

Néphrotoxicité du lénalidomide

Rania Kheder El-Fekih¹, Hassan Izzedine²

Reçu le 10 décembre 2015

Accepté le 25 janvier 2016

Disponible sur internet le :

1. La Rabta Hospital, service de néphrologie, Tunis, Tunisie

2. Clinique internationale du Parc Monceau (CIPM), 21, rue de Chazelles, 75017 Paris, France

Correspondance :

Hassan Izzedine, clinique internationale du Parc Monceau (CIPM), 21, rue de Chazelles, 75017 Paris, France.

hassan.izzedine@clinique-monceau.com

Mots clés

Insuffisance rénale aiguë

Lénalidomide

Néphrite interstitielle

aiguë

Rhabdomyolyse

Néphrotoxicité

Effets indésirables

Myélome multiple

Keywords

Acute kidney injury

Lenalidomide

Acute interstitial nephritis

Rhabdomyolysis

Nephrotoxicity

Adverse event

Multiple myeloma

Résumé

L'introduction du lénalidomide dans l'arsenal thérapeutique de tumeurs malignes a représenté une étape importante dans la gestion du myélome multiple. Cependant, son utilisation est associée à plusieurs effets toxiques dont l'atteinte rénale. Cet article fait le point sur la pharmacocinétique de la molécule, ses principaux effets indésirables rénaux et propose des recommandations pour l'ajustement de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale sous-jacente.

Summary

Lenalidomide nephrotoxicity

The introduction of lenalidomide into the therapeutic arsenal of hematologic malignancies has represented an important step forward in the management of multiple myeloma. However, its use is associated with several toxicities including kidney injury. The present review examines the drug's pharmacokinetics, discusses the main adverse renal effects that are associated with lenalidomide treatment, and makes recommendations for dosage adjustment in patients with underlying renal impairment.

Introduction

Le lénalidomide (LEN ; Revlimid) est classé comme un médicament immunomodulateur analogue de la thalidomide avec des propriétés anti-angiogéniques et une activité antitumorale [1]. Par rapport au thalidomide, LEN semble avoir une toxicité moindre [2]. Le lénalidomide est de plus en plus utilisé pour traiter les patients atteints de myélome multiple (MM) récidivant ou réfractaire, le myélome multiple en 1^{re} ligne non

éligible à la greffe, les syndromes myélodysplasiques (SMD) à risque faible ou intermédiaire et avec délétion 5q [3,4] et d'amylose AL [5,6]. En outre, le médicament a démontré une activité clinique dans d'autres tumeurs malignes hématologiques et non-hématologiques telles que le carcinome rénal à cellules claires (RCC) [7], le mélanome [8,9] et le cancer colorectal [10]. Il y a cependant des données limitées sur la néphrotoxicité liée à ce médicament. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) n'a pas été rapportée comme un événement indésirable

lors des essais initiaux au cours du MM [11]. Plus récemment, l'atteinte rénale a été rapportée au cours d'études cliniques [12] et dans la pratique médicale courante [13-21] (*tableau I*). Cette revue établit une mise à jour sur la néphrotoxicité émergente du LEN.

Les paramètres pharmacocinétiques

Le LEN est administré par voie orale (de j1 à j21 par cycle de 28 jours) une fois par jour à des doses différentes selon la pathologie traitée : 25 mg/jour pour le MM et 10 mg/jour en cas de SMD. Chez le sujet sain, le LEN est rapidement absorbé avec une biodisponibilité supérieure à 80 % [22,23], une concentration plasmatique maximale à 0,6-1,5 heure après absorption et une demi-vie d'élimination de 3-4 heures [22]. Sa liaison aux protéines plasmatiques est comprise entre 35 % et 45 %. Environ 80-90 % de la clairance du LEN se produit principalement par excrétion rénale à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active [23,24].

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine [ClCr] < 50 mL/min), l'exposition totale du LEN est augmentée, jusqu'à six fois chez les patients en insuffisance rénale terminale (IRT). Le LEN est dialysable, avec 31 % du produit éliminés par une dialyse de 4 heures. Une adaptation de la dose de LEN est donc recommandée chez les patients avec insuffisance rénale modérée à sévère et chez le patient dialysé [25].

