



HAL
open science

Description des atteintes rénales associées aux inhibiteurs de BRAF et de MEK utilisés dans la prise en charge thérapeutique du mélanome

Marine Novion

► **To cite this version:**

Marine Novion. Description des atteintes rénales associées aux inhibiteurs de BRAF et de MEK utilisés dans la prise en charge thérapeutique du mélanome. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03364053

HAL Id: dumas-03364053

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03364053>

Submitted on 4 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n° 3138

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Marine NOVION

Née le 15/02/1992 à Dax (40)

Le 30/09/2021

**Description des atteintes rénales associées aux inhibiteurs
de BRAF et de MEK utilisés dans la prise en charge
thérapeutique du mélanome**

Sous la direction du Professeur Claire RIGOTHIER

Membres du jury :

Monsieur le Professeur C. COMBE
Madame le Docteur J. BELLIERE
Monsieur le Professeur P.G. MERVILLE
Madame le Docteur G. MIREMONT-SALAME
Madame le Docteur C. DUTRIAUX

Président
Rapporteur et examinateur
Examinateur
Examinateur
Examinateur

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n° 3138

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Marine NOVION

Née le 15/02/1992 à Dax (40)

Le 30/09/2021

**Description des atteintes rénales associées aux inhibiteurs
de BRAF et de MEK utilisés dans la prise en charge
thérapeutique du mélanome**

Sous la direction du Professeur Claire RIGOTHIER

Membres du jury :

Monsieur le Professeur C. COMBE
Madame le Docteur J. BELLIERE
Monsieur le Professeur P.G. MERVILLE
Madame le Docteur G. MIREMONT-SALAME
Madame le Docteur C. DUTRIAUX

Président
Rapporteur et examinateur
Examinateur
Examinateur
Examinateur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christian Combe, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordé tout au long de mon internat ainsi que pour l'enseignement que vous m'avez apporté. Apprendre la néphrologie dans votre service a été un honneur, et je suis ravie de pouvoir approfondir cet apprentissage l'année prochaine.

A Madame le Docteur Julie Bellière, vous me faites l'honneur d'avoir accepté de rapporter ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A Monsieur le Professeur Pierre Merville, vous me faites l'honneur de juger ce travail, merci de m'avoir donné l'envie de choisir la néphrologie lors de mon externat et de mes stages en transplantation, merci également pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon internat et pour la confiance que vous m'accordez pour l'année à venir.

A Madame le Docteur Ghada Miremont-Salamé, vous me faites l'honneur de juger ce travail, merci de m'avoir ouvert les portes de la pharmacovigilance, merci également pour votre aide précieuse qui m'a permis d'obtenir toutes ces données, sans vous, ce travail n'aurait pas été si complet.

A Madame le Docteur Caroline Dutriaux, vous me faites l'honneur de juger ce travail, merci d'avoir accepté de participer à l'élaboration de ce travail, et merci pour votre aide pour le recrutement des patients.

A Madame le Professeur Claire Rigother, merci Claire de m'avoir fait confiance en me proposant la réalisation de ce travail. Merci pour ta disponibilité et ton écoute pour la réalisation de cette thèse mais également pour ta bienveillance et ton réconfort tout au long de mon internat et de mon master.

Merci au Docteur Sorilla Prey, qui m'a aidé pour le recrutement des patients, ce travail n'aurait pu voir le jour sans votre aide.

Aux équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu le plaisir de travailler toutes ces années,

Au Professeur Lionel Couzi, merci Lionel pour ton soutien et ta bienveillance tout au long de mon internat.

A tous les médecins de l'étage de liaison et d'ailleurs, merci pour tout ce que vous m'avez appris durant mes différents stages.

A Benjamin ou Docteur Tatou, merci pour tout. Pour ton aide précieuse pour la réalisation des statistiques de ma thèse, mais également pour tout le reste, tu es un médecin formidable avec des connaissances illimitées, je te remercie pour tout ce que tu as pu m'apprendre au cours de mon internat, et pour tout ce que tu vas continuer à m'apprendre je l'espère. Merci également

à Aurore, d'avoir été cette co-interne exceptionnelle lors de mes débuts en néphrologie, une chef incroyablement efficace et surtout, une vraie amie. Merci à Laure également, d'avoir été une co-interne sans faille, puis une chef parfaite.

A toute l'équipe paramédicale de l'étage de liaison, un grand merci à Camille pour ton aide et ton soutien pendant ce premier semestre en transplantation loin d'être simple, et pour être devenue une véritable amie par la suite. Merci également à Élise et à toute l'équipe de néphrologie, ces 6 mois avec vous ont été top.

Un grand merci à l'équipe du service de médecine interne de Saint André pour ce semestre inoubliable à vos côtés, le premier confinement n'aurait pas eu la même saveur sans nos (longues) pauses déjeuners du comptoir. Merci tout particulièrement au Professeur Dufau, merci Pierre de m'avoir tant appris pendant ces quelques mois, merci également au Docteur Emmanuel Ribeiro, ta connaissance n'a pas de limite.

Un grand merci également à Adrien, Caroline, Valérie et Alessandra de m'avoir accueillie si gentiment dans le service de néphrologie de l'hôpital de Libourne. Merci de m'avoir fait confiance pour mon dernier semestre, ce fut tellement enrichissant. Une attention particulière pour Alessandra, merci pour toutes les choses que tu m'as apprises durant ces différents semestres passés à tes côtés, tu es l'exemple de médecin que j'espère devenir.

A tous mes co-internes de l'étage de liaison, la liste est longue, mais ces années d'internat n'auraient pas été si belles sans vous.

A Maxcou et Pierre, pour m'avoir tant aidé pendant mon premier semestre, je ne vous remercierai jamais assez pour votre aide et votre soutien, en particulier lorsque que vous répondiez à votre téléphone au milieu de la nuit lors de mes premières gardes !

A Hugo, pour ton franc-parler et ton humour sans faille.

A Manon, quel plaisir ces 6 mois en néphrologie à tes côtés, tu es devenue une véritable amie et je suis ravie de pouvoir retravailler avec toi pour ces prochains mois.

A Steven, Geoffrey, Lisa, Marie et Élise, la meilleure team que 13 n'ait jamais connue. Merci pour ce semestre de folie, vous êtes géniaux !

A mes amis et mes proches,

A Mallorie et Justine, merci d'être vous tout simplement, je ne saurais dire combien votre amitié m'a été essentielle durant toutes ces années. Vous êtes des amis incroyables, des partenaires de voyage exceptionnelles, des confidentes parfaites, vivement la suite !

A Anna, ma nanou, merci d'être là, d'avoir toujours les mots qu'il faut, d'être la best partner in crime pour les médisances, en espérant t'avoir un peu plus près de nous ces prochaines années. Aux filles, Aliénor (et Zélie & Alma), CS, Lola, Perrine (et Zoé) et Chacha, merci pour ces repas papotages et pour tant d'autres choses.

A JeanP, merci d'être un ami exceptionnel, merci pour ces quelques mois de colocation, tu es une personne incroyable et tu vas être un papa formidable !

A Hugo, merci d'être cet ami sur qui on peut toujours compter, continue de nous surprendre chaque jour, en particulier, avec tes talents cachés d'organisateur hors pair !

A Gramien Bande : JeanD, Paul, Guigui, Greg, Damien, Seb, Adam, Raph, Antoine mais aussi Maud, Anne et Ana, merci d'avoir fait de ces années de fac des années incroyables. A tous les bons moments passés ensemble mais également à tous les merveilleux à venir.

A Flo, merci de rendre Mallo si heureuse depuis toutes ces années, merci de nous faire rire sans arrêt, merci (ou pas) pour toutes les vidéos WhatsApp surprises..

A mes Peyrehoradais chéris, Adrien, Benjamin, Clément, Broke, Alex, Mathieu, Guillemette, Elodie, à nos folles années dans les Landes que je n'oublierai jamais, vous me manquez.

A Arthur, pour tout ce que tu sais déjà,

A mes parents, pour votre amour et votre soutien sans limite depuis le premier jour, vous êtes merveilleux.

A Cécile, ma grande sœur, malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent, merci pour tout, ta bienveillance, tes bons conseils et ta bonne mauvaise humeur !

A mes grands-parents, Papé et Mamé, merci pour tout votre amour et votre soutien, merci de m'avoir accueillie pour mes périodes de révision depuis la première année, je ne serais pas là sans vous ! Je suis fière de pouvoir soutenir ma thèse devant vous ce jour !

A Mamie Ida et Papi Pitol, j'aurais tant aimé que vous puissiez être là, vous me manquez chaque jour.

A tous mes oncles et tantes que j'aime profondément, merci de m'avoir supporté toutes ces années.

A tous mes cousins et cousines chéris.

A Maïté et Fefe, merci de m'avoir accueillie chez vous tous les vendredis soir de mon enfance, merci de m'avoir fait découvrir les petits cœurs de LU mais surtout, merci pour votre bienveillance et votre soutien.

Enfin, à Skippy, le dernier arrivé dans la famille, dommage que tu ne puisses pas être là aujourd'hui !

Table des matières

Glossaire.....	6
Index des tableaux et des figures.....	7
Introduction.....	8
I. Utilisation des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome.....	8
<i>A. Épidémiologie du mélanome</i>	<i>8</i>
<i>B. La voie de signalisation des MAP kinases.....</i>	<i>9</i>
1. Généralités.....	9
2. La voie Ras/RAF/MEK/ERK	10
<i>C. Inhibiteurs de BRAF et de MEK dans le mélanome.....</i>	<i>15</i>
1. Les inhibiteurs de BRAF	16
2. Les inhibiteurs de MEK.....	17
3. Association des inhibiteurs de BRAF et de MEK.....	17
4. Phénomènes de résistance.....	19
<i>D. Effets secondaires associés à la thérapie ciblée</i>	<i>20</i>
II. Néphrotoxicité des inhibiteurs de BRAF et de MEK utilisés dans le mélanome.....	24
<i>A. Problématique de la néphrotoxicité des traitements anti-cancéreux</i>	<i>24</i>
<i>B. Revue de la littérature des atteintes rénales sous inhibiteurs de BRAF et de MEK.....</i>	<i>24</i>
<i>C. Comparaison à la néphrotoxicité des inhibiteurs de check point</i>	<i>30</i>
Justificatif de l'étude	36
Article.....	37
<i>Abstract.....</i>	<i>38</i>
<i>Introduction.....</i>	<i>39</i>
<i>Materials and methods.....</i>	<i>41</i>
<i>Results.....</i>	<i>43</i>
<i>Discussion</i>	<i>47</i>
<i>Bibliography.....</i>	<i>50</i>
<i>Figures and tables</i>	<i>52</i>
Discussion et perspectives.....	65
Références bibliographiques	68
Annexes.....	76
Serment d'Hippocrate	77

Glossaire

AMM : autorisation de mise sur le marché
ARAF : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog
BRAF : v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAFi : inhibiteur de BRAF
CBPNPC : cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CPA : cellule présentatrice d'antigène
CPK : créatine phosphokinase
CR : conserved region
CRAF : v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homologue 1
CRD : cysteine rich domain
CTCAE : common terminology criteria for adverse events
CTLA4 : cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 programmed
DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé
DUSP : dual specific phosphatase
ERK : extracellular signal-regulated kinase
ES : effets secondaires
FTI : inhibiteurs de farnesyl transférase
GAP : GTPase activating protein
GDP : guanine diphosphate
GEF : guanine nucleotide exchange factor
GRB2 : growth factor receptor bound protein
GTP : guanine triphosphate
ICP : inhibiteur de check-point
IRA : insuffisance rénale aigue
JNK : Jun amino-terminal kinase
MAPK : mitogen-activated protein kinase
MEK : mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
MEKi : inhibiteurs de MEK
NCCN : national comprehensive cancer network
NTA : nécrose tubulaire aigue
NTIA : néphropathie tubulo-interstitielle aigue
PD-1 : programmed cell death-1
PD-L1: programmed cell death ligand-1
PLCε1 : phospholipase C epsilon 1
RAF : rapidly accelerated fibrosarcoma
RDB : Ras binding domain
RCPG : récepteur couplé aux protéine G
RTK : récepteur tyrosine kinase
SOS : son of sevenless
SPRY : sprouty
TCR : T cell receptor

Index des tableaux et des figures

Figure 1 : Les 4 principales voies de signalisation dépendantes des MAPK

Figure 2 : La voie Ras/Raf/MEK/ERK

Figure 3 : Schématisation des trois isoformes de la protéine RAF

Figure 4 : Rétrocontrôle de la voie Ras/RAF/MEK/ERK

Figure 5 : Biopsie rénale montrant des lésions de néphrite tubulo-interstitielle aiguë en microscopie optique, issue de (101)

Figure 6 : Effets secondaires immuno-induits des inhibiteurs de check point

Figure 7 : Recommandations de la NCCN sur la prise en charge de la néphrotoxicité des inhibiteurs de check point

Tableau 1 : Indications des inhibiteurs de BRAF et de MEK en France

Tableau 2 : Effets secondaires les plus fréquents associés aux thérapies ciblées

Tableau 3 : Néphrotoxicité des thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK et des inhibiteurs de checkpoint

Introduction

I. Utilisation des thérapies ciblées dans la prise en charge du mélanome

A. Épidémiologie du mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne de la peau développée aux dépens des mélanocytes.

En France, il représente la 13^{ème} cause de cancer chez la femme et la 7^{ème} chez l'homme. Les âges médians au diagnostic sont de 66 ans chez l'homme et de 60 ans chez la femme. En 2018, on décomptait 15 513 nouveaux cas en France, ce qui situe le mélanome au 6^{ème} rang des cancers chez la femme et au 8^{ème} rang chez l'homme en termes d'incidence (1).

Le mélanome pose un véritable problème de santé publique en raison de l'augmentation constante de son incidence. En effet, c'est le cancer dont l'incidence augmente le plus parmi les tumeurs solides chez l'Homme : entre 2010 et 2018, l'incidence standardisée du mélanome a augmenté chaque année en moyenne de 3,4 %. Chez l'homme, le nombre de cas incidents de mélanome a presque été multiplié par 5 entre 1990 et 2018, et par 3 chez la femme sur la même période (1).

Ces évolutions sont majoritairement la conséquence d'une augmentation des expositions aux rayonnements ultraviolets, naturels et artificiels, reconnus comme principaux facteurs de risques du mélanome (2,3).

Concernant la mortalité, en 2018 en France, 1 975 décès attribuables au mélanome étaient enregistrés. La survie spécifique du mélanome à 5 ans est de 93 % tous stades confondus (4). Si les formes diagnostiquées à un stade précoce sont de bon pronostic et guéries généralement par la chirurgie, les formes évoluées et notamment métastatiques sont de bien moins bon pronostic. Avant les années 2010, la survie à 1 an des mélanomes métastatiques allait de 62% à 33% en fonction du nombre et du site des métastases (5). Ceci était en partie expliqué par le manque d'efficacité des chimiothérapies utilisées, dont la dacarbazine, qui était l'un des seuls agents thérapeutiques approuvés pour le traitement du mélanome métastatique, et qui permettait des taux de réponse de 7 à 12% et une survie globale médiane de 5 à 7,8 mois après le début du traitement (6,7).

Depuis une dizaine d'années, les progrès faits dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'oncogenèse et dans l'immunité anti-tumorale ont permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques permettant ainsi de nettement améliorer la survie spécifique des mélanomes avancés. Actuellement, la survie globale à 1 an des mélanomes métastatiques est supérieure à 75% (8).

Parmi les nouvelles molécules ayant obtenues une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement du mélanome métastatique au cours de la dernière décennie, se trouvent les thérapies ciblées, développées suite à la découverte de mutations oncogéniques fréquentes

touchant la voie de signalisation des Mitogen-Activated Protein kinases (MAPK ou MAP kinase).

B. La voie de signalisation des MAP kinases

1. Généralités

Les MAP kinases sont un ensemble de protéines kinases présentes chez tous les organismes eucaryotes, hautement conservées au cours de l'évolution, qui sont impliquées dans différentes voies de signalisation intracellulaire (9).

Les voies de signalisation dépendantes des MAP kinases jouent un rôle fondamental dans la croissance, la prolifération, la survie et la migration cellulaire, ainsi que dans les processus d'angiogenèse (10).

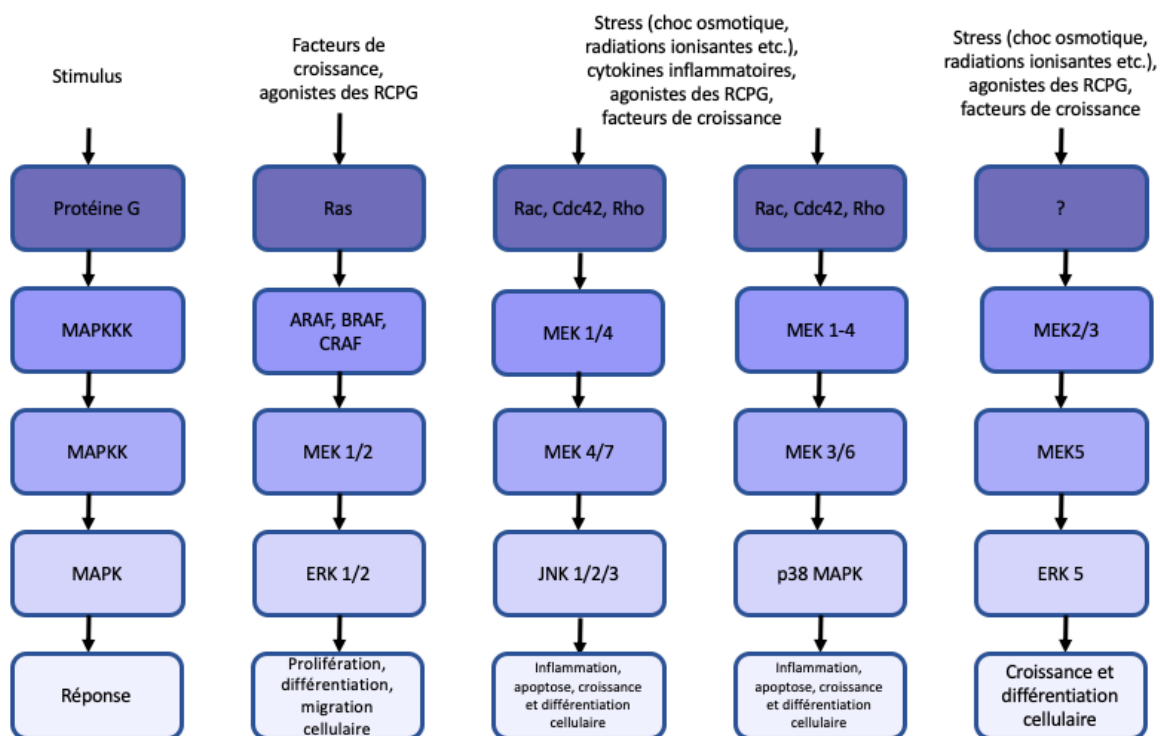


Figure 1 : Les 4 principales voies de signalisation dépendantes des MAPK, adaptée de (9,11,12)

Chez les mammifères, il existe quatre principales voies de signalisation dépendantes des MAPK, qui comprennent chacune trois protéines kinases (**Figure 1**) : une MAP kinase kinase kinase (MAPKKK), une MAP kinase kinase (MAPKK) et une MAP kinase, qui, en réponse à un signal extracellulaire, via des phénomènes de phosphorylation, vont agir comme des relais pour la transduction du signal (9,10,12).

La dysrégulation des voies dépendantes des MAP kinases est un phénomène fréquemment impliqués dans l'oncogenèse (11,13). En effet, l'activation de ces voies de signalisation va être

responsable d'une prolifération cellulaire incontrôlée, d'une inhibition de l'apoptose, menant au développement et à la progression des tumeurs malignes (14,15).

2. La voie Ras/RAF/MEK/ERK

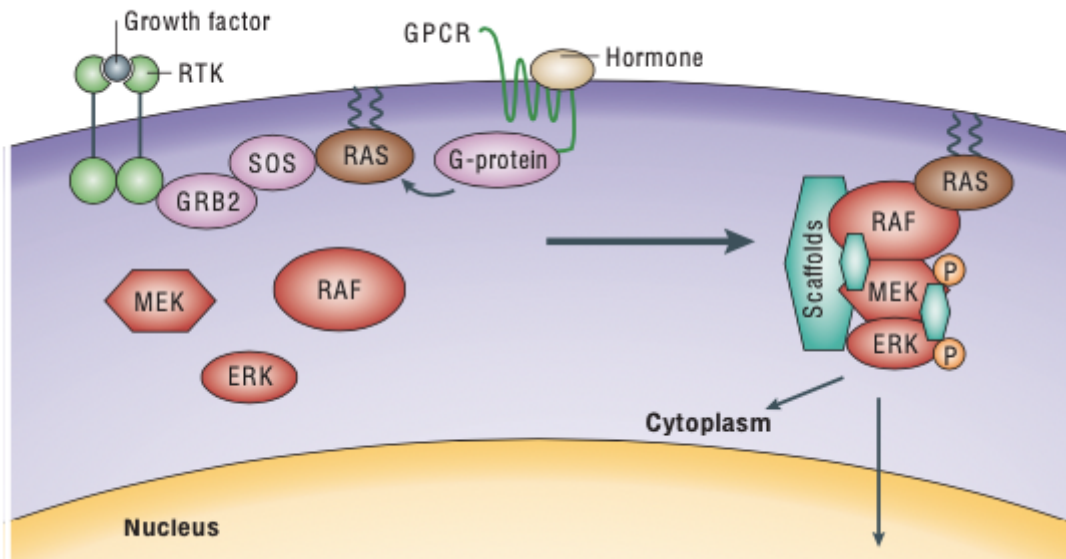


Figure 2 : La voie Ras/Raf/MEK/ERK, issue de (16)

Parmi les différentes cascades de signalisation des MAP kinases, la voie Ras/RAF/MEK (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase)/ERK (extracellular signal-regulated kinase) a été la première à être caractérisée (17). Elle est composée de la protéine Ras et de trois protéines kinases (**Figure 2**) : RAF, MEK et ERK. Elle est activée par des stimuli extracellulaires tels que des facteurs de croissance, des hormones ou des cytokines, qui se lient à des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) ou à des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Un grand nombre de récepteurs tyrosine kinase peut activer la voie Ras/RAF/MEK/ERK.

Les RTK sont des protéines transmembranaires qui comprennent un domaine intracellulaire possédant une activité tyrosine kinase. La liaison du ligand à son récepteur induit l'activation du récepteur, qui se traduit par l'autophosphorylation des résidus tyrosine dans le domaine intracellulaire. Ces tyrosines phosphorylées servent de sites de liaison pour des protéines adaptatrices intra-cytoplasmiques qui vont être permettre l'activation de la protéine Ras (18). L'activation de Ras va ensuite entraîner la phosphorylation de nombreuses protéines effectrices dont la plus connue est la protéine RAF (19). La protéine RAF activée va phosphoryler en cascade MEK, puis MEK va à son tour activer ERK. ERK phosphorylée a de nombreux substrats tels que des protéines cytoplasmiques, des facteurs de transcription et des régulateurs de la traduction.

a) Les protéines Ras

Les protéines Ras font partie de la superfamille des protéines G, plus précisément, elles agissent comme une petite GTPase qui fonctionne comme un interrupteur moléculaire, active lorsqu'elle est liée au guanine triphosphate (GTP) et inactive lorsqu'elle est liée au guanine diphosphate (GDP). Il en existe trois principales isoformes chez l'Homme : H-Ras, K-Ras et N-Ras (20).

Dans une cellule quiescente en l'absence de stimulation, la protéine Ras est en configuration inactive liée au GDP (Ras-GDP).

Lorsqu'un facteur de croissance se lie à son récepteur tyrosine kinase, la phosphorylation des domaines tyrosine kinase intracellulaires va permettre le recrutement à la membrane de différentes molécules adaptatrices dont la protéine GRB2 (growth factor receptor bound protein 2) qui va se lier et activer un échangeur de nucléotides (guanine nucleotide exchange factor - GEF) appelé SOS. La proximité immédiate de la protéine SOS et de Ras, également localisé à la membrane suite à des modifications post-traductionnelles, va permettre le remplacement du GDP par du GTP, présent en grande quantité dans le cytosol, permettant l'activation de Ras (Ras-GTP). Ce cycle est également régulé négativement par l'intervention d'une GTPase activating protein (GAP) appelée Neurofibromine qui stimule l'hydrolyse du GTP en GDP favorisant le retour à l'état inactif de Ras (21,22).

La protéine Ras activée peut se lier à différentes protéines effectrices dont les plus connues sont (13,21) :

- les protéines RAF permettant l'activation finale de MEK et ERK.
- la phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K), qui va activer de nombreux effecteurs, menant à l'inhibition de l'apoptose via la voie AKT/mTOR.

Propriétés oncogéniques :

L'implication de la protéine Ras dans l'oncogenèse chez l'Homme a été découverte en 1982 (23–26). Les mutations oncogéniques des protéines Ras sont parmi les plus fréquemment retrouvées dans les cancers solides chez l'Homme (20 à 30% de l'ensemble des tumeurs présentent une mutation) (27). La majorité des mutations activant Ras sont des mutations faux sens entraînant la substitution d'un acide aminé au niveau des codons 12, 13 ou 61 (21,28). Ces mutations inhibent l'activité GTPase de Ras, empêchant les GAP de permettre l'hydrolyse du GTP, causant donc une accumulation de Ras activé lié au GTP. La protéine Ras mutée va alors activer l'ensemble de ses effecteurs, et, bien que l'activation de la voie RAF/MEK/ERK soit un médiateur majeur de l'induction de l'oncogenèse médiée par Ras, plusieurs études ont montré que l'activation des autres effecteurs de Ras dont la voie PI3K/AKT contribue également à l'initiation et à la progression de l'oncogenèse notamment par son action sur la survie et la migration cellulaire (29).

Les mutations de l'isoforme K-Ras représentent la majorité des mutations oncogéniques de Ras (85%), suivies des mutations de N-Ras (15%) et des mutations de H-Ras (<1%) (27).

On retrouve une mutation de K-Ras dans la grande majorité des cancers du pancréas (90 %), 50% des cancers du côlon et de la thyroïde, 30% des cancers du poumon. Environ 20 % des

mélanomes présentent une mutation de N-Ras et, dans la plupart des cas, cette mutation est située au niveau du codon 61 (15,23).

Ces phénomènes font de la protéine Ras une cible thérapeutique dans les traitements des cancers, mais actuellement, les seuls traitements développés inhibant l'activité de Ras sont les inhibiteurs de farnésyl transférase (FTI). Ces agents empêchent les modifications post-traductionnelles des protéines Ras et donc leur localisation membranaire qui est nécessaire à leur activité (30). Plusieurs FTI très efficaces ont été identifiés, mais la farnésylation n'étant pas un processus exclusif des protéines Ras, l'utilisation de ces inhibiteurs est limitée en raison de leur manque de spécificité.

Les protéines Ras pouvant donc difficilement être ciblées par des inhibiteurs spécifiques, les recherches se sont orientées vers des molécules situées en aval de Ras dans les cascades de signalisation.

b) Les protéines RAF

Les protéines RAF correspondent à des serine/thréonine kinases, il en existe trois isoformes chez les mammifères : ARAF, BRAF et CRAF (16).

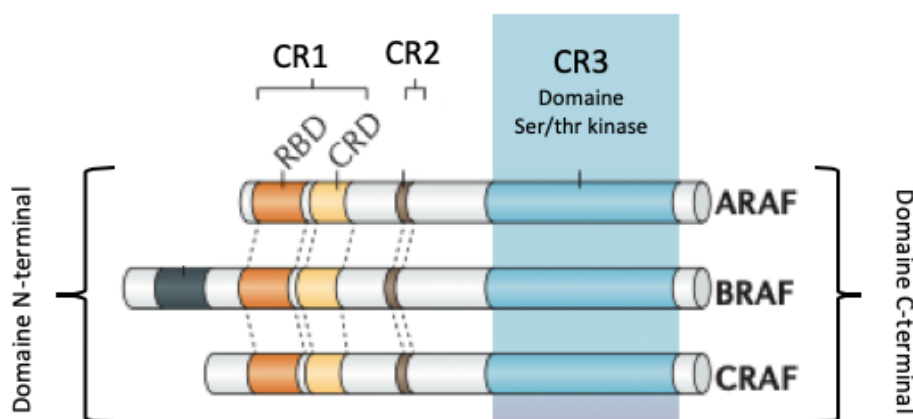


Figure 3 : Schématisation des trois isoformes de la protéine RAF adaptée de (31)

Ces trois isoformes sont codées par trois gènes différents qui présentent d'importantes homologies.

En effet, ces protéines partagent une organisation commune (**Figure 3**) avec un domaine C-terminal qui contient une région conservée nommée CR3 (CR : conserved region) porteuse de l'activité kinase alors que le domaine N-terminal possède 2 régions conservées, CR1 qui contient le site de liaison à Ras (Ras binding domain - RBD) et un domaine riche en cystéine (cysteine rich domain - CRD), et CR2.

Ces deux régions sont impliquées dans la régulation de RAF : en l'absence de stimulation extracellulaire, la protéine RAF se situe dans le cytosol sous forme de monomère, en conformation inactive du fait d'une interaction entre les régions CR1 et CR2 qui masquent la région CR3 empêchant l'accessibilité au substrat (16,31).

L'activation de RAF est initiée par sa liaison à la protéine Ras-GTP via les domaines RBD et CRD. En effet, l'augmentation du niveau de Ras-GTP à la membrane entraîne la translocation de RAF et la formation d'un complexe Ras-GTP-RAF (31,32). Cette étape est essentielle pour l'activation complète de RAF car elle va permettre un changement de conformation de RAF, puis sa dimérisation ainsi que de nombreux phénomènes de phosphorylation permettant son activation complète. Une fois activée, RAF va pouvoir à son tour activer les MAPKK MEK 1 et 2.

Malgré les importantes similitudes entre les trois isoformes, celles-ci diffèrent dans leur mode de régulation et leurs capacités à activer leur cible MEK (11,16). BRAF est la kinase la plus active et constitue probablement le principal activateur physiologique de la cascade MEK/ERK. CRAF présente une activité intermédiaire tandis qu'ARAF présente l'activité kinase la plus faible.

Un phénomène d'activation paradoxale de la protéine CRAF a été décrit suite au développement des inhibiteurs de BRAF (BRAFi), responsable de certains phénomènes de résistance et des effets secondaires cutanés sous BRAFi en monothérapie. En effet, en cas d'inactivation de BRAF (par une mutation inactivatrice ou pharmacologiquement) dans une cellule mais d'activation de Ras, la protéine BRAF inactivée va pouvoir se lier à CRAF, conduisant à son activation et par conséquent l'activation de MEK1 et 2.

Propriétés oncogéniques :

Les propriétés oncogéniques des protéines RAF ont été découvertes en 1983 par Ulf Rapp et son équipe qui ont été les premiers à décrire le gène *v-raf*, un oncogène isolé à partir d'un rétrovirus murin (33), dont l'homologue chez l'Homme, CRAF, a été découvert en 1985 (34).

Les mutations de la protéine BRAF sont retrouvées dans environ 8% de l'ensemble des néoplasies solides chez l'Homme (32). Par opposition, les mutations ARAF et CRAF sont rares dans les cancers.

C'est en 2002 que *Davies et al.* ont rapporté pour la première fois l'association entre les mutations du gène BRAF et le mélanome (35).

On retrouve des mutations BRAF dans 50 à 60% des mélanomes (36), dans 45% des cancers papillaires de la thyroïde (37), dans 10% des cancers colorectaux (38), dans 10% des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC) (39), dans 100% des leucémie à tricholeucocytes (40) et dans 50 à 60% des patients présentant des histiocytoses Langerhansiennes (41).

La mutation la plus fréquente du gène de BRAF (90%) est la mutation V600E, il s'agit d'une mutation faux-sens (substitution d'une thymine en position 1799 par une adénine : 1799T>A) responsable de la substitution d'une valine (V) en position 600 en acide glutamique (E) au niveau protéique. Depuis sa découverte, près de 300 autres mutations ont été mises en évidence dans différents cancers, qu'il s'agisse de substitutions au niveau du codon 600 (V600R, V600K, V600D), de substitutions touchant d'autres codons ou de mutations plus complexes (42,43).

La majorité des mutations faux-sens va toucher soit le segment d'activation du domaine kinase (proche du codon 600) soit une boucle riche en glycine dite P-loop du domaine kinase, tous deux au niveau de la région conservée CR3. Comme nous l'avons vu plus haut, la conformation

inactive de BRAF est stabilisée par une interaction entre les domaines CR1/CR2 et CR3, et en particulier, par une interaction entre le segment d'activation et la boucle riche en glycine du domaine kinase impliquant la valine en position 600. En condition normale, l'activation de BRAF passe par une phosphorylation d'une thréonine en 599 et d'une sérine en 602 qui permet de modifier les interactions entre le segment d'activation et la boucle riche en glycine. En conséquence, les mutations faux-sens menant à une substitution d'un acide aminé au niveau du segment d'activation ou de la P-loop vont avoir pour effet de déstabiliser la conformation inactive de la protéine en modifiant l'interaction entre la boucle P-loop et le segment d'activation qui normalement maintient la kinase sous une forme inactive (42,44,45). La protéine mutante BRAF est alors capable de s'activer en monomère et de phosphoryler MEK indépendamment de l'activation de Ras, stimulant la prolifération et la survie cellulaires (46).

c) Les protéines MEK 1 et 2

Il existe sept protéines MEK différentes qui régulent l'activité des quatre voies MAPK par une double activité tyrosine et serine/thréonine kinase. Les protéines MEK1 et 2 ont été identifiées comme substrat de RAF en 1992 (47,48).

Elles sont activées principalement par la protéine RAF par double phosphorylation sur une sérine en position 218 et en position 222 pour MEK1 et en position 222 et 226 pour MEK2 (49). Cette double phosphorylation est nécessaire pour la transition de l'état inactif à l'état actif. Cependant après activation, la déphosphorylation d'un seul résidu n'est pas suffisante pour rendre les protéines MEK inactives. Une fois activées, elles phosphorylent à leur tour ERK1 et ERK2, leurs seuls substrats connus à ce jour.

La convergence de la voie Ras/RAF/MEK/ERK vers MEK et son seul substrat ERK permet le blocage en un point de toute la cascade de signalisation en ciblant un seul composant.

d) ERK 1 et 2

ERK 1 et 2 sont des serine/thréonine kinases, activées par double phosphorylation, respectivement sur les résidus thréonine 202 et tyrosine 204 pour l'une, thréonine 183 et tyrosine 185 pour l'autre. Chez l'homme, les kinases ERK 1 et 2 présentent une homologie de séquence de 87% (50).

Une fois activées, ERK 1 et 2 phosphorylent et régulent les activités d'une liste toujours croissante de substrats (plus de 200 protéines connues à ce jour) (51). La majorité de ces substrats sont des facteurs de transcription nucléaires.

e) Régulation de la voie

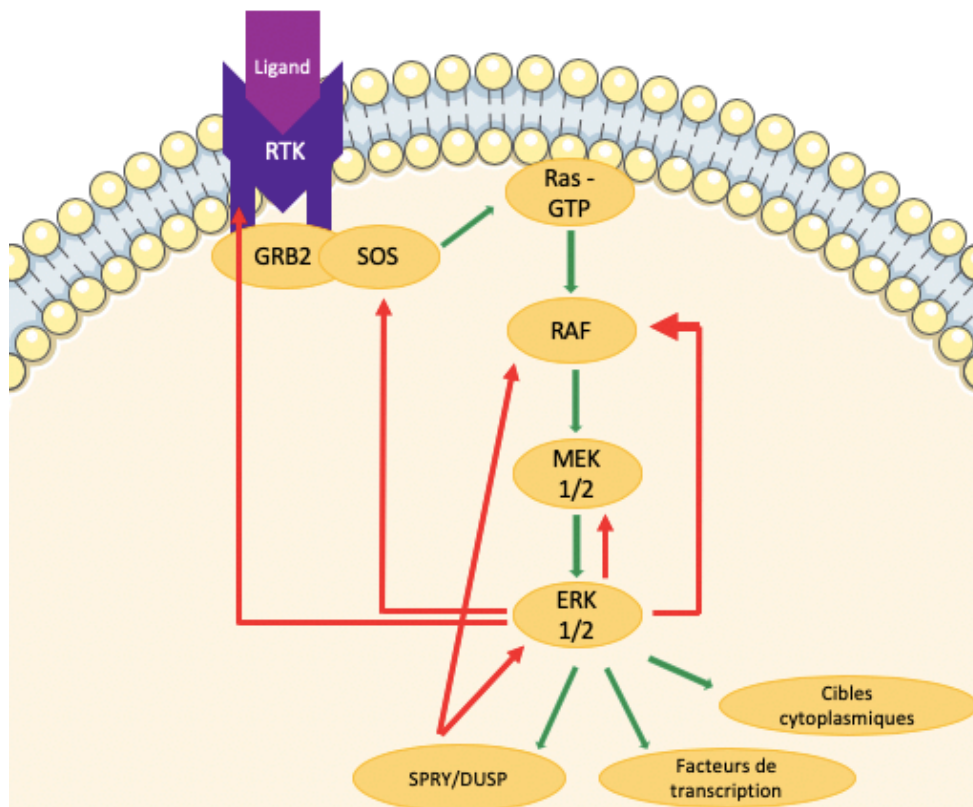


Figure 4 : Rétrocontrôle de la voie Ras/RAF/MEK/ERK

La voie Ras/RAF/MEK/ERK est finement régulée, notamment par un rétrocontrôle négatif exercé par ERK (**Figure 4**).

En effet, ERK est capable de phosphoryler SOS ce qui inhibe son interaction avec GRB2 empêchant l'activation de Ras. De même, ERK est capable de phosphoryler directement des domaines inhibiteurs de RAF (52) et le domaine intracellulaire des récepteurs tyrosine kinase, induisant leur inactivation. Par ailleurs, ERK stimule la synthèse d'inhibiteurs comme les protéines Sprouty (SPRY) ou les phosphatases de la famille DUSP (Dual Specific Phosphatase) qui vont pouvoir inhiber directement RAF et ERK.

De plus, la voie Ras/RAF/MEK/ERK interagit avec de nombreuses autres voies de signalisation qui vont être à l'origine de régulations croisées. Ces régulations sont souvent à l'origine de la limitation des effets anti-tumoraux observés avec des inhibiteurs spécifiques d'une voie. En effet, le blocage d'une voie induit des activations compensatoires d'autres cascades de signalisation.

C. Inhibiteurs de BRAF et de MEK dans le mélanome

Depuis la découverte du rôle majeur de l'activation de la voie Ras/RAF/MEK/ERK et en particulier du rôle majeur de la protéine BRAF mutée dans l'oncogenèse des mélanomes,

plusieurs molécules ont été développées, capables d'inhiber l'hyperactivation de la voie soit par action directe sur la protéine BRAF, soit par l'inhibition de MEK.

1. Les inhibiteurs de BRAF

Rapidement après la découverte de la forte prévalence de la mutation BRAF^{V600E} dans les mélanomes (36), une première génération d'inhibiteurs de tyrosine kinase a vu le jour. Ces inhibiteurs, très peu spécifiques, ont présenté une efficacité limitée en clinique ce qui a conduit au développement d'une nouvelle génération d'inhibiteurs.

Les inhibiteurs de deuxième génération ont été conçus pour cibler de façon spécifique les isoformes mutées de la protéine BRAF, et en particulier le mutant V600. Ils permettent d'inhiber la protéine BRAF active mutée en se liant directement à la poche de liaison de l'ATP au niveau du domaine kinase (42,45,53). Ils ont peu d'effet inhibiteur sur les protéines BRAF sauvages ou sur les isoformes CRAF ou ARAF.

Le premier inhibiteur de BRAF à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne en février 2012 est le vemurafenib (ZELBORAF[®]), dans un premier temps en monothérapie pour le traitement des mélanomes de stade III non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation V600. Rapidement, le dabrafenib (TAFINLAR[®]) a également obtenu l'AMM européenne en août 2013 en monothérapie pour le traitement des mélanomes de stade III non résecables ou métastatiques porteurs d'une mutation V600. Un 3^{ème} inhibiteur de BRAF a obtenu l'AMM en septembre 2018, l'encorafenib (BRAFTOVI[®]) en association avec le binimetinib (MEKINIST[®]) dans la même indication.

Bien que l'encorafenib ait une efficacité similaire au dabrafenib et au vemurafenib contre la protéine mutante BRAF^{V600E}, il présente une capacité d'inhibition de la protéine BRAF sauvage et de la protéine CRAF. Ces effets pourraient potentiellement atténuer certains mécanismes de résistance et réduire l'activation paradoxale de la voie MAPK par rapport à ses prédécesseurs (54).

Dans les premiers essais cliniques, ces traitements ont tous montré une très grande efficacité en termes de survie globale et sans progression comparés au traitement de référence qu'était la dacarbazine.

Concernant le vemurafenib, dans l'essai prospectif randomisé de phase III BRIM-3 (55), on observait une réduction de 63 % du risque de décès chez les patients traités par vemurafenib (hazard ratio (HR) à 0,37, $p < 0,001$), la médiane de survie sans progression était de 5,3 mois dans le groupe vemurafenib contre 1,6 mois dans le groupe dacarbazine ($p < 0,001$), avec un taux de réponse pour le vemurafenib à 48 % contre 5 % pour la dacarbazine. Concernant le dabrafenib, dans l'essai prospectif randomisé BREAK-3 (56), la médiane de survie sans progression était de 5,1 mois pour le dabrafenib contre 2,7 mois pour la dacarbazine (HR à 0,3, $p < 0,0001$) avec un taux de réponse globale à 53% dans le groupe dabrafenib contre 19% dans le groupe dacarbazine. Il existait une réduction de 67% du risque de progression ou de décès pour les patients recevant du dabrafenib par rapport aux patients traités par dacarbazine.

Malgré les bénéfices en termes de survie globale et de survie sans progression en comparaison à la chimiothérapie standard, des phénomènes de résistance sont rapidement apparus, dès 6 mois de traitement chez près de la moitié des patients (56).

Un autre défi posé par l'utilisation des inhibiteurs de BRAF en monothérapie est l'émergence de lésions cutanées prolifératives bénignes (kératoacanthome) et malignes (carcinome spinocellulaire). Ces phénomènes sont attribuables à l'activation paradoxale de la voie MAPK induite par les inhibiteurs de BRAF dans les cellules BRAF sauvage.

Ces éléments ont conduit au développement d'inhibiteurs de MEK (MEKi) afin de limiter les phénomènes de résistance, d'augmenter l'efficacité, et de réduire la toxicité des inhibiteurs de BRAF en monothérapie. En effet, l'ajout d'un inhibiteur de MEK 1 et 2 permet de limiter les voies de réactivation des MAPK développées par la tumeur, ce qui retarde les phénomènes de résistance et permet également de limiter la toxicité en bloquant l'activation paradoxale de la voie des MAPK dans les cellules sauvages.

2. Les inhibiteurs de MEK

Le premier inhibiteur de MEK 1 et 2 à avoir été développé est le tramétinib (MEKINIST®). Il a reçu l'AMM européenne en juin 2014 en monothérapie puis en août 2015 en association avec le dabrafénib dans les mélanomes de stade III inopérables ou métastatiques porteurs d'une mutation BRAF^{V600}. Le cobimétinib (COTELLIC®) est le 2^{ème} inhibiteur de MEK 1 et 2 à avoir obtenu l'AMM européenne en novembre 2015, en association avec le vemurafénib. Enfin, le binimétinib (MEKTOVI®) a obtenu l'AMM européenne en 2018 en association avec l'encorafénib.

Ces trois molécules agissent comme inhibiteurs sélectifs réversibles hautement spécifiques de MEK1 et MEK 2 (57).

Le seul inhibiteur de MEK 1 et 2 à avoir été testé en monothérapie est le tramétinib dans l'essai de phase III METRIC (58) où 322 patients atteints d'un mélanome métastatique porteurs d'une mutation V600E ou V600K ont été randomisés pour recevoir soit du tramétinib soit une chimiothérapie (dacarbazine ou paclitaxel). Le tramétinib était associé à une survie médiane sans progression plus longue (4,8 contre 1,5 mois, $p < 0,001$), un taux de réponse plus élevé (22 *versus* 8%) et une augmentation de la survie globale à 6 mois (81 *versus* 67%, HR à 0,54, $p = 0,01$).

3. Association des inhibiteurs de BRAF et de MEK

Vemurafénib/cobimétinib

L'association du vemurafénib/cobimétinib a été testée dans un essai prospectif de phase 3 (coBRIM) incluant 495 patients porteurs d'un mélanome de stade III non résecable ou métastatique avec une mutation BRAF^{V600}, randomisés pour recevoir soit l'association vemurafénib et cobimétinib (n=247) soit du vemurafénib associé à un placebo (n=248). La bithérapie ciblée s'est montrée supérieure au vemurafénib avec une médiane de survie sans

progression de 12,3 mois contre 7,2 mois pour le vemurafenib (HR à 0,58, $p < 0,0001$) et une survie médiane globale lors de l'analyse finale de 22,3 mois pour la bithérapie contre 17,4 mois pour le vemurafenib (HR 0,70, $p = 0,005$) (59,60).

Dabrafenib/trametinib

L'association du dabrafenib et du trametinib a obtenu l'AMM européenne pour le traitement des mélanomes inopérables ou métastatiques mutés BRAF^{V600} en août 2015 à la suite de la parution de deux essais cliniques randomisés, COMBI-d (61) et COMBI-v (62), incluant respectivement 794 et 423 patients, et comparant le dabrafenib associé au trametinib à la monothérapie par, soit vemurafenib plus placebo (COMBI-v), soit dabrafenib plus placebo (COMBI-d), chez des patients porteurs d'un mélanome de stade III non résecable ou métastatique avec mutation BRAF^{V600E/K}. Dans les deux études, le dabrafenib associé au trametinib était supérieur à la monothérapie en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale.

Dans l'étude COMBI-v, le risque de décès était diminué de 32% dans le groupe dabrafenib plus trametinib comparé au groupe vemurafenib plus placebo (HR à 0,68 95%, $p = 0,005$), avec une survie globale médiane de 26,1 mois dans le groupe dabrafenib plus trametinib *versus* 17,8 mois dans le groupe vemurafenib plus placebo et une médiane de survie sans progression à 12,1 mois contre 7,3 mois dans le groupe vemurafenib plus placebo (HR 0,61, $p < 0,001$).

Dans l'étude COMBI-d, la survie globale médiane était de 25,1 mois pour l'association dabrafenib plus trametinib contre 18,7 mois pour le dabrafenib plus placebo (HR à 0,71, $p = 0,0107$), la survie médiane sans progression était de 11 mois dans le groupe dabrafenib plus trametinib contre 8,8 mois dans le groupe dabrafenib plus placebo (HR à 0,67, $p = 0,0004$).

Quelques années plus tard, en août 2018, l'association dabrafenib plus trametinib a obtenu l'AMM européenne en traitement adjuvant des mélanomes de stade III (N+M0) après résection chirurgicale complète suite à la parution de l'essai randomisé COMBI-AD. Comme nous l'avons vu plus haut, pour les stades précoces de mélanome, la résection chirurgicale est le traitement de référence et permet d'obtenir un très bon pronostic à long terme. Cependant, chez les patients atteints d'une maladie de stade III présentant une atteinte ganglionnaire sans métastase à distance, le risque de rechute est beaucoup plus élevé. Le but du traitement adjuvant est d'augmenter la survie sans rechute et la survie globale en ciblant et en éliminant toute maladie résiduelle après une résection chirurgicale.

Dans l'essai COMBI-AD, les patients atteints d'un mélanome de stade III BRAF^{V600E/K} muté ont été randomisés pour recevoir, après résection complète, soit un traitement par dabrafenib plus trametinib soit deux placebos appariés. Avec un minimum de 40 mois de suivi, le dabrafenib associé au trametinib a réduit significativement le risque de rechute de 51% par rapport au placebo. Les taux de survie sans récurrence à 3 ans étaient de 58% dans le bras dabrafenib plus trametinib et 39% dans le bras placebo (HR à 0,47, $p < 0,001$). La survie médiane globale à 3 ans était de 86% *versus* 77% dans le groupe placebo (HR à 0,57, $p = 0,0006$) (63).

Encorafenib/Binimetinib

L'association encorafenib/binimetinib est la dernière à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché en septembre 2018.

L'essai COLUMBUS était une étude de phase III, randomisée, comparant l'encorafenib associé au binimetinib à l'encorafenib en monothérapie ou au vemurafenib en monothérapie. Dans la partie 1 (n = 577), l'association encorafenib/binimetinib a significativement réduit le risque de décès de 39% par rapport au vemurafenib seul avec une survie globale médiane de 33,6 mois dans le groupe encorafenib/binimetinib contre 16,9 mois dans le groupe vemurafenib (HR à 0,61, p<0,0001). La survie sans progression a été prolongée dans le bras encorafenib/binimetinib, avec une médiane de 14,9 mois par rapport à celle de la monothérapie par vemurafenib à 7,3 mois (HR à 0,54, p<0,0001) (64–66).

Association BRAFi + MEKi	Type de néoplasie	Indication (année AMM)
Dabrafenib + trametinib	Mélanome malin	Non résecable ou métastatique muté BRAF V600 (2015) Adjuvant après résection complète (stade III) muté BRAF V600 (2018)
Dabrafenib + trametinib	CBNPC	Stade avancé muté BRAF V600 (2017)
Vemurafenib + cobimetinib	Mélanome malin	Non résecable ou métastatique muté BRAF V600 (2015)
Encorafenib + binimetinib	Mélanome malin	Non résecable ou métastatique muté BRAF V600 (2018)

Tableau 1 : Indications des inhibiteurs de BRAF et de MEK en France, d'après (67–72).

4. Phénomènes de résistance

Les thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK ont montré une efficacité très importante pour la prise en charge des mélanomes avancés mutés BRAF et ont permis une amélioration significative du pronostic, mais leur principale limitation reste l'apparition de phénomènes de résistance, et ce malgré l'adjonction d'un inhibiteur de MEK. Les résistances apparaissent chez la majorité des patients au cours de la première année de traitement.

En effet, les cellules tumorales exposées aux BRAFi et MEKi acquièrent rapidement une résistance au traitement, en sélectionnant des clones résistants préexistants ou, secondairement, par l'acquisition de nouvelles mutations sous traitement.

Différents mécanismes sont à l'origine de l'apparition de ces résistances, comme l'apparition de mutations réactivatrices de la voie des MAPK en amont ou en aval de BRAF ou l'activation de voies de signalisation parallèles comme la voie PI3K/AKT.

- **Phénomènes de résistance intrinsèque**

La résistance intrinsèque fait référence aux patients qui ne répondent à aucun traitement par BRAFi malgré la présence d'une mutation V600, ce qui représente environ 15% des patients. Ceci est dû à l'existence au sein de la tumeur de mutations responsables d'une résistance à la thérapie ciblée.

Par exemple, il a été montré que l'amplification de la cycline D1 (retrouvée dans plus de 10 % des tumeurs BRAF V600E) (73), la perte de fonction du gène suppresseur de tumeur PTEN (74), contribuent à ces phénomènes de résistance intrinsèque aux inhibiteurs de BRAF.

- **Les résistances acquises**

Plusieurs mécanismes ont été identifiés au niveau de la voie de signalisation Ras/RAF/MEK/ERK :

- l'hyperactivation des récepteurs tyrosine kinase (75)
- des mutations secondaires de MEK1 et MEK2 (76)
- des mutations activatrices de Ras, qui sont présentes dans environ 15 à 20% des mélanomes. Le mutant activé Ras peut activer la voie MAPK via l'induction de la dimérisation de CRAF et BRAF (46).

D. Effets secondaires associés à la thérapie ciblée

Les effets secondaires (ES) sont fréquents avec les inhibiteurs de BRAF et de MEK et peuvent mener à des modifications de doses, des interruptions voire l'arrêt du traitement selon leur sévérité. Ces modifications peuvent être responsables du développement plus rapide de résistances et donc d'en limiter l'efficacité.

Au fil des essais cliniques, certains effets secondaires classe-dépendants ont été identifiés, alors que d'autres semblent être communs aux deux classes d'inhibiteurs. De plus, il est apparu que lors de l'utilisation des associations d'inhibiteurs de BRAF et de MEK, certains effets secondaires semblaient être moins fréquents par rapport à la monothérapie, tandis que d'autres étaient exacerbés.

Dans les différents essais randomisés, on estime la fréquence des effets secondaires tous grades confondus (les effets secondaires sont gradés selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events du National Cancer Institute, disponible en annexe 1) à 52% avec le dabrafénib en monothérapie, 97% avec la combinaison dabrafénib et tramétinib, à 99% avec le vemurafénib en monothérapie, 98% avec la combinaison vemurafénib et cobimétinib et 97,8% avec la combinaison encorafénib et binimétinib (55,56,60–62,65).

La plupart des ES signalés avec les inhibiteurs de BRAF ou de MEK en monothérapie ou avec la thérapie combinée sont de grade 1 ou 2. Ils surviennent majoritairement à l'initiation du traitement (dans les premières semaines), et leur incidence diminue au fil du temps.

Effets secondaires associées aux inhibiteurs de BRAF ou de MEK en monothérapie (Tableau 2)

Dans les études portant sur les inhibiteurs de BRAF ou de MEK en monothérapie, des ES conduisant à une réduction de dose ou à une interruption du traitement ont été signalés chez environ un tiers des patients (27%-38%) tandis que 3 à 9% des patients ont dû arrêter définitivement le traitement en raison d'ES (55,56).

Les ES les plus fréquents (incidence > 15%) associés aux inhibiteurs de BRAF en monothérapie comprennent les toxicités cutanées, la fièvre, l'asthénie, les céphalées, les arthralgies et les troubles gastro-intestinaux.

Les toxicités cutanées les plus courantes associées aux inhibiteurs de BRAF sont les suivantes : rash, alopecie, hyperkératose, syndrome main-pied, carcinome épidermoïde cutané et kératoacanthome (77).

A noter que l'hyperthermie est beaucoup plus fréquente avec le dabrafenib, tandis que la photosensibilité est spécifique au vemurafenib, secondaire à une propriété chimique du médicament et donc non liée à son activité anti-BRAF. D'autres effets secondaires sont plus souvent associés au vemurafenib comme l'allongement de l'intervalle QT ou une cytolysé hépatique.

Concernant les inhibiteurs de MEK, les effets secondaires les plus fréquemment observés sont cutanés, digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), ophtalmologiques (troubles visuels, chorioretinite séreuse pouvant aller jusqu'au décollement de rétine), cardiaques avec des cas d'altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) et hypertension artérielle, et une élévation des CPK.

Les ES ophtalmologiques, et en particulier rétiens, sont considérés comme un effet de classe des inhibiteurs de MEK.

Effets secondaires associées aux combinaisons d'inhibiteurs de BRAF et de MEK (Tableau 2)

Des effets secondaires de grade 3 ont été rapportés chez 75,3% des patients pour l'association vemurafenib plus cobimetinib, chez 50% des patients pour l'association dabrafenib et trametinib et 57,8% des patients sous encorafenib plus binimetinib. L'incidence des réductions de dose ou des interruptions de traitement secondaires à la survenue d'un ES était de 22 à 63,5% dans les principaux essais cliniques et le pourcentage de patients ayant dû stopper le traitement du fait d'ES allait de 11,5 à 15,7 % (78-80).

Les effets secondaires les plus fréquents avec les combinaisons de BRAFi et de MEKi sont les effets secondaires cutanés (rash, photosensibilité surtout pour le vemurafenib associé au cobimetinib), gastro-intestinaux, l'hyperthermie, l'asthénie, les arthralgies, l'augmentation des CPK et la cytolysé hépatique (surtout pour les associations vemurafenib plus cobimetinib et encorafenib plus binimetinib).

Concernant la fièvre, son incidence et sa sévérité sont augmentées avec la combinaison dabrafenib plus trametinib par rapport au dabrafenib seul. Le délai médian d'apparition du

premier épisode est de 4 semaines. Dans 97 % des cas, les symptômes se sont résolus après une réduction de dose ou une interruption du traitement. L'étiologie de l'hyperthermie liée au dabrafenib n'est pas élucidée à ce jour.

Par contre, la survenue de tumeurs cutanées (carcinome épidermoïde et kératoacanthome) est beaucoup plus rare qu'avec la monothérapie par BRAFi, ce phénomène est expliqué par l'inhibition de l'activation paradoxale de la voie des MAPK dans les cellules BRAF sauvage grâce à l'administration de MEKi.

	Vemurafenib	Dabrafenib	Vemurafenib + cobimetinib	Dabrafenib + trametinib	Encorafenib + binimetinib
Effets secondaires cutanés					
Rash	43 – 68 %	20 %	73 %	24 %	14 %
Photosensibilité	22 – 38 %	<5 %	48 %	<5 %	<5 %
Hyperkératose	27 %	33 %	10 %	5 %	14 %
Kératoacanthome et carcinome épidermoïde	20 %	18 %	6 %	<5 %	<5 %
Alopécie	30 %	11 %	17 %	6 %	14 %
Syndrome main-pieds	9 %	20 %	9 %	<5 %	16 %
Effets secondaires généraux					
Fièvre	24 %	28 – 33%	29 %	50 – 55 %	18 %
Asthénie	33 – 46%	26 – 42%	37 %	49 %	47 %
Arthralgies	42 %	23%	38 %	27 %	25 %
Effets secondaires digestifs					
Nausées/vomissements	26 %	10 – 15%	25 – 42%	30 – 39%	30 – 41%
Diarrhées	33 %	9 %	61 %	34 %	36 %
Douleurs abdominales	15 %	10 %	16 %	20 %	29 %
Effets secondaire oculaires					
Troubles visuels	< 1%	< 5 %	11 %	5%	20 %
Choriorétinite séreuse	< 1%	< 1%	15 – 27 %	< 1%	20 %
Décollement de rétine	-	-	9%	-	8 %
Effets secondaires cardiaques					
Altération FEVG	5 %	3 %	12 %	8 %	8 %
Hypertension	-	14 %	16 %	30 %	11 %
Anomalies biologiques					
Cytolyse hépatique	18 %	< 5 %	26 %	13 %	19 %
Augmentation des CPK	< 5 %	-	30 %	3 %	23 %
Augmentation de la créatinine sérique	20 %	< 5 %	15 %	< 5 %	< 5 %

Tableau 2 : Effets secondaires les plus fréquents associés aux thérapies ciblées, d'après (55,56,62–64,78–81)

II. Néphrotoxicité des inhibiteurs de BRAF et de MEK utilisés dans le mélanome

A. Problématique de la néphrotoxicité des traitements anti-cancéreux

La néphrotoxicité des agents anti-cancéreux reste une complication fréquente qui peut en limiter l'utilisation. Il est important de reconnaître rapidement la toxicité rénale potentielle d'un traitement car les lésions induites peuvent entraîner des dommages irréversibles pouvant mener au développement d'une maladie rénale chronique. Elles peuvent également être responsables d'une diminution de l'élimination de la molécule entraînant alors des risques de surdosage et de toxicité systémique de celle-ci.

Chez les patients pris en charge pour une maladie cancéreuse, les complications rénales sont fréquentes avec un taux d'incidence de l'insuffisance rénale aiguë toutes causes confondues nécessitant une hospitalisation d'environ 10% (82–84). Concernant le mélanome, dans une étude de cohorte canadienne, l'incidence cumulative à 5 ans de l'insuffisance rénale aiguë toutes causes confondues chez les patients pris en charge pour un mélanome est de 5% (84).

Il existe un nombre important de facteurs à prendre en compte qui vont pouvoir potentialiser et aggraver la néphrotoxicité d'un traitement. Parmi ces facteurs, on retrouve des facteurs propres au patient : l'âge supérieur à 60 ans, l'insuffisance rénale chronique sous-jacente, les antécédents de diabète, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, l'hypovolémie concomitante ; mais également des facteurs liés à la prise en charge de la maladie comme la réalisation rapprochée d'exams avec injection de produits de contraste iodés, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques (antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens) (84–86).

Les atteintes rénales peuvent être secondaires à une agression de chaque composant du néphron : les glomérules, le secteur tubulo-interstitiel ou le secteur vasculaire, avec des manifestations cliniques allant d'une élévation asymptomatique de la créatinine sérique à une insuffisance rénale aiguë nécessitant l'épuration extrarénale.

B. Revue de la littérature des atteintes rénales sous inhibiteurs de BRAF et de MEK

Comme nous venons de le voir, les thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK sont associées à de nombreux effets secondaires, responsables parfois de l'arrêt du traitement. Cependant, au cours des différents essais cliniques, peu d'effets secondaires rénaux ont été décrits. On peut lire dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du TAFINLAR® (69) et du MEKINIST® (68) que des cas d'insuffisance rénale ont été identifiés chez moins de 1% des patients traités par le dabrafénib seul ou par l'association dabrafénib/tramétinib. Concernant la description de ces atteintes rénales, dans la majorité des cas, celles-ci étaient associées à des épisodes d'hyperthermie avec déshydratation et ont été rapidement résolutive après prise en charge symptomatique et réhydratation. Les atteintes rénales liées au vemurafénib ont été plus fréquentes, allant de simple élévation de la créatinine sérique à de véritables atteintes

parenchymateuses avec néphrite tubulo-interstitielle aiguë ou lésions de nécrose tubulaire aiguë. On retrouve dans la RCP du ZELBORAF® (70), des cas d'augmentation modérée (< 1,5 fois la normale) de la créatinine sérique chez 25% des patients, et environ 10% d'atteintes rénales aiguës. Concernant le BRAFTOVI® (71) associé au MEKTOVI® (72), environ 6% des patients ont présenté une élévation de la créatinine plasmatique (<1,5 fois la normale), avec chez 3% des patients une insuffisance rénale aiguë.

Après l'obtention des différentes AMM, les profils de sécurité de ces traitements ont évolué du fait de leur utilisation à plus grande échelle. A partir de ce moment-là, des cas de toxicité rénale avec les différents inhibiteurs ont été rapportés.

Comme nous allons le voir, les toxicités les plus fréquentes touchent le secteur tubulo-interstitiel et surviennent entre 1 semaine et quelques mois après le début du traitement. Le mécanisme lésionnel reste inconnu, mais les atteintes précoces pourraient être secondaires à des phénomènes immuno-allergiques alors que les lésions plus tardives seraient liées à l'inhibition des voies issues de BRAF et de MEK qui augmenterait la susceptibilité des cellules tubulaires aux agressions et à l'ischémie.

Des cas beaucoup plus rares d'atteinte glomérulaire ont été décrits. Concernant les mécanismes de ces atteintes, une étude a montré que la protéine BRAF interagit avec la phospholipase C epsilon 1 (PLCε1) qui participe à la constitution du diaphragme de fente et dont les mutations sont responsables de syndromes néphrotiques génétiques (87,88). En s'intéressant à l'expression de la PLCε1 et de la néphrine sur la biopsie d'un patient présentant un syndrome néphrotique sous dabrafenib et trametinib, il a été mis en évidence que l'expression de la PLCε1 et de la néphrine était diminuée en cas d'exposition au dabrafenib/trametinib et au dabrafenib seul, induisant une anomalie de formation du diaphragme de fente. Ces résultats ont été confirmés sur culture podocytaire exposée à la bithérapie ciblée. Après arrêt de l'exposition au traitement, l'expression de la protéine PLCε1 et de la néphrine revenait à la normale (89).

Vemurafenib en monothérapie et combinaison vemurafenib/cobimetinib

En 2013, *Uthurriague et al.* ont été les premiers à publier une série de cas d'insuffisance rénale aiguë associée au vemurafenib (90). Dans cette lettre à l'éditeur, ils rapportaient 16 cas de patients traités par vemurafenib pour un mélanome avancé, 15 d'entre eux ont présenté une baisse significative du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) à 1 mois du début du traitement avec une réduction moyenne de 29 mL/min. Cinq patients présentaient également une protéinurie modérée (protéinurie médiane à 0,56g/L). Malgré cette baisse significative du DFGe, aucun patient n'a bénéficié d'une prise en charge particulière ni de la réalisation d'une ponction biopsie rénale. Cette altération de la fonction rénale a persisté dans le temps (suivi maximum de 8 mois).

En 2013, *Regnier-Rosencher et al.* (91) ont publié une série de quatre cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) associés à une éruption cutanée généralisée sévère survenant 5 à 14 jours après l'introduction du vemurafenib. Ces symptômes étaient associés à une hyperéosinophilie transitoire chez deux patients. Il s'agissait d'une insuffisance rénale aiguë de stade 1 de la

classification KDIGO (92) avec une protéinurie modérée (protéinurie moyenne à 0,51 g/24h), une hématurie microscopique dans 3 cas sur 4 et une leucocyturie aseptique dans 50% des cas. Le vemurafenib a été arrêté temporairement chez trois patients. Le dernier patient a eu une réduction de dose, permettant une amélioration progressive des lésions cutanées et de la fonction rénale. A la reprise du vemurafenib, une nouvelle dégradation de la fonction rénale a été observée sans récurrence de l'éruption cutanée. Dans cette série, malgré l'absence d'analyse histologique, les différents cas sont fortement évocateurs de néphrite immuno-allergique (association d'une IRA avec une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et une leucocyturie, un rash cutané et une hyperéosinophilie).

En 2014, *Launay-Vacher et al.* ont publié une série de 8 cas d'insuffisance rénale sous vemurafenib en France (93). Les huit patients présentaient une diminution du DFG allant de 20 à 74 %, l'analyse du sédiment urinaire n'a pas été réalisée pour l'ensemble des patients, il existait une protéinurie modérée chez 50% des patients chez qui elle avait été recherchée. Un patient a eu une biopsie rénale qui a montré des lésions de nécrose tubulaire aiguë (NTA). Un patient présentait une IRA sévère nécessitant le recours à l'épuration extrarénale, qui n'a pas été débutée en raison de la progression de la maladie. L'insuffisance rénale est survenue entre 1 semaine et 2 mois après l'initiation du traitement. Vingt-cinq pour cent des patients ont récupéré leur fonction rénale de base malgré la poursuite du vemurafenib, tandis que 25 % n'ont pas récupéré malgré l'arrêt du traitement. Trois patients ont eu une réaction de photosensibilité grave associée.

En 2014, *Denis et al.* ont été les premiers à rapporter un cas d'atteinte tubulaire proximale avec syndrome de Fanconi sous vemurafenib (94). Il s'agissait d'un homme de 70 ans, qui a présenté une hypokaliémie persistante malgré supplémentation avec kaliurèse inadaptée à 12 jours de l'initiation du traitement par vemurafenib. L'exploration rénale a permis de mettre en évidence un syndrome de Fanconi incomplet avec hypokaliémie, hypophosphatémie et hypouricémie. Le traitement par vemurafenib a été suspendu 10 jours. A sa reprise, on a observé une récurrence du syndrome de Fanconi, motivant l'arrêt complet du vemurafenib et un relai par dabrafenib. La fonction rénale est restée normale, il n'y pas eu de biopsie rénale réalisée.

En 2015, *Jhaveri et al.* ont publié pour la première fois une importante série de cas d'insuffisance rénale aiguë sous vemurafenib, recueillie à partir du système de déclaration des effets secondaires liés aux médicaments de la Food and Drug Administration (FDA Adverse Event Reporting System - FAERS) aux États-Unis (95).

De 2011 à 2014, 132 cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés sous vemurafenib. 85 patients étaient des hommes et 47 des femmes. 14 cas de troubles électrolytiques ont été signalés (hypokaliémie et hyponatrémie).

En 2016, *Teuma et al.* ont publié une autre série de cas d'insuffisance rénale aiguë sous vemurafenib. Sur 74 patients ayant débuté un traitement par vemurafenib entre juin 2011 et août 2014, 44 patients (59,5 %) ont présenté une insuffisance rénale, survenant dans les 3 premiers mois du traitement chez 29 d'entre eux (66 %). La majorité des cas d'IRA était de sévérité modérée (stade 1 (91 %), stade 2 (9 %)). Deux biopsies rénales ont été réalisées chez des patients présentant une IRA de stade 1 à 3 mois et 7 mois du début du traitement, et ont révélé, pour la biopsie réalisée à 3 mois, des lésions de néphrite tubulo-interstitielle aiguë

(NTIA) et des lésions plus chroniques, focales, non inflammatoires de fibrose interstitielle pour la biopsie réalisée plus tardivement. L'insuffisance rénale était réversible chez 80 % des patients dans les 3 mois suivant l'arrêt du vemurafenib.

Une dernière étude réalisée par *Hurabielle et al.* en 2016 s'est intéressée à la physiopathologie des atteintes rénales sous vemurafenib. Cette étude a finalement révélé que le vemurafenib était responsable d'une inhibition de la sécrétion de créatinine au niveau du tube contourné proximal entraînant une élévation de la créatinine sérique sans diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Toutefois ces élévations de la créatinine ne dépassaient pas 20% de la créatinine de base, et, dans cette même cohorte, le vemurafenib était également responsable de véritables insuffisances rénales aiguës associées à une protéinurie modérée (7 patients, protéinurie médiane à 488.9mg/g) évocatrices d'atteintes tubulo-interstitielles.

Au total, d'après les données de la littérature, le vemurafenib présente un profil de néphrotoxicité principalement tubulaire, compliqué parfois de troubles hydroélectrolytiques pouvant aller jusqu'au syndrome de Fanconi (94), mais aussi interstitielle (96,97).

Dans les différentes séries de cas, il semble y avoir une nette prédominance masculine (90,91,93,95,98). Les atteintes rénales surviennent majoritairement dans les 2 premiers mois de traitement et sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement.

Dabrafenib en monothérapie et combinaison dabrafenib/trametinib

Les atteintes rénales sous dabrafenib et trametinib semblent moins fréquentes que sous vemurafenib.

Dans la publication de 2015 de *Jhaveri et al.* s'intéressant aux notifications d'effets secondaires rénaux sous inhibiteurs de BRAF et de MEK de la Food and Drug Administration (FDA Adverse Event Reporting System), il est fait état de 13 cas d'insuffisance rénale aiguë et de 8 cas de troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie et hyponatrémie), survenant préférentiellement chez des sujets de sexe masculin (95).

La même année, *Jansen et al.* ont rapporté le premier cas de néphrite interstitielle aiguë granulomateuse prouvée par biopsie rénale sous dabrafenib associé au trametinib (99). Il s'agissait d'un patient de 61 ans ayant présenté une insuffisance rénale aiguë KDIGO 2 (créatinine à 236 $\mu\text{mol/L}$ au maximum) associée à un rash cutané diffus à 18 mois de l'initiation du traitement. L'insuffisance rénale ne s'accompagnait ni de protéinurie, ni d'anomalies du sédiment urinaire. Une biopsie rénale a été réalisée et retrouvait des lésions de néphrite interstitielle inflammatoire avec granulomes. Des lésions granulomateuses étaient également observées sur la peau. Une enquête exhaustive a permis d'écartier les autres causes de granulomatose. L'évolution a rapidement été favorable après l'introduction d'une corticothérapie systémique et l'arrêt de la thérapie ciblée.

Le premier cas d'atteinte glomérulaire sous inhibiteurs de BRAF et de MEK a été publié par *Perico et al.* en 2017 (89). Il s'agissait d'une patiente traitée depuis 8 mois par dabrafenib associé au trametinib qui a présenté un tableau d'œdèmes des membres inférieurs d'apparition brutale faisant découvrir une protéinurie à 1,64 g/g de créatininurie et une hématurie

microscopique sans insuffisance rénale. La biopsie rénale mettait en évidence une expansion mésangiale modérée et des podocytes hypertrophiques en microscopie optique. L'étude en immunofluorescence était négative. La microscopie électronique a mis en évidence des lésions de podocytopathie avec effacement des pédicelles.

L'arrêt de la thérapie ciblée a permis l'amélioration rapide de la symptomatologie et la régression de la protéinurie. Un contrôle de la biopsie rénale 3 mois après l'arrêt du traitement, mettait en évidence en microscopie électronique une régression des lésions podocytaires avec réapparition des pédicelles.

En 2018, *Ikesue et al.* ont rapporté un cas d'insuffisance rénale de stade 1 à deux semaines de l'initiation de la bithérapie ciblée par dabrafenib et tramétinib (100). L'évolution a été rapidement favorable à l'arrêt du traitement avec retour à la créatinine antérieure. L'atteinte a récidivé dès la réintroduction du traitement, conduisant à une diminution de dose à la suite de laquelle il n'a pas été observé de nouvel épisode d'insuffisance rénale aiguë.

Enfin, en 2020, *Seethapathy et al.* ont publié une étude rétrospective monocentrique s'intéressant aux cas d'insuffisance rénale aiguë sous dabrafenib associé au tramétinib (101). Dans cette étude, parmi les 199 patients traités entre 2010 et 2019, 42 patients ont présenté un épisode d'insuffisance rénale aiguë dans un délai moyen de 141 jours après l'introduction du traitement. Parmi ces patients, seulement 10 ont présenté une IRA attribuable à la bithérapie ciblée après revue de l'ensemble des dossiers par deux néphrologues, soit 5% de l'ensemble de la cohorte (les autres cas d'IRA étant liés à des épisodes de déshydratation, ou associés à des sepsis). On retrouvait 5 IRA de stade 1, 2 de stade 2 et 2 de stade 3. Dans chaque cas, les épisodes d'IRA étaient concomitants d'autres effets secondaires de la bithérapie ciblée (fièvre et troubles digestifs). Sur 8 analyses du sédiment urinaire réalisées, seulement 2 patients présentaient une leucocyturie et seul un patient était hématurique. Un seul patient a bénéficié d'une biopsie rénale (**Figure 5**) qui a mis en évidence une néphrite tubulo-interstitielle aiguë sévère avec inflammation interstitielle touchant plus de 70% du cortex avec quelques formations granulomateuses.

Concernant l'évolution de ces épisodes d'IRA, chez la majorité des patients, l'arrêt de la bithérapie ciblée a permis une amélioration rapide de la fonction rénale. Quatre patients ont été traités par corticostéroïdes du fait de la persistance de l'IRA à l'arrêt du traitement permettant une amélioration de la fonction rénale. La bithérapie ciblée a été reprise chez six patients à dose plus faible, entraînant une récurrence d'IRA chez 2 patients.

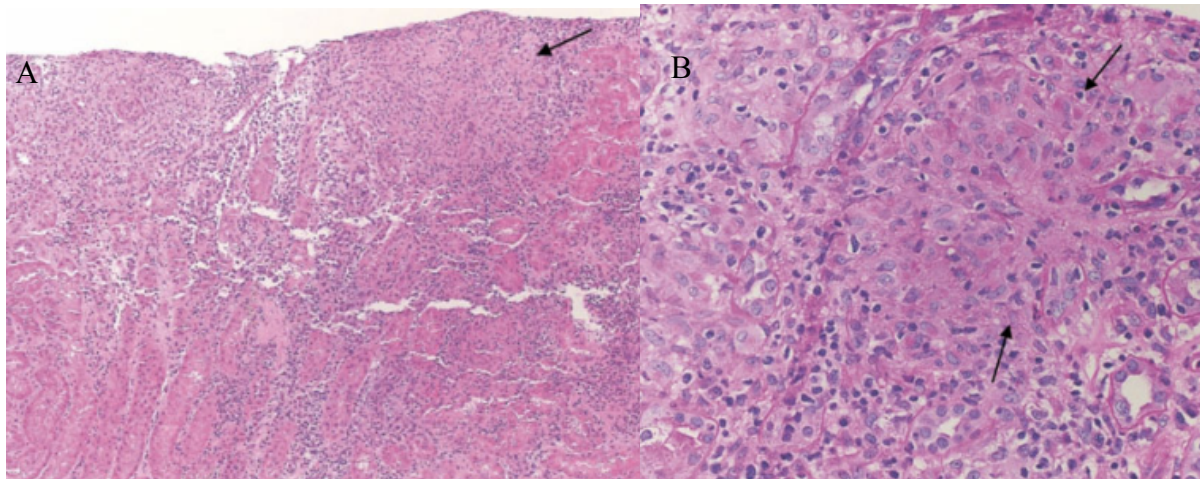


Figure 5 : Biopsie rénale montrant des lésions de néphrite tubulo-interstitielle aiguë en microscopie optique, issue de (101).
 A : Inflammation interstitielle avec présence d'un granulome (flèche), coloration HES, grossissement x 100.
 B : Granulome sans nécrose caséuse (flèches), coloration au Periodic Acid Schiff, grossissement x 400.

Concernant le tramétinib, on ne retrouve pas dans la littérature de cas d'atteinte rénale lors de son utilisation en monothérapie.

Combinaison encorafénib/binimétinib

La première description d'une atteinte rénale sous encorafénib associé au binimétinib a été publiée en 2017 par *Maanaoui et al.* (102). Il s'agissait d'une patiente sous bithérapie ciblée pour un mélanome métastatique qui a présenté, deux mois après l'initiation du traitement, des arthralgies diffuses associées à une insuffisance rénale aiguë avec une créatinine à 246 $\mu\text{mol/L}$. Il existait également une protéinurie à 1g/24h sans anomalie du sédiment urinaire. Le bilan auto-immun était normal. Une biopsie rénale a été réalisée et a mis en évidence des lésions de glomérulonéphrite extracapillaire avec réaction granulomateuse associée ainsi que des lésions de nécrose fibrinoïde des artères de moyen calibre. L'étude en immunofluorescence était négative. L'évolution a été favorable à l'arrêt de la bithérapie ciblée sans nécessiter de traitement supplémentaire avec diminution de la créatinine à 96 $\mu\text{mol/L}$ et disparition de la protéinurie.

En 2020, *Seethapathy et al.* ont publié une étude rétrospective s'intéressant aux atteintes rénales sous encorafénib associé au binimétinib (103). Sur un total de 57 patients ayant été traités par cette bithérapie ciblée entre 2013 et 2019, 15 patients (26%) ont présenté un épisode d'insuffisance rénale, avec un délai médian de survenue de 27 jours après l'initiation du traitement. Parmi ces IRA, 53% étaient de stade 1, 20% de stade 2 et 27% de stade 3. Dix patients ont présenté une IRA transitoire, résolutive en moins de 24H, tandis que 5 patients ont présenté une IRA prolongée, attribuable chez 3 des patients à la bithérapie ciblée, sans protéinurie, 3 patients avaient une hématurie microscopique et 2 une leucocyturie. Aucune biopsie rénale n'a été réalisée. Dix patients ont eu une réduction de dose ou une interruption du traitement tandis que 5 ont poursuivi la dose initiale. Treize patients ont récupéré complètement leur créatinine de base.

Recommandations de C-KIN (96)

Rapidement après la description des premiers cas de néphrotoxicité des thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK, le Cancer and Kidney International Network a émis des recommandations pour le suivi des patients sous bithérapie ciblée afin de dépister au mieux les potentielles atteintes rénales imputables à ces traitements.

Une surveillance systématique de la fonction rénale par dosage de la créatinine sérique associée à un ionogramme sanguin et un dosage du phosphore et du magnésium est recommandé avant l'initiation du traitement, puis tous les mois durant les 2 premiers mois. En l'absence d'atteinte rénale décelable dans les 2 premiers mois, une surveillance trimestrielle pouvait être proposée. En cas d'atteinte rénale, il est recommandé de prendre un avis néphrologique et de discuter de la réalisation d'une biopsie rénale.

C. Comparaison à la néphrotoxicité des inhibiteurs de check point

Une autre révolution dans la prise en charge des mélanomes avancés a été l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de check point (ICP). Il s'agit d'anticorps monoclonaux capables d'inhiber le récepteur CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), le récepteur PD-1 (programmed cell death-1) et son interaction avec son ligand, le programmed cell death ligand-1 (PD-L1).

Lors de la réponse immunitaire anti-tumorale, le lymphocyte T va être capable de reconnaître un antigène peptidique de la cellule cancéreuse qui lui est présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) d'une cellule présentatrice d'antigène (CPA). La reconnaissance spécifique de l'antigène par le TCR va entraîner une cascade de signalisation intracellulaire menant à l'activation du lymphocyte T. Il existe un deuxième signal nécessaire à la pleine activation du lymphocyte T, non antigène spécifique, médié par un récepteur de costimulation (CD28), qui, en se liant à ses ligands (CD80 et CD86) présents sur la CPA, va permettre d'augmenter la réponse des lymphocytes T.

De la même manière, afin de réguler la réponse immunitaire T et d'éviter les phénomènes d'auto-immunité, il existe des récepteurs inhibiteurs qui permettent d'atténuer la réponse T déclenchée par l'antigène. Parmi ces récepteurs inhibiteurs, on retrouve le CTLA4, qui en rentrant en compétition avec le CD28 lors de la reconnaissance de l'antigène, va inhiber l'activation du lymphocyte T. Le récepteur PD-1 va également agir comme inhibiteur de la réponse immunitaire à un stade plus tardif (104,105).

Les inhibiteurs de check point ont été développés dans le but de rétablir une réponse immunitaire contre la cellule tumorale qui développe de nombreux phénomènes afin d'échapper à la surveillance immunitaire. Ils ont montré une grande efficacité en termes de survie spécifique et globale dans de nombreux cancers et hémopathies malignes.

Actuellement, trois molécules ont l'AMM dans la prise en charge du mélanome métastatique :

- l'ipilimumab (YERVOY®), anti-CTLA4, qui a obtenu sa première AMM en 2011. Il est indiqué en 2^{ème} ligne dans le mélanome métastatique ou non résecable après échec d'un anti-PD-1 ou, dans certaines indications précises, en première ligne en association avec le nivolumab (106).
- le nivolumab (OPDIVO®). Il a obtenu sa première AMM en 2015, et est actuellement indiqué en première ligne dans le mélanome non résecable ou métastatique non muté BRAF mais également en traitement adjuvant après résection complète (107).
- le pembrolizumab (KEYTRUDA®). Il a obtenu sa première AMM en 2015, et est indiqué en première ligne dans le mélanome non résecable ou métastatique non muté BRAF et en traitement adjuvant après résection complète des mélanomes de stade III (108).

En raison de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs des checkpoints sont associés à de nombreux effets secondaires, immuno-induits, pouvant toucher de nombreux organes (**Figure 6**) (109,110). Leur incidence tous grades confondus va de 15 à 90% selon les séries. Les ES les plus graves (grade 3 et 4) sont plus fréquents avec les anti-CTLA4 (30%) qu'avec les anti PD-1 (10%) (111–117). Ces ES immuno-induits peuvent se développer dès le début du traitement et le risque perdure même après l'arrêt (109).

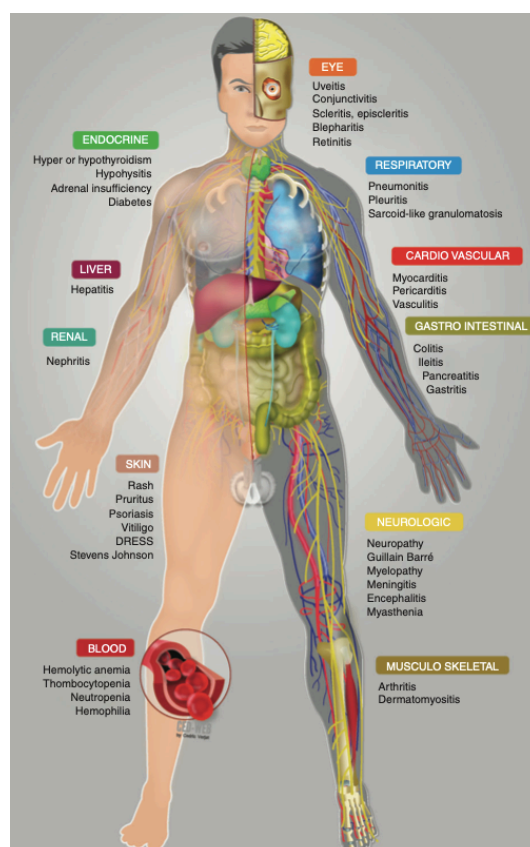


Figure 6 : Effets secondaires immuno-induits des inhibiteurs de check point, issue de (110)

Concernant la toxicité rénale tous grades, son incidence est beaucoup plus faible que pour les autres atteintes d'organes, estimée à environ 2,2% pour la monothérapie, pouvant aller jusqu'à

4,9% en cas d'association d'anti CTLA4 et anti-PD-1/PD-L1 (118–120), bien que certaines études évoquent une incidence plus importante de 10 à 30% (121). Sur la base d'une méta-analyse d'essais cliniques de phase II et III ayant inclus 3695 patients, l'incidence des toxicités rénales de grade 3 et 4 est de 0,6% (118).

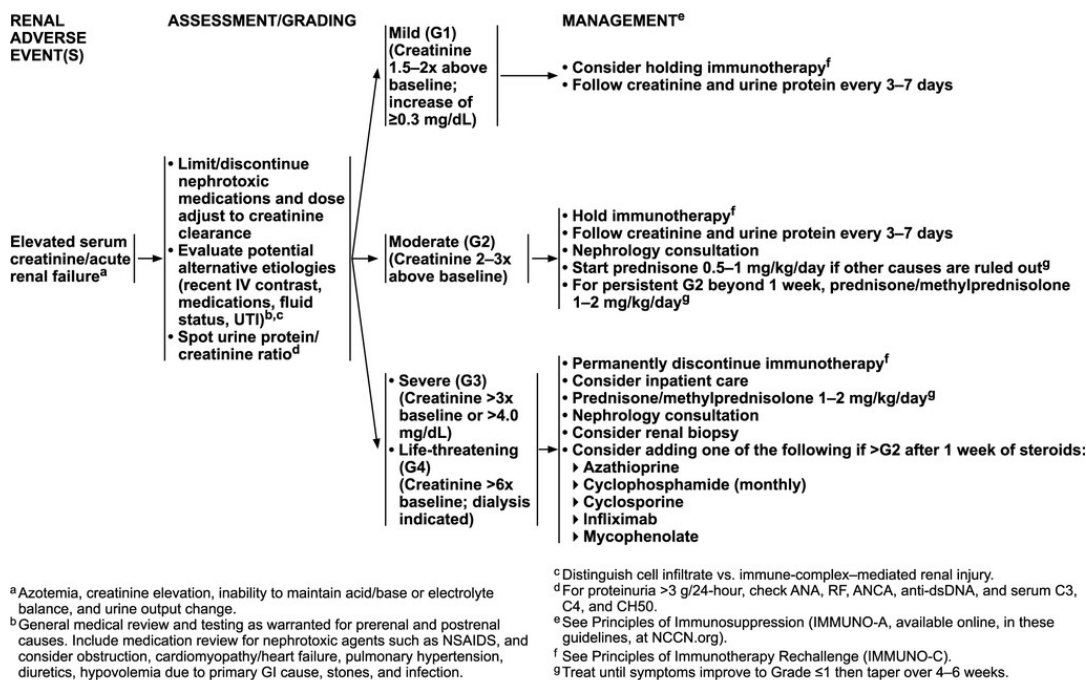
La néphrite interstitielle aiguë est l'atteinte rénale la plus fréquente sous inhibiteurs de check point. Elle se caractérise par une infiltration de l'interstitium par des lymphocytes T, pouvant aller jusqu'à une réaction granulomateuse, associée à des lésions de tubulite. Dans la plus grande série de cas publiée à l'heure actuelle, *Cortazar et al.* ont rapporté 138 cas d'insuffisance rénale aiguë de stade 2 ou plus sous inhibiteurs de check point. Parmi ces 138 cas, 60 ont été biopsiés, sur 93% des biopsies, on retrouvait des lésions de néphrite interstitielle aiguë. Le délai médian de survenue de l'insuffisance rénale aiguë était de 14 semaines (6-37 semaines). La majorité des patients avait une protéinurie modérée inférieure à 1g/g de créatininurie, et 50% une leucocyturie aseptique. Des effets secondaires immuno-induits autres que rénaux sont survenus avant ou de façon concomitante à l'IRA chez 43% des patients. La bithérapie par anti-CTLA4 et anti-PD-1 ainsi que la prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons était associée à un risque augmenté d'IRA sous inhibiteurs de check point (122).

Contrairement aux autres effets secondaires immuno-induits, le délai de survenue de l'atteinte rénale est très variable et parfois retardé, allant d'une semaine à 12 mois, voire même jusqu'à quelques mois après l'arrêt du traitement (122–126).

Des recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ont été émises sur la prise en charge des effets secondaires immuno-induits (**Figure 7**). En fonction de la sévérité de l'atteinte rénale, la prise en charge repose sur l'arrêt transitoire du traitement plus ou moins couplé à une corticothérapie systémique (Tableau 4) (127). L'arrêt définitif du traitement est recommandé en cas de néphrotoxicité de grade 3/4.

Dans l'étude de *Cortazar et al.*, la plupart des patients (86%) ont été traités avec des corticostéroïdes. Une récupération rénale complète ou partielle est survenue chez 40 % et 45 % des patients, respectivement. 22 % des patients ont été réexposés aux ICP, et un quart d'entre eux a développé une récurrence d'IRA.

Renal Toxicity



Version 1.2019, 11/14/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ICI_RENAL-1

Figure 7 : Recommandations de la NCCN sur la prise en charge de la néphrotoxicité des ICP, issue de (127)

Les mécanismes des atteintes interstitielles ne sont pas totalement compris à ce jour. Ils impliquent la réponse immunitaire T, avec tout d'abord des mécanismes de perte de tolérance de lymphocytes T auto-réactifs vis-à-vis des cellules rénales, responsable d'une réaction inflammatoire importante et des lésions de néphrite interstitielle aiguë (128). Une autre hypothèse suggère que les inhibiteurs de check point diminuent la tolérance des lymphocytes T vis-à-vis de certains antigènes médicamenteux connus pour induire des néphrites interstitielles aiguës (128). Lors de la mise sous ICP, la perte de la tolérance vis-à-vis de ces antigènes médicamenteux va permettre la réactivation de lymphocyte T mémoires qui vont reconnaître les antigènes médicamenteux et engendrer une réponse immunitaire exacerbée. Cette hypothèse est étayée par plusieurs études retrouvant une fréquence élevée de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients présentant une IRA sous ICP (118,120,122,129).

En plus des atteintes interstitielles aiguës, des cas d'atteintes glomérulaires ont été décrits, qu'il s'agisse de syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimales (130–132), de hyalinoses segmentaires et focales (133), de glomérulonéphrites à complexes immuns (124,134), de véritables néphropathies lupiques (124,135) ou de vascularites nécrosantes (124,136,137). Le délai de survenue était très variable, allant d'une semaine à 18 mois. La présentation initiale dépend du type d'atteinte, mais on retrouve le plus souvent une protéinurie glomérulaire isolée voire un syndrome néphrotique, sans insuffisance rénale aiguë. Le bilan auto-immun peut s'avérer positif (135,137). Le pronostic est habituellement favorable, mais dépend de la sévérité des lésions histologiques, et du traitement instauré. Le risque de récurrence est non-négligeable

en cas de réintroduction. Le traitement n'est pas codifié, il repose sur la corticothérapie avec dans certains cas un recours à des traitements immunosuppresseurs comme le rituximab.

Le mécanisme des lésions glomérulaires induites par les inhibiteurs de check point n'est pas clairement identifié. Une stimulation généralisée de l'auto-immunité, responsable de la formation d'auto-anticorps, du dépôt de complexes immuns semble être privilégiée (128).

	Inhibiteurs de BRAF en monothérapie	Inhibiteurs de BRAF et de MEK			Inhibiteurs de check point		
	Vemurafenib	Vemurafenib cobimetinib	Dabrafenib trametinib	Encorafenib binimetinib	Anti CTLA4 Ipilimumab	Anti PD1 Nivolumab Pembrolizumab	
Type d'atteintes :							
Glomérulaire :							
Podocytopathie	-	-	X	-		X (LGM, HSF)	
Dysimmunitaire	-	-	-	X (vascularite)		X (GEM, lupus induit, vascularite)	
Vasculaire :	-	-	-	-		X (MAT possible)	
Tubulo-interstitielle :							
NTA	X	X	X	X		X	
NTIA	X	X	X	X		X	
THE	X (Fanconi possible)	X	X	X		X (Hyponatrémie sur hypophysite, hypocalcémie)	
Délai d'apparition	1 semaine – 3 mois Parfois plus tardif (jusqu'à 18 mois)				6 -12 semaines	3 – 12 mois	3 -12 mois
Prise en charge	Arrêt du traitement ou diminution de dose Corticothérapie systémique en l'absence d'amélioration à l'arrêt du traitement				Arrêt de l'immunothérapie, transitoire ou permanente Corticothérapie à 0,5 à 2 mg/kg selon la gravité, 4 à 6 semaines		
Evolution	Le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement ou après corticothérapie. Récidive possible à la reprise du traitement				Le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement et après corticothérapie. Récidive possible à la reprise du traitement		

Tableau 3 : Néphrotoxicité des thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK et des inhibiteurs de check point

Plus récemment, plusieurs études ont montré un bénéfice en termes de taux de réponse et de survie pour l'association de la thérapie ciblée anti-BRAF et anti-MEK avec les inhibiteurs de check point (138,139). En effet, il existe un rationnel pour combiner ces 2 types de traitements car la thérapie ciblée entraîne une modification du microenvironnement tumoral et exerce des effets immunomodulateurs qui permettent d'augmenter l'effet des immunothérapies. Parmi ces effets, la thérapie ciblée permet d'augmenter l'expression des molécules du CMH de classe I par les cellules tumorales, d'augmenter également l'expression d'antigènes tumoraux, d'augmenter l'infiltration de lymphocytes T intratumoraux, et d'inhiber les lymphocytes T régulateurs (140–142).

Une des principales limitations avec ces associations est l'augmentation des effets secondaires, en particulier immuno-induits, du fait d'une activation intense du système immunitaire, pouvant aller jusqu'au syndrome de relargage cytokinique (143–145).

Sur le plan rénal, plusieurs publications ont rapporté des cas d'insuffisance rénale aiguë sous la combinaison thérapie ciblée et inhibiteurs de check point (146,147). Il est possible que ces associations potentialisent le risque d'effets secondaires rénaux immuno-induits.

Justificatif de l'étude

Comme nous venons de le voir, les thérapies ciblées ont permis une amélioration considérable du pronostic des patients diagnostiqués d'un mélanome avancé comparées à la chimiothérapie standard. A mesure que ces traitements sont entrés dans la pratique clinique, leur toxicité rénale a été de plus en plus décrite. En effet, si la plupart de ces agents sont connus pour avoir de nombreux effets secondaires, et en particulier, dermatologiques, les connaissances sur les toxicités rénales sont encore limitées. Compte tenu de la fréquence des mutations BRAF dans le mélanome mais aussi dans d'autres types de cancers beaucoup plus fréquents comme le cancer du poumon ou du colon, il est possible de s'attendre à une augmentation de leur utilisation. Il est donc indispensable que les données sur leur néphrotoxicité soient affinées pour permettre une meilleure prise en charge au quotidien.

D'après les données disponibles dans la littérature, il semble que la néphrotoxicité soit plutôt attribuable aux inhibiteurs de BRAF, et que le vemurafenib soit plus pourvoyeur d'une toxicité rénale que le dabrafenib ou l'encorafenib.

Notre principal objectif était de décrire la toxicité rénale des inhibiteurs de BRAF et de MEK chez les patients suivis pour un mélanome métastatique au centre hospitalier de Bordeaux entre le 01 janvier 2013 et le 31 décembre 2020 et de dégager des facteurs associés à la survenue d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë.

Nous nous sommes également intéressés aux cas d'atteinte rénale déclarés en pharmacovigilance à l'échelle nationale au cours de la même période.

Article

Acute kidney injury in patients receiving anti-BRAF and anti-MEK therapy for metastatic melanoma

Marine Novion¹, Benjamin Taton^{2,1}, Caroline Dutriaux³, Sorilla Prey³, Ghada Miremont-Salame^{4,5}, Christian Combe^{1,6}, Claire Rigotherier^{1,6}.

¹ CHU de Bordeaux, Service de Néphrologie-Transplantation-Dialyse-Aphérèses, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France ;

² INRIA Bordeaux Sud-Ouest, Équipe modélisation en oncologie, Talence, France ;

³ CHU de Bordeaux, Service d'onco-dermatologie, Hôpital Saint-André, Bordeaux, France ;

⁴ Univ. Bordeaux, INSERM, BPH, U1219, F-33000 Bordeaux, France ;

⁵ CHU de Bordeaux, Pole de Santé Publique, Pharmacologie Médicale, Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux, France ;

⁶ INSERM U1026, Université de Bordeaux, Bordeaux, France.

Running title: Acute kidney injury with anti-BRAF and anti-MEK therapy

Correspondence: Claire RIGOTHERIER, Service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France.

Tel: +33556795537, Fax: +33556796032

E-mail: claire.rigothier@chu-bordeaux.fr

Key words: Acute Kidney injury, melanoma, BRAF inhibitor, MEK inhibitor, nephrotoxicity.

Abstract

Background: Anti-BRAF and anti-MEK therapies have significantly improved overall and specific survival of BRAF^{V600} mutant melanoma. With the large use of these treatments, cases of renal toxicity have been increasingly reported over the last ten years.

Our objective was to characterize the prevalence, risk factors and clinical features of acute kidney injury associated with targeted therapies (TT).

Methods: We performed a retrospective monocentric cohort study in the University Hospital of Bordeaux studying the kidney outcomes of patients who underwent an anti-BRAF and anti-MEK therapy for a metastatic melanoma between January 2013 and December 2020. The primary outcome was the occurrence of targeted therapy-associated acute kidney injury (TT-AKI), defined as a 1.5-fold increase from baseline in serum creatinine, according to the KDIGO Guidelines. AKI severity and etiology was determined for each case through chart review.

Results: 281 patients received targeted therapy for a metastatic melanoma. Twelve patients (4.3%) developed an AKI associated with the targeted therapy. Independent risk factors for AKI were treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers. Three kidney biopsies were performed: one patient treated with encorafenib and binimetinib had typical lesion of acute interstitial nephritis resolved with corticosteroids. 112 renal adverse event reports were recorded in the national adverse event reporting system between January 2013 and March 2021. 67 % of the adverse events were reported in male patients. Acute kidney injury was the most common adverse renal event, reported in 74 (66.1%) patients. Only 4 (3.6%) electrolyte disorders were reported, included Fanconi syndrome and hypernatremia.

Conclusions: Knowledge of AKI associated with anti-BRAF and anti-MEK therapy is essential. TT-AKI can lead to treatment discontinuation and to CKD. In the future, the growing use of TT may increase the incidence of TT-AKI with a long-term impact on the development of CKD in these patients.

Introduction

Since the discovery of the BRAF^{V600} oncogenic mutation in melanoma in 2002 (1), anti-BRAF and anti-MEK (Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase) therapies have significantly improved the prognosis of patients with advanced BRAF^{V600} mutant melanoma when compared to standard chemotherapy (2–5). BRAF mutations lead to constitutive activation of the Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) pathway, resulting in increased cellular proliferation and oncogenic activity (6,7). BRAF mutations are observed in approximately 50% of patients with melanoma, and the most common mutation encountered is the V600E mutation (8). Therefore, a new therapeutic strategy based on the use of serine–threonine kinases BRAF inhibitors was developed for the treatment of metastatic melanoma. Vemurafenib was the first BRAF inhibitor (BRAFi) approved in 2011 by the Food and Drug Administration (FDA) and in 2012 by the European Medicines Agency (EMA), later associated with cobimetinib, a MEK inhibitor (MEKi), since 2015. Dabrafenib, another BRAFi was approved as stand-alone treatment in 2013 and then in combination with trametinib, a MEKi in 2015, and in 2018 as an adjuvant treatment for stage III melanoma after complete resection. Finally, the association of encorafenib (BRAFi) and binimetinib (MEKi) was approved in 2018 in advanced melanoma.

All these treatments are associated with numerous side effects, sometimes leading to treatment discontinuation. Each BRAF and MEK inhibitors have a distinct adverse event profile. Hyperthermia is mainly related to dabrafenib and trametinib, cardiac (decreased ejection fraction, hypertension) and ocular (serous retinopathy) toxicities to MEK inhibitors, whilst cutaneous toxicities, asthenia, arthralgia and gastrointestinal adverse effects (nausea, vomiting, diarrhea) are common with any combination (9,10).

Regarding renal adverse events, only a few cases were reported during clinical trials. In the European summary of product characteristics, Acute Kidney Injury (AKI) was identified in less than 1% of patients treated with dabrafenib alone or in combination with trametinib (11,12). Vemurafenib-associated AKI tended to be more frequent, with moderate increases in serum creatinine (<1.5-fold baseline) reported amongst 25% of the patients, and approximately 10% of AKI (13). With encorafenib and binimetinib, AKI was reported in less than 3% of the patients (14,15).

After their approval by the EMA, these treatments came into clinical practice and their nephrotoxicity has been increasingly recognized since then. In fact, for the last ten years, several reports of targeted therapy-associated AKI (TT-AKI) have been published (16–19). Based on available literature, it appears that the most frequent toxicities are tubulo-interstitial damages, with early AKI occurring within a few weeks of drug initiation, mostly consecutive to immuno-allergic phenomena, whereas later cases are thought to be related to MAPK pathway inhibition, which increases tubular cells susceptibility to aggression and ischemia (20). Nephrotoxicity seems to be more frequent with BRAF inhibitors, and amongst them, even more frequent with vemurafenib when compared to dabrafenib or encorafenib. Vemurafenib also inhibits creatinine secretion in the proximal convoluted tubule, leading to an increase in blood creatinine without a decrease in measured glomerular filtration rate (GFR) (21).

Given the frequency of BRAF mutations in other cancers more common than melanoma, such as lung (22) or colo-rectal cancer (23), we are expecting an increase in the utilization of these treatments. It is therefore important to collect data regarding their potential nephrotoxicity.

In order to improve the understanding of BRAF and MEK inhibitors renal toxicity, we conducted a retrospective study at the Bordeaux University Hospital between January 01, 2013 and December 31, 2020. Our main objective was to describe the renal toxicity of BRAF and MEK inhibitors in patients treated for a metastatic melanoma and to identify clinical and biological factors associated with TT-AKI. We also analyzed all the cases of TT-AKI reported in the different territorial adverse event reporting database, called “Centre régional de Pharmacovigilance (CRPV)”.

Materials and methods

Patient screening and primary outcome

We retrospectively collected all patients diagnosed with a BRAF^{V600} mutant metastatic melanoma, and who had been treated with dabrafenib/trametinib (D/T) or vemurafenib/cobimetinib (V/C) or vemurafenib alone (V) or encorafenib/binimetinib (E/B) between January 01, 2013 and December 31, 2020 in the department of oncologic dermatology of Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France.

Then, we depicted all cases of acute kidney injury (AKI) during the treatment period. Each case of AKI was reviewed by one nephrologist (M.N.). AKI etiology was determined for each case by chart review and patients were included if the AKI was attributed directly to the targeted therapy (targeted therapy-associated AKI). Patients with an AKI not directly linked with targeted therapy (TT), such as pre-renal AKI (dehydration resulting from poor oral intake or diarrhea, vomiting, reversed within 48h after fluid administration), sepsis related AKI, urinary tract obstruction related AKI, other drug-induced AKI were excluded. Patients with no baseline or follow-up serum creatinine available, who were under 18 years old at the initiation of the targeted therapy were also excluded.

The primary outcome was the occurrence of a targeted therapy associated-AKI during the time of exposure to targeted therapies.

Definitions

Serum creatinine (SCr) was measured before treatment initiation and on a monthly basis during treatment for each patient. AKI was defined by a minimum of a 1.5-fold-increase in SCr from baseline. The Kidney Diseases: Improving Global Outcomes criteria were used to grade AKI severity (24). Indeed, patients with SCr concentrations exceeding baseline values by 1.5–1.9 fold were considered as stage 1 AKI, by 2.0–2.9 fold as stage 2 AKI, or by over 3-fold as stage 3 AKI. Complete recovery was defined as a return of SCr concentration to < 25 µmol/L (0.3 mg/dL) above the baseline value, whereas partial recovery was defined as a return of SCr concentration to > 25 µmol/L but less than twice the baseline value. Chronic kidney disease (CKD) was defined as a baseline eGFR < 60mL/min/1.73m² for at least 3 months.

To identify factors associated with TT-AKI occurrence, we collected data from patients from contemporaneous registries of the dermatological department of the Bordeaux University Hospital who received an anti-BRAF and anti-MEK combination but did not develop AKI and used them as control (case to control ratio of 1:2). All patients treated with targeted therapies were eligible. We matched cases and controls on confounding factors such as age (\pm 5 years) and combination of anti-BRAF and anti-MEK used.

Data collection

Different data points were collected from physical or digital health records. Clinical data collected included demographics data, comorbidities such as high blood pressure (HBP), diabetes, cardiovascular disease (ischemic cardiopathy, occlusive arterial disease, carotid atheroma and strokes), body mass index (BMI), concurrent or prior immune check point inhibitor (ICPi), targeted therapy combination and start date, occurrence of adverse events during the treatment (prior or concomitant with AKI).

Data on concomitant medications (nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin-receptor blockers (ARB), diuretics, statins) were collected and included.

Biological data included baseline SCr ($\mu\text{mol/L}$) defined as the last creatinine result preceding initiation of targeted therapies and baseline glomerular filtration rate estimated (eGFR) using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula, SCr and eGFR at the time of AKI, proteinuria (mg/mmol), leukocyturia and hematuria at the time of AKI when available. Alanine (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT) level, blood creatine phosphokinase (CPK) level, lactate dehydrogenases (LDH) level, C-reactive protein level (mg/L), eosinophils blood concentrations level were also collected at the time of AKI.

The last follow-up was the date of the death, the last visit of the patient or the date of the last laboratory results.

Methods for CRPV data analysis

In France, adverse events are reported by physicians and patients at their “Centre regional de pharmacovigilance” (CRPV). After the declaration, physicians of CRPV analyze all reports, and write an official and anonymized declaration that can be consulted.

Targeted therapy-related renal adverse event data were extracted from different territorial databases through the filling of a query using CRPV-assigned unique case identifiers. Terms utilized for the study extraction were ‘acute kidney injury, creatinine increase, proteinuria, electrolyte disorders such as hypophosphatemia, hyponatremia, hypokalemia’.

For each report, we collected the description of the renal adverse event, the combination of TT involved, and the exposure to concomitant medications. For AKI cases, we then analyzed only those for which we had a baseline SCr value (*i.e.*, prior to the AKI), a SCr value at the time of AKI diagnosis, and a SCr measurement distant from the AKI episode (between one week and 3 months). Recovery was defined as a return of SCr concentration to $< 25 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) above the baseline value using the last available SCr value.

Statistical analysis

Baseline characteristics were described as *mean \pm standard deviations or median (interquartile range -IQR)* for continuous variables and *counts (percentages)* for categorical variables. Continuous and categorical data were compared using the Wilcoxon test and the Fisher’s exact test, as appropriate. Univariable logistic regression was performed to evaluate AKI predictive variables. Multivariable logistic regression was performed using variables that were statistically significant, with a P-value < 0.20 in the univariable model. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. All analyses were performed using R (version 4.0.2).

Results

Between January 2013 and December 2020, 281 patients got treated by targeted therapy for a BRAF^{V600} metastatic melanoma. Eighteen patients had an increased SCr but less than 1.5-fold baseline. Twenty-five patients (8.9%) developed an AKI within the treatment period, 13 were excluded (7 pre-renal AKI reversed after fluid administration in less than 48hours, 1 obstructive pyelonephritis with AKI, 1 AKI related to urinary retention, 4 AKI in patients with CKD). Finally, a total of 12 patients (4.3%) experienced a TT-AKI.

Patients' baseline characteristics

Baseline characteristics for patients with TT-AKI (n=12) and controls (n=24) are shown in Table 1. The median follow-up was 2.4 years (IQR: 1.2 - 4.4). The mean treatment duration was 13.8 months (± 9.5) for cases and 10.5 months (± 13.6) for controls.

The distribution of age and sex was similar in the 2 populations: the mean age was 66 years (± 14) and 83% were male. All patients received targeted therapy to treat melanoma. The mean baseline creatinine was 82 $\mu\text{mol/L}$ (± 16) and 3 patients (8.3%) had chronic kidney disease (eGFR $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) at baseline.

Compared with controls, patients with TT-AKI were more likely to be receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) ($p=0.034$) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin-receptor blockers (ARB) ($p=0.071$).

Predictors of AKI

To determine factors associated with TT-AKI, we performed a univariate followed by a multivariate analysis (Table 2). In multivariate analysis, concomitant exposure to ACEi/ARB (aOR=15.54, CI95% [2.16- 326.3], $p=0.02$) and statins (aOR=0.064, CI95% [0.003- 0.56], $p=0.03$) were independently associated with development of TT-AKI (Table 2). Concomitant exposure to NSAID was associated with development of TT-AKI in univariate analysis (OR=11.5, CI95% [1.44-243.8], $p=0.04$), but not in the multivariate model. Baseline CKD was not associated with development of TT-AKI (eGFR $> 90\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ versus 59-30 $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$: $p=0.27$; eGFR 89-60 $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ vs 59-30 $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$: $p=0.23$)

Description of AKI

TT-AKI developed at a mean of 169 days (± 183) after initiation of BRAF and MEK inhibitors. The distribution of AKI severity was: stage 1 in 42%, stage 2 in 33% and stage 3 in 25% with one patient who underwent renal replacement therapy (Figure 1). 7 patients (58.4%) were hospitalized at the time of AKI, whereas 5 (41.6%) were outpatients.

Clinical and biological features of AKI are summarized in Table 3. Proteinuria was available for 11 (92%) patients, the mean urine protein to creatinine ratio was 37 mg/mmol. Urinary sediment was analyzed for 8 patients (67%), 3 (37.5%) had leukocyturia and 4 (50%) had hematuria. 2 patients had elevated liver enzymes, none had eosinophilia. The mean creatinine phosphokinase level was increased (476 UI/L ± 710), especially in the V/C group (mean CPK level: 1135 UI/L ± 1215).

A concomitant extrarenal adverse event related to targeted therapy was present, most commonly hyperthermia (41.6%) and gastrointestinal adverse events (nausea/vomiting, diarrhea, 41.6%), in 75 % of cases (Figure 2).

About the management of TT-AKI, BRAF and MEK inhibitors were discontinued at AKI diagnosis in 2 (16.6%) patients, and temporarily interrupted in 4 patients (33.3%). Only 1 patient (8.3%) received corticosteroids. Targeted therapy was restarted in 4 patients (33.3%), with 1 relapse of AKI occurrence. 5 patients (41.6%) had complete recovery at 6 months, and 7 (58.4%) had partial recovery. 6 patients (50%) had a chronic kidney disease at the end of follow-up without dialysis requirement.

Kidney biopsy was performed in 3 patients (25%). The first patient was a 32-years-old man with a stage IV malignant melanoma treated with E/B for 3.9 months. He was hospitalized in the nephrology department for exploration of an AKI stage 1 (baseline SCr: 88 $\mu\text{mol/L}$ vs peak AKI Scr: 145 $\mu\text{mol/L}$, Figure 3A) developed within one week. He didn't have any other targeted therapy-related adverse event. The analysis of urine sediment showed leukocyturia. He didn't have any proteinuria (urine protein to creatinine ratio < 15 mg/mmol). The biopsy showed diffuse interstitial inflammation of the cortex associated with one granuloma formation and severe tubulitis (Figure 3B). He didn't take any medication associated with acute interstitial nephritis (AIN). Treatment was temporarily discontinued and oral corticosteroids were started (0.5 mg/kg/Day). Kidney function gradually improved within a few weeks despite rechallenge with E/B.

The second patient was a 65-years-old man, with a metastatic melanoma, treated with E/B for 18 months. He received concomitant medication with an ARB and a diuretic to treat hypertension. He also had an history of diabetes treated with metformin. Since the initiation of E/B, he experienced grade 1/2 digestive adverse events (alternating diarrhea, constipation and abdominal pain) but no dose reduction was performed. He was admitted to the hospital after five days of intense nausea and vomiting without fever, limiting his oral intake. He stopped all his medications. At the admission, his physical examination showed no sign of dehydration, his blood pressure was normal at 140/80 mmHg. His blood test showed an AKI stage 3 (SCr: 1333 $\mu\text{mol/L}$ vs baseline SCr prior to start E/B: 92 $\mu\text{mol/L}$, Figure 3C) with severe hyperkalemia requiring his hospitalization in critical care unit and renal replacement therapy. CPK level was 712 UI/L whereas liver enzyme level was normal. He was then admitted to the department of nephrology for further investigations. Urine protein to creatinine ratio was 37mg/mmol, urine sediment analysis showed microscopic hematuria without leukocyturia. A kidney biopsy was performed and showed a minimal interstitial inflammation involving less than 10% of the cortex, severe tubulitis and typical lesions of acute tubular necrosis (Figure 3D). Finally, RRT was stopped after one week, and kidney function improved progressively with *nadir* Scr at 216 $\mu\text{mol/L}$. After discussion with dermatologic physicians, encorafenib and binimetinib were restarted and one week later, recurrent AKI occurred with SCr increased up to 300 $\mu\text{mol/L}$.

Therefore, E/B was definitively discontinued and a treatment with Pembrolizumab was started. After the discontinuation of targeted therapy, kidney function progressively improved. Review of all his laboratory tests showed a first occurrence of acute kidney injury two months earlier, not investigated with SCr that increased up to 430 $\mu\text{mol/L}$, with spontaneous improvement.

The last patient was an 87-years-old man treated with D/T for 5 months, hospitalized for an AKI stage 1 (baseline SCr: 95 $\mu\text{mol/L}$ vs peak AKI SCr: 160 $\mu\text{mol/L}$) with mild proteinuria (urine protein to creatinine ratio: 22 mg/mmol) without hematuria or leukocyturia. He didn't experience concomitant targeted therapy related adverse event. He used to take ARB to treat hypertension and statins for dyslipidemia. Kidney biopsy showed minimal lesions of acute tubular necrosis associated with chronic lesions of interstitial fibrosis involving 15% of the cortex. TT was withdrawn for 3 weeks and restarted at lower dose without any recurrence of AKI.

Analysis of the National Adverse Event Reporting System

Analysis of the national database revealed a total of 126 kidney-related adverse events reported in patients on BRAF and MEK inhibitors between January 2013 and March 2021, including 80 (63.5%) reports for vemurafenib alone or with cobimetinib, 29 (23%) reports for dabrafenib and trametinib and 17 (13.5%) reports for encorafenib and binimetinib. 14 reports were excluded (11.1%) because the adverse event was not a renal event (such as urologic gross hematuria, urinary incontinence).

67% of the adverse events were reported in male patients. The mean age of patients with a renal adverse event was 63 years (± 14). Acute kidney injury was the most common adverse renal event, reported in 74 (66%) patients. Only 4 (3.6%) electrolyte disorders were reported and included Fanconi syndrome and hypernatremia. Other kidney-related adverse events included both Renal injury noted in 24 patients (21.4%) and creatinine increase noted in 7 (6.3%) patients. 13 cases (11.6%) of AKI were associated with DRESS syndrome (9 cases with vemurafenib alone, 4 cases with vemurafenib and cobimetinib).

To further study the features of TT-AKI reported cases, we included 72 (64.2%) patients, 23 reports for vemurafenib alone, 21 reports for vemurafenib and cobimetinib, 16 reports for dabrafenib and trametinib and 12 reports for encorafenib and binimetinib. In fact, sometimes, the adverse event report was not sufficiently detailed and did not include baseline kidney function or description of the renal adverse event (n=40 patients, 35.8%).

Details on adverse event reports included are summarized in Table 5. The distribution of age and sex were similar between the different combinations of TT, with a majority of men (71%). Most patients were receiving a targeted therapy for melanoma in each group (D/T 88%; E/B 75%; V: 91%; V/C 91%; $p=0.636$). Fourteen (17.8%) patients had a CKD at baseline, and the distribution of the different CKD stages was different between each group with more CKD in the vemurafenib group ($p=0.038$). There was no difference in concomitant medication exposure between each group.

AKI developed at mean of 129 days ± 214 , with a significant difference between each group (Figure 4, $p=0.049$): for encorafenib and binimetinib, AKI developed more quickly than with vemurafenib (E/B: 35 days ± 45 vs V: 133 days ± 183 , $p=0.01$) and again more quickly than with vemurafenib and cobimetinib (E/B: 35 days ± 45 vs V: 237 days ± 451 , $p=0.02$). AKI severity was similar in each group, with 39% of AKI stage 1, 35% of AKI stage 2 and 25% of AKI stage 3, even though, in the vemurafenib group, there were less AKI stage 3 compared to other groups (V: 4.3%; E/B: 42%, D/T:38%, V/C: 29%). One case of nephrotic

syndrome was reported with encorafenib and binimetinib. Proteinuria was available for only 12 patients (16.7%), the mean urine protein to creatinine ratio was 92 mg/mmol \pm 94. Analysis of urinary sediment was reported for 11 patients (16.6%), 5 patients had microscopic hematuria and only 2 had leukocyturia.

A concomitant extrarenal adverse event related to targeted therapy was present in 54 % of cases, mostly hyperthermia (22%), gastrointestinal events (23.6%) and cutaneous events (21%).

9 kidney biopsies were performed, 3 showed AIN with granuloma formations in 2 in patients receiving D/T (2 biopsies) and V/C (1 biopsy), 3 acute tubular necrosis (in 1 patient receiving D/T, 1 receiving E/B and 1 receiving V), 2 had only chronic lesions, particularly interstitial fibrosis (patient treated with V/C and V) and one didn't have any specific lesion (patient treated with V/C).

Regarding the management of the targeted therapy after AKI occurrence, in the majority of cases, treatment was permanently withdrawn (49%). Figure 5 showed the different courses of TT according to the group of treatment. There is a significant difference between each group, with more discontinuation for D/T, E/B and V/C whereas in the vemurafenib group, treatment was more often continued with or without a dose reduction.

Last known SCr was available for 68/72 patients (95%). 54% of patients had a complete recovery. Figure 6 showed the evolution of Scr according to the targeted therapy combination.

Discussion

In this single center cohort of 281 patients receiving anti-BRAF and anti-MEK therapy for a BRAF^{V600} mutant metastatic melanoma, AKI of any cause was frequent (8.9%) but only 4.3% of the cohort experienced a targeted therapy associated-AKI at a mean of 169 days (± 183) after TT initiation and predominantly in men (92%). Most of AKI were non-severe (stage 1 or 2). Despite, the majority of patients did not recover their baseline renal function and 50% of patients developed a chronic kidney disease. A concomitant extrarenal adverse event related to targeted therapy was present in 75 % of cases. Patients treated with ACEi/ARB were more likely to experience an episode of AKI while in contrast, statins exposure were associated with less occurrence of AKI. The majority of cases resolved with discontinuation (n=2) or interruption (n=4) of therapy, only one patient required corticosteroids leading to improvement in his kidney function and complete recovery. Most patients were rechallenged, and only one patient had recurrence of AKI.

The analysis of the National Adverse Event Reporting System led to similar observations. We detected a total of 112 kidney-related adverse events. Sixty seven percent of the adverse events were reported in male patients. We analyzed 72 reports (64.2%) of TT-AKI. Regarding AKI clinical and biological features, AKI developed at mean of 129 days ± 214 . Majority of AKI was stage 1 or 2 (74%). One case of syndrome nephrotic was reported with encorafenib and binimetinib. A concomitant extrarenal adverse event related to targeted therapy was present in 54% of cases. In the majority of cases, treatment was permanently withdrawn (49%) and most of patients had complete recovery.

In our study, the frequency of TT-AKI seems to be less frequent than related in previous published studies: a retrospective analysis of 74 patients with melanoma receiving vemurafenib demonstrated 60% incidence of at least stage 1 AKI (20). This difference may be due to the period of inclusion (from 2013) with a lower proportion of patients treated with vemurafenib compared to dabrafenib (monotherapy or in combination with trametinib). In another retrospective cohort in the United States (17), the incidence of AKI associated with D/T was 5%. With E/B, the only retrospective cohort studying the occurrence of AKI involved AKI of any cause (16). So, TT-AKI is not a frequent adverse event but studies published didn't only focus on TT-AKI, which makes it difficult to analyze its real incidence. Interestingly, we observe a majority of men in our cohort as in most published reports (19,20), which can be explained by the fact that BRAF^{V600} mutation is more commonly noted in men (8).

The majority of AKI were non-severe (stage 1 and 2) in our cohort and also in the analysis of renal adverse events reports. In the vemurafenib group, there were less AKI stage 3 compared to other groups. It may be explained by the fact than vemurafenib is also responsible for inhibition of creatinine secretion in the proximal convoluted tubule leading to increased SCr (21), sometimes up to 1.5-fold baseline, without decrease of GFR. So, some AKI induced by vemurafenib would be related to this phenomenon. Due to the higher proportion of non-severe AKI in the vemurafenib group, we noted a significant difference between the management of TT after AKI, with less discontinuation for vemurafenib compared to other TT.

Although a majority of patients had complete or partial recovery, the proportion of patients who developed CKD after the TT-AKI occurrence is high (50% of the cohort). In the same way, regarding the analysis of renal adverse event reports, the mean last known eGFR is lower than the mean baseline eGFR. Unfortunately, we lacked follow-up information on the evolution of the renal function (only one SCr value reported for the majority of patients, between 1 week and 3 months after the event).

Concomitant extrarenal adverse events were common. The most frequent AE were hyperthermia, gastrointestinal and cutaneous AE, and it may contribute to the occurrence and aggravation of TT-AKI. In a retrospective cohort studying AKI associated with dabrafenib and trametinib, all cases of AKI induced by D/T were associated with febrile syndromes (17). Because of the frequency of hyperthermia caused by TT and particularly by D/T, patients used prophylactic medications, such as acetaminophen and NSAID. But treatment with NSAID can lead to TT-AKI aggravation through hemodynamic phenomena and, is known to induce AIN (25). In the case of significant gastrointestinal AE, treatment with diuretics or ACEi/ARB may also contribute to the aggravation of TT-AKI. In our univariate model, NSAID was associated with the occurrence of TT-AKI but no longer in the multivariate model. In contrast, treatment with ACEi/ARB were independently associated with the occurrence of TT-AKI. This underlines the necessity for oncologists and dermatologists to be particularly vigilant about concomitant treatments, especially in case of serious adverse events.

In studies investigating AKI associated with ICPi, drug induced AIN such as PPI and NSAID are also reported as risk factors for kidney immune-related adverse event (26,27). The mechanisms involved are unclear but ICPi treatment can lead to loss of tolerance via activation or reactivation of drug-specific T cells in some patients. It is not known if targeted therapy-induced AIN follows the same pathway, but some studies showed that BRAF inhibitors may lead to increase T-cell activation through up-regulation of ERK signaling and increase in gene expression of pro-inflammatory cytokines and cytotoxic factors. This phenomena can be responsible for more severe immune related AE (28,29).

The incidence of AIN induced by anti-BRAF and anti-MEK therapy is unclear. Here, we identified the first case of severe biopsy-proven AIN occurring after encorafenib/binimetinib. In a recent study of AKI associated with dabrafenib and trametinib, out of 10 patients who experienced TT-AKI, only one underwent a kidney biopsy (17). In our cohort, the only kidney biopsy performed in a patient treated with D/T showed moderate lesions of acute tubular necrosis associated with chronic interstitial fibrosis. The last biopsy was performed in a patient receiving E/B and showed mainly lesions of acute tubular necrosis. In this case, even though the clinical history was initially suggestive of acute tubular necrosis secondary to sustained dehydration (nausea and vomiting for 5 days, concomitant medication by ARB), the patient never experienced hypotension and kidney function did not improve after fluid administration. Moreover, the recurrence of AKI after rechallenge was very suggestive of the responsibility of the targeted therapy in the AKI.

In the AE reports, nine kidney biopsies were performed, three showed AIN with granuloma formations, 3 acute tubular necrosis, 2 had only chronic lesions, particularly interstitial fibrosis and one didn't have any specific lesion.

All these results are consistent with kidney biopsy findings from patients receiving BRAF inhibitors showing acute and chronic tubulointerstitial injuries as dominant findings. These

histological lesions suggest that there is a direct toxic effect of BRAF inhibitors on the renal tubules.

One case of nephrotic syndrome was reported in the national adverse event reporting system with E/B. No biopsy was performed in this case. Glomerular lesions are rare with TT. Only one case was reported in the literature by *Perico et al.* who showed the effect of dabrafenib and trametinib on cultured human podocytes, showing dabrafenib downregulates PLC ϵ 1, a slit diaphragm-associated protein, and also downregulated nephrin (30).

Place of corticosteroids must be clarified. It is not clear if corticosteroids should be used in drug induced AIN *versus* simply discontinuation of the involved medication (31). In our cohort, only one patient was treated with corticosteroids. His kidney biopsy showed severe interstitial inflammation and tubulitis with one granuloma formation. His kidney function rapidly improved once he received prednisolone and he did not have recurrent AKI after restart TT. *Seethapathy et al.* also reported a case of D/T induced AIN, resolved with corticosteroid treatment (17). In the AE reports, eight patients were treated with corticosteroids, two of them underwent a kidney biopsy showing AIN. Kidney function rapidly improved after corticosteroids initiation.

Our study has several limitations. First, this was a predominantly white population from a single center, which limits generalizability. The retrospective design led to missing data concerning the confounding factors, in particular renal toxic medications. The small sample size also limits the statistical power and could explain the absence of association between AKI occurrence and some factors such as concomitant NSAID. Only one patient underwent a kidney biopsy, it limits the ability to define the incidence of AIN with targeted therapy.

Moreover, the national adverse event reporting system is based on reports made mainly by physicians and sometimes by patients, which leads to biases. Indeed, the most serious side effects are often more reported. In addition, not all demographic and comorbidity information are available in reports. Although it was a retrospective cohort, all laboratory data, which comprised a systematic measurement of serum creatinine on monthly basis, were analyzed. The systematic collection of SCr from the hospital laboratory and from the patients' laboratory allowed the detection of most of AKI in this cohort. In addition, we determined the cause of AKI through the analysis of medical charts and laboratory results (initial presentation and evolution).

In conclusion, in our single center cohort of patients treated with TT for metastatic melanoma, 12.1% of patients experienced an episode of AKI but only 4.3% had a TT-AKI. Concomitant treatment with ACEi/ARB was independently associated with TT-AKI. Knowledge of clinical features of AKI associated with anti-BRAF and anti-MEK targeted therapy is important. AKI can lead to treatment discontinuation and to CKD. In most cases, AKI improved quickly with treatment withdrawal. But, physicians should consider a kidney biopsy to evaluate if AIN is present in patients whose AKI still persists. In the future, the growing use of TT could increase the incidence of TT-AKI and have a long-term impact on the development of CKD in this specific population.

Bibliography

1. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. Juin 2002;417(6892):949-54.
2. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. Nov 2014;371(20):1877-88.
3. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. Janv 2015;372(1):30-9.
4. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF*-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. Nov 2014;371(20):1867-76.
5. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Mai 2018;19(5):603-15.
6. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*. Mai 2007;26(22):3291-310.
7. Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulidakos PI. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. *Nat Rev Cancer*. Nov 2017;17(11):676-91.
8. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. Juin 2015;161(7):1681-96.
9. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *The Oncologist*. Juil 2017;22(7):823-33.
10. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 2019;4(3):e000491.
11. Tafinlar. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>
12. Mekinist. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>
13. Zelboraf. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf>
14. Braftovi. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>
15. Mektovi. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>
16. Seethapathy H, Bates H, Chute DF, Strohbehn I, Strohbehn S, Fadden RM, et al. Acute Kidney Injury Following Encorafenib and Binimetinib for Metastatic Melanoma. *Kidney Med*. Juin 2020;2(3):373-5.
17. Seethapathy H, Lee MD, Strohbehn IA, Efe O, Rusibamayila N, Chute DF, et al. Clinical features of acute kidney injury in patients receiving dabrafenib and trametinib. *Nephrol Dial Transplant*. Dec 2020;gfaa372.
18. Wanchoo R, Jhaveri KD, Deray G, Launay-Vacher V. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. *Clin Kidney J*. Avr 2016;9(2):245-51.
19. Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF Inhibitors Vemurafenib and Dabrafenib. *JAMA Oncol*. Nov 2015;1(8):1133-4.
20. Teuma C, Perier-Muzet M, Pelletier S, Nouvier M, Amini-Adl M, Dijoud F, et al. New insights into renal toxicity of the B-RAF inhibitor, vemurafenib, in patients with metastatic

- melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. Août 2016;78(2):419-26.
21. Hurabielle C, Pillebout E, Stehlé T, Pagès C, Roux J, Schneider P, et al. Mechanisms Underpinning Increased Plasma Creatinine Levels in Patients Receiving Vemurafenib for Advanced Melanoma. *PloS One*. 2016;11(3):e0149873.
 22. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. Juil 2014;511(7511):543-50.
 23. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*. Août 2002;418(6901):934.
 24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. Mars 2012;2(1):1.
 25. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol*. Août 2010;6(8):461-70.
 26. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. Fevr 2020;31(2):435-46.
 27. Stein C, Burtey S, Mancini J, Pelletier M, Sallée M, Brunet P, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant*. Sept 2020;gfaa137.
 28. Callahan MK, Masters G, Pratilas CA, Ariyan C, Katz J, Kitano S, et al. Paradoxical activation of T cells via augmented ERK signaling mediated by a RAF inhibitor. *Cancer Immunol Res*. Janv 2014;2(1):70-9.
 29. Knight DA, Ngiow SF, Li M, Parmenter T, Mok S, Cass A, et al. Host immunity contributes to the anti-melanoma activity of BRAF inhibitors. *J Clin Invest*. Mars 2013;123(3):1371-81.
 30. Perico L, Mandalà M, Schieppati A, Carrara C, Rizzo P, Conti S, et al. BRAF Signaling Pathway Inhibition, Podocyte Injury, and Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis*. Juil 2017;70(1):145-50.
 31. Moledina DG, Perazella MA. Treatment of Drug-Induced Acute Tubulointerstitial Nephritis: The Search for Better Evidence. *Clin J Am Soc Nephrol*. Dec 2018;13(12):1785-7.

Figures and tables

Figure 1: Distribution of AKI severity according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria.

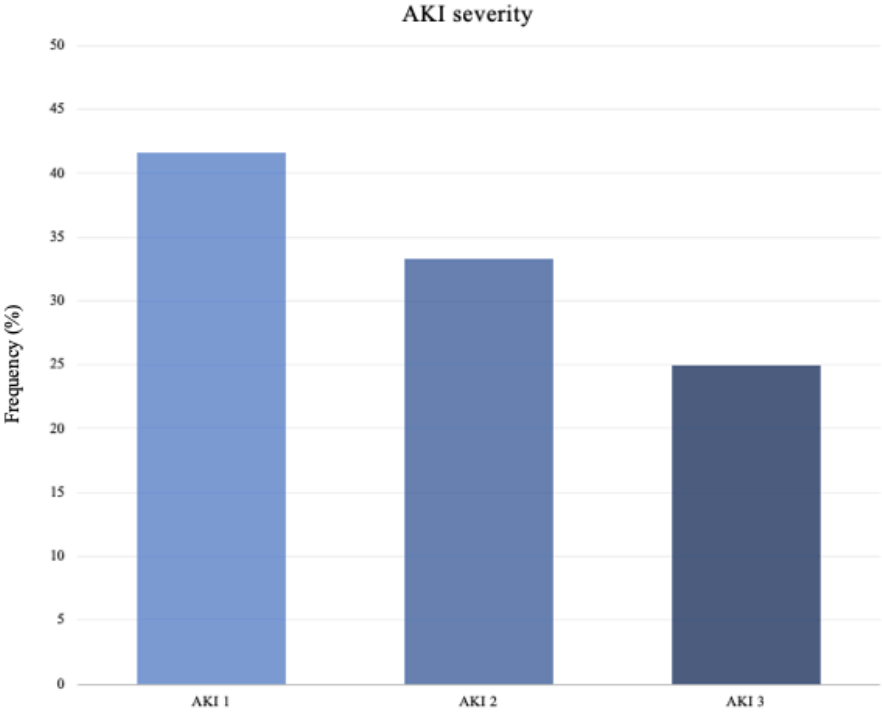
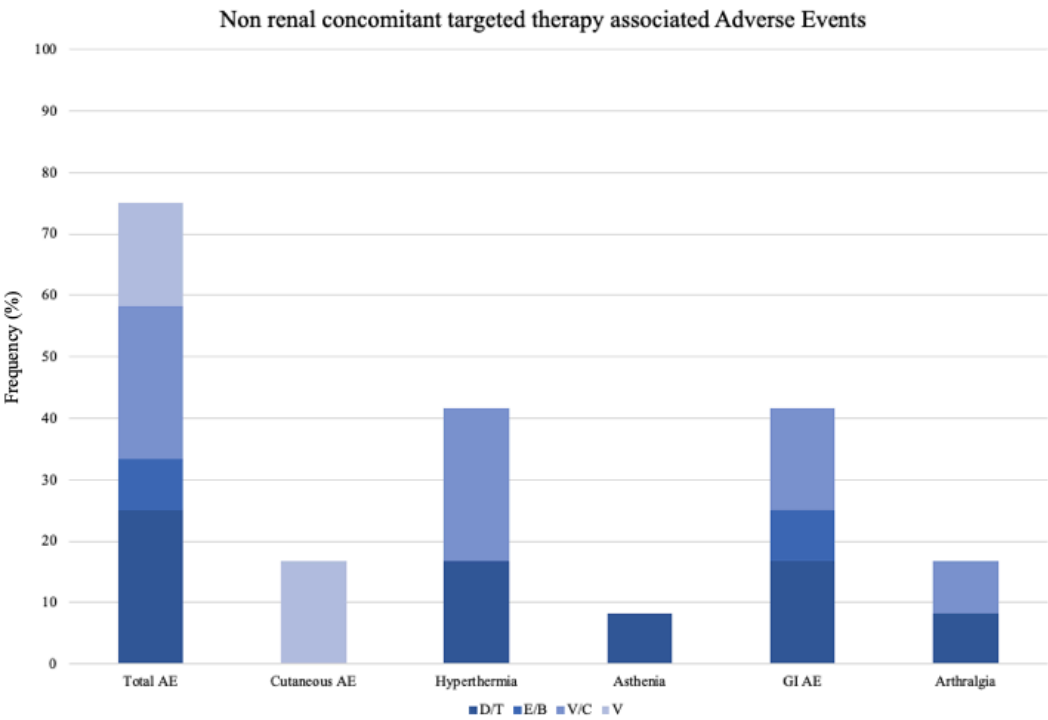


Figure 2: Frequency of extrarenal targeted therapy related adverse events occurring concomitantly with the AKI

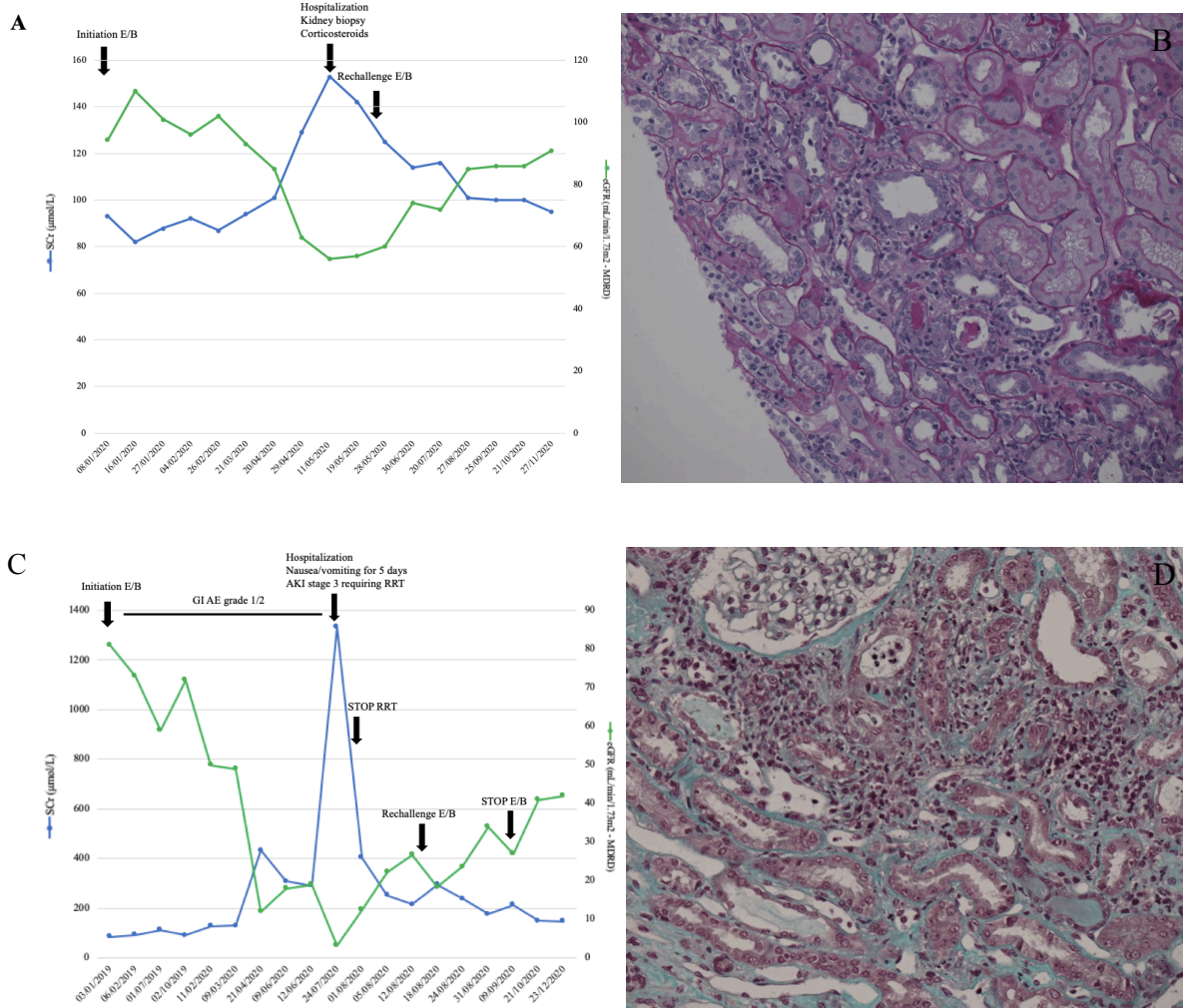


AE, adverse event; GI AE, gastrointestinal adverse event, D/T, dabrafenib/trametinib; E/B, encorafenib/binimetinib; V, vemurafenib; V/C, vemurafenib/cobimetinib.

Figure 3: Evolution of kidney function and kidney biopsy findings

(A) Clinical course of the 32-years-old patient treated with E/B who experienced an AKI stage 1 after 3.9 months. (B) His kidney biopsy showed diffuse interstitial inflammation of the cortex associated with severe tubulitis (Periodic Acid Schiff, x100)

(C) Clinical course of the 65-years-old man treated with E/B who experienced an AKI stage 3 requiring RRT after 18 months. (B) His kidney biopsy showed minimal interstitial inflammation involving less than 10% of the cortex, severe tubulitis and lesions of acute tubular necrosis (Masson's trichome, x100)



AKI, acute kidney injury; SCr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; E/B, encorafenib/binimetinib; RRT, renal replacement therapy; GI AE, gastrointestinal adverse event.

Figure 4: Time between TT initiation and the occurrence of AKI according to treatment combination

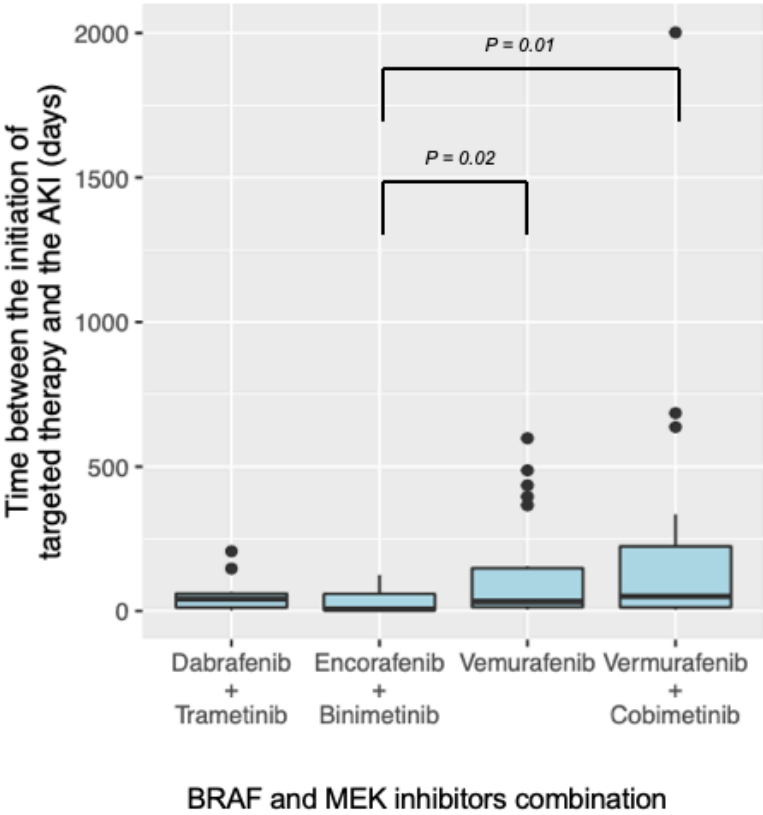


Figure 5: Management of targeted therapy after AKI according to targeted therapy combination

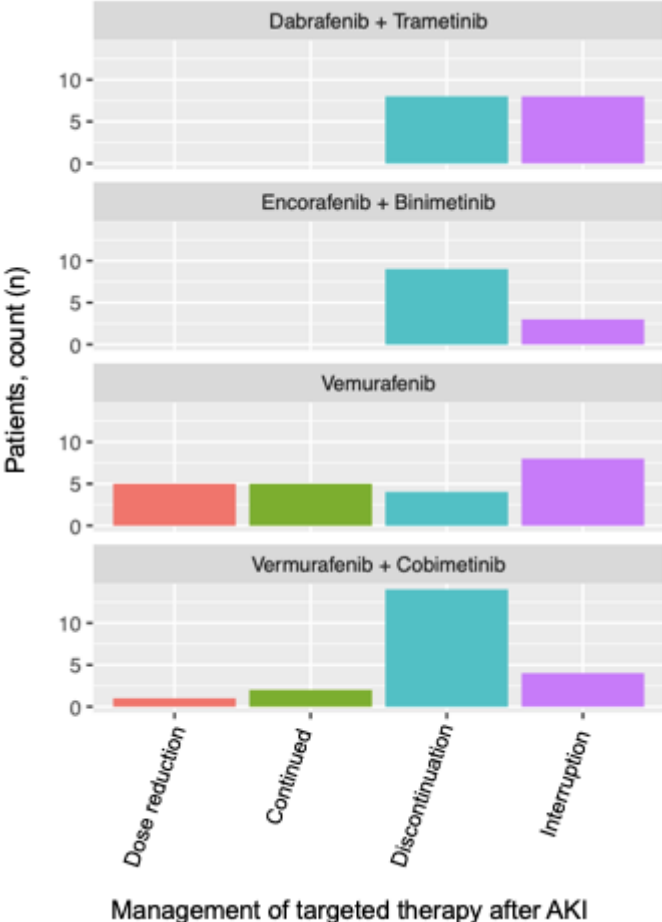


Figure 6: SCr evolution from baseline to the end of follow-up (last known SCr) according to targeted therapy combination

