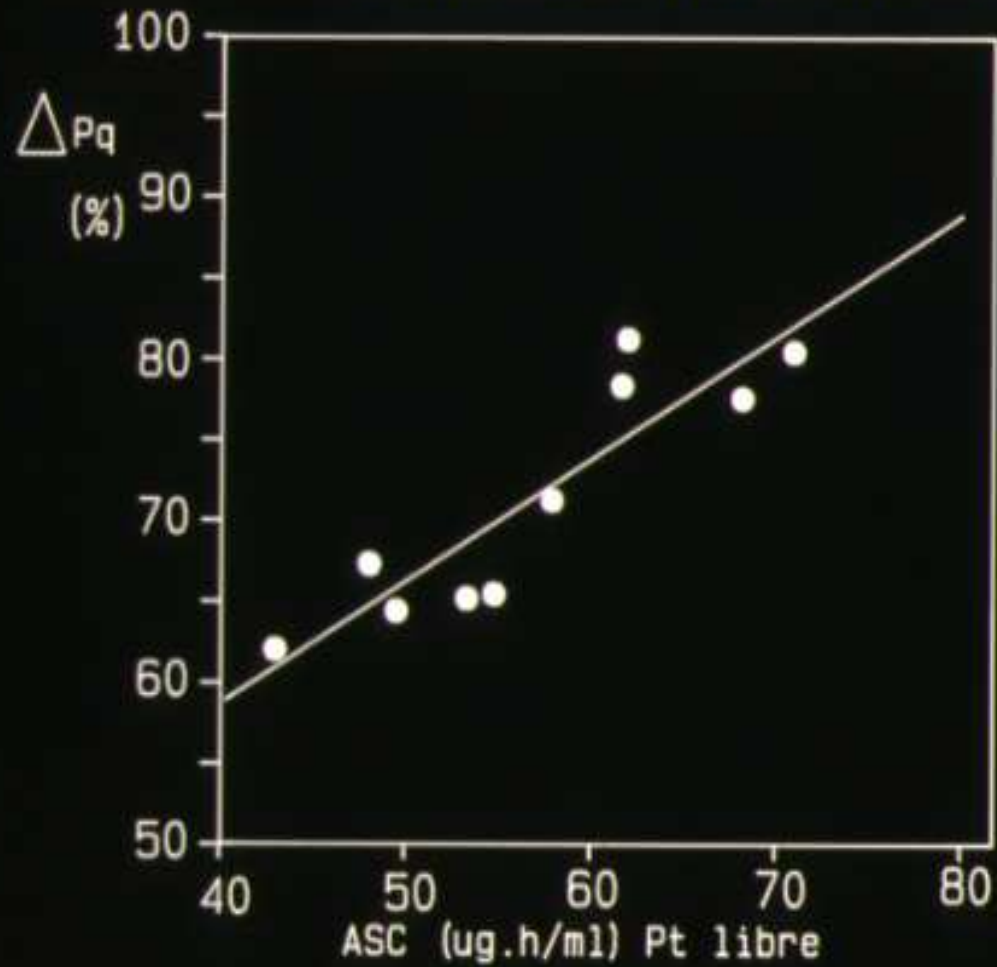
$$\text{Dose (mg/m}^2\text{)} = \left[ 0.091 \times \frac{\text{Cl Créatinine}}{\text{SC}} \times \Delta Pq \times 100 \right] + 86$$

$$\Delta Pq$$

=

$$\frac{Pq \text{ préTMT} - Pq \text{ nadir}}{Pq \text{ préTMT}}$$

# CARBOPLATINE et THROMBOPENIE



Egorin, 1984

$$\Delta Pq = \frac{Pq \text{ pr\acute{e}TMT} - Pq \text{ nadir}}{Pq \text{ pr\acute{e}TMT}}$$



# IFOSFAMIDE

- **Tubulopathie:** mécanisme physiopathologique pas encore clair: rôle des chloroacétaldéhydes?
- **Administration répétée plusieurs jours** pourrait être plus toxique: induction enz. du métabolisme hépatique: formation de q + importantes de chloroacétaldéhyde
- **Facteurs de risques**
  - dose totale/cycle & cumulative (60gm/m<sup>2</sup>)
  - association au cisplatine, amphi-B, aminosides
  - jeune âge

# IFOSFAMIDE

- **Cliniquement :**
  - Syndrome de Toni-Debré-Fanconi: 5%
  - Retard de croissance
  - Rachitisme hypophosphatémique
- **Biologiquement**
  - atteinte tubule proximal, pfs distale et Glomér.
  - $\beta$ 2-microglobuline U, Tmp
  - glycosurie, aminoacidurie
- **Reversibilité** non encore démontrée

# METHOTREXATE

- Dès 50 mg/m<sup>2</sup>
- **Grave** car élimination rénale du MTX:  
70% à 94% de la dose éliminée/ urines en 24H
- Risque de **précipitation tubulaire** selon:
  - concentration tubulaire
  - Ph urinaire: solubilité X 20 si pHU  de 5 à 7
- Surdosage en cas de **fraction Libre**  :
  - Hypoalbuminémie
  - interaction médicaments: Aspirine++, AINS, autres drogues déplaçant liaison ALBUMINE/MTX
  - 3ème secteur: relargage (ex.: pleurésie...)
- **réversible en 3 semaines, sauf Intoxication**