Dans une étude de phase 2 portant sur des patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués et traités par LEN + dexaméthasone, les patients ayant une ClCr basale ≤ 40 mL/min ont présenté une myélosuppression de grade 3-5 ayant nécessité une réduction de 8,4 fois la dose du LEN par rapport aux patients ayant une ClCr > 40 mL/min [26]. Ainsi, la surveillance de la toxicité hématologique et le calcul de la ClCr sont recommandés pour déterminer la dose initiale optimale de LEN (*tableau II*) [5,22,25-29].

L'insuffisance rénale aiguë liée au LEN

Prévalence

La prévalence de l'IRA varie en fonction de la pathologie maligne sous-jacente. Parmi 69 patients atteints de MM en rechute ou réfractaire, 26 % de ceux avec une IR légère et 32 % de ceux avec une créatinine normale au départ, ont présenté une augmentation minimale et cliniquement insignifiante de la créatinine sérique au cycle 3 de traitement [30]. Dans un essai de LEN pour cancer du rein métastatique, une élévation de la créatinine sérique de grade 1 (< 1,5 fois la limite supérieure de la normale) ou 2 (1,5-3 fois la limite supérieure de la normale) a été rapporté chez 6 des 28 patients (21 %) [7].

L'amylose avec atteinte rénale néphrotique représente le facteur de risque le plus important d'IRA au cours du traitement par LEN comparativement aux autres affections. Dans un essai de phase 2 chez des patients souffrant d'amylose AL et traités par

LEN, une élévation de la créatinine sérique de grade 1 ou 2 a été rapportée chez 23 % d'entre eux [31]. Dans une autre étude, 20 patients (59 %, 19 avec néphropathie amyloïde préexistante) ont développé une aggravation de leur fonction rénale, et 2 d'entre eux ont été hémodialysés [32]. Dans une analyse secondaire d'un essai clinique monocentrique, une dysfonction rénale, définie comme une augmentation de 50 % de la créatinine sérique sur une période de 2 mois, a été observée chez deux tiers des patients recevant LEN pour une amylose AL [33]. Une IRA, définie comme un doublement de la créatinine sérique, est survenue chez 32 % des patients, nécessitant l'hémodialyse pour 10 % d'entre eux [33,34]. Le délai médian de survenue de la dysfonction rénale était de 44 jours (15-108 jours) après le début du traitement par LEN. Une amélioration de la fonction rénale, définie comme une récupération de la créatinine aux alentours de 25 % de la valeur de référence, est survenue chez moins de la moitié des patients, mais chez aucun des patients dépendant de la dialyse [33,34]. Dans une autre série portant sur cinq patients ayant développé une IRA induite par le LEN, l'IRA est survenue relativement tôt au cours du traitement (1-12 semaines). Ces patients avaient une maladie rénale préexistante avec un syndrome néphrotique sévère induit par des chaînes légères [13]. Malgré l'arrêt de la LEN, l'IRA était progressive et irréversible nécessitant l'hémodialyse.

Ainsi, les facteurs de risque d'IRA induite par le LEN comportent une maladie rénale chronique préexistante (MRC), l'amylose rénale sous-jacente, l'âge avancé, et hypoalbuminémie avec protéinurie de débit néphrotique. En effet, une liaison protéique du LEN réduite du fait de l'hypoalbuminémie peut contribuer au risque de toxicité rénale [33]. Vingt-sept à 68 % des patients avec MRC avaient une amélioration de leur dysfonctionnement rénal en lien à la réponse de la maladie sous LEN [35-38]. En outre, dans une petite série de patients myélomateux dialysés, le LEN à dose ajustée a entraîné un taux de réponse significatif sur le plan hématologique et 1 des 15 patients a été sevré de la dialyse [39]. Ainsi, le LEN peut être employé chez le patient insuffisant rénal, à condition d'ajuster sa dose en fonction de la ClCr (*tableau II*).

Parce que la biopsie rénale n'a pas été effectuée chez les patients qui ont développé l'IRA au cours des essais cliniques, les mécanismes sous-jacents de l'IRA n'ont pu être identifiés. Cependant, les cas rapportés dans la littérature nous donnent un aperçu de l'atteinte rénale induite par le LEN.

Mécanismes potentiels

Plusieurs diagnostics histo-pathogéniques peuvent expliquer l'IRA induite par le LEN (*tableau I*).

La nécrose tubulaire aiguë

Il n'y a pas de biopsie rénale révélant une NTA dans les cas décrits. Toutefois, une certaine forme de lésion tubulaire est très probable, soit par toxicité cellulaire directe [13] et/ou par

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6189900>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6189900>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)