# Hautes Doses METHOTREXATE (1)

- **DOSE= 0.5 à 12 gm/m<sup>2</sup>** :« intermédiaires » à « hautes »
- **INDICATIONS:** LA , LNH et Osteosarcomes
- **PRECAUTIONS:** diurèse 2-3L/m<sup>2</sup>/J, vérifiée, 1/3 apports pour alcalinisation (pHU<sub>≥</sub>7)
- **« RESCUE »:** Acide Folinique (L-derivé), début vers 24°H, toutes 6 heures, 10-15 mg/m<sup>2</sup>, arrêt si [Pmtx] < 0.15 x 10<sup>-6</sup> mole/L

# Hautes Doses METHOTREXATE (2)

- **Intoxication:** « Lobster syndrom »: gde aplasie, prolongée, initialement Plaquettaire, peau rouge, mucite, alopecie, IRA, diarrhée, cytolyse hépatique
- **Prévention**
  - **Hyperdiurèse alcaline ( x 6/jour )**
  - **Bilan Clinique ( x 2/jour )**
    - peau, muqueuses,
  - **Bilan rénal ( x 1/jour )**
    - Creatinine  $\leq$  20% élévation du baseline
  - **Pharmacocinétique:**
    - 15 $\mu$ m/L à 24 H
    - 1,5 $\mu$ m/L à 48 H
    - 0,15 $\mu$ m/L à 72 H

# Hautes Doses METHOTREXATE (3)

- Traitement d'URGENCE:

- Pk: si  $> 10 \mu\text{mole/L}$  à 42 H post Fin Perf.

- \*ou si IR: créat  $> 1.5$  ou Clear  $< 60 \text{mL/min/m}^2$

- \*ou si [MTX]  $> 2\text{SD}$  au moins  $> 12\text{h}$  post MTX

- \*et  $< 96\text{h}$  pour IV de 5' **CarboxypeptidaseG2:**

- 50u/Kg, scinde MTX en DAMPA:  [MTX] de 99%, en 15' !

- Mais continuer Ac Folinique (MTX intracellulaire).

- Hemodialyse = inefficace:

- Vd # 50 L: epuration Plasmatique négligeable

- Hémodiltration = idem

- Charbon activé = cycle entero-hépatique: idem

# NITROSOUREES

- **Streptozotocine**

- atrophie tubulaire dose dépendante
- protéinurie, hypophosphatémie
- protéinurie massive, Fanconi

- **CCNU**

- $>1500 \text{ mg/m}^2$
- fibrose rénale

- **Mitomycine**

- MAT: micro-angiopathie thrombotique
- $30\text{-}100 \text{ mg/m}^2$  (dose cumulée habituelle de  $80 \text{ mg/m}^2$ )

## 4° - CYTOPROTECTEUR(S)

- Sélectivité tissu sain et non la Tumeur !
- Protection étendue à de nombreux tissus
- Effets secondaires acceptables

# Agent cytoprotecteur

## Amifostine: ETHYOL®

- Prodrogue, doit être déphosphorylée (Thiol)
  - radioprotecteur: US Army: W-2721
  - Ph Alcalines Mb et pH bas dans tumeur/T sains
  - 750 à 910 mg/m<sup>2</sup>, 15 min avant TRxT ou CT
  - Protection de nombreuses toxicités: rénale, hématopoiétique et auditive
  - des agents cytotoxique *in vitro*, *et in vivo*/homme
    - sels de platine
    - agents alkylants (moutarde, melphalan, cyclophosphamide..)
    - Taxol

# Agent cytoprotecteur

## Amifostine: ETHYOL®

- Etude clinique comparative dans les ADK ovaire: 242 pts ⇒ tox hémato, nephro, neuro
- lors d'une association cisplatine 100mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamide 1000 mg/m<sup>2</sup>
- Efficacité antitumorale semble conservée
- EI: hypoTA (asymptote + svt), Nausées/Vomissements, somnolence, éternuement

# PROTECTION VESICALE

- Cyclophos- ou Ifos-phamide métabolisés par le FOIE (P450) en 4-OH-C/I-phosphamide
  - 1 métabolite **actif** = moutarde phosphoramide
  - 1 métabolite **inactif** = carboxy-C/I-phosphamide
  - 1 métabolite **toxique** pour la vessie: **Acroléine**
- Cystite hématurique, potentiellement GRAVE:
  - caillot++, douleurs++ obstruction, anémie
  - Hyperdiurèse = vider vessie le + souvent
  - MESNA: uromitexan (120% ou X 2 si oral) dimesna

Urines et cellules vésicales: gpe. sulfhydryl= adduit avec l'acroleine et OH-cyclophos.

# Toxicité des agents Cytotoxiques à élimination rénale

- Néphrotoxiques ou Non
- Mais éliminés par le rein : exemple d'adaptation des principaux agents anticancéreux / fonction rénale
  - **VP16** et clearance créat et Albumine: toxicité muqueuse
  - **ARA C hautes doses** et neurotoxicité (cérébelleuse)

# Toxicité des agents non Cytotoxiques de « support »

- **AMPHOTERICINE-B: tubulopathie++**
  - Fuite de K<sup>+</sup>: apports croissants
  - Formes liposomales ou pegylées (Ambisome®, Abelcet®)
  - Coûts importants
- **ACICLOVIR, IV**
  - Précipitation tubulaire si volume H<sub>2</sub>O insuffisant
- **AMINOSIDES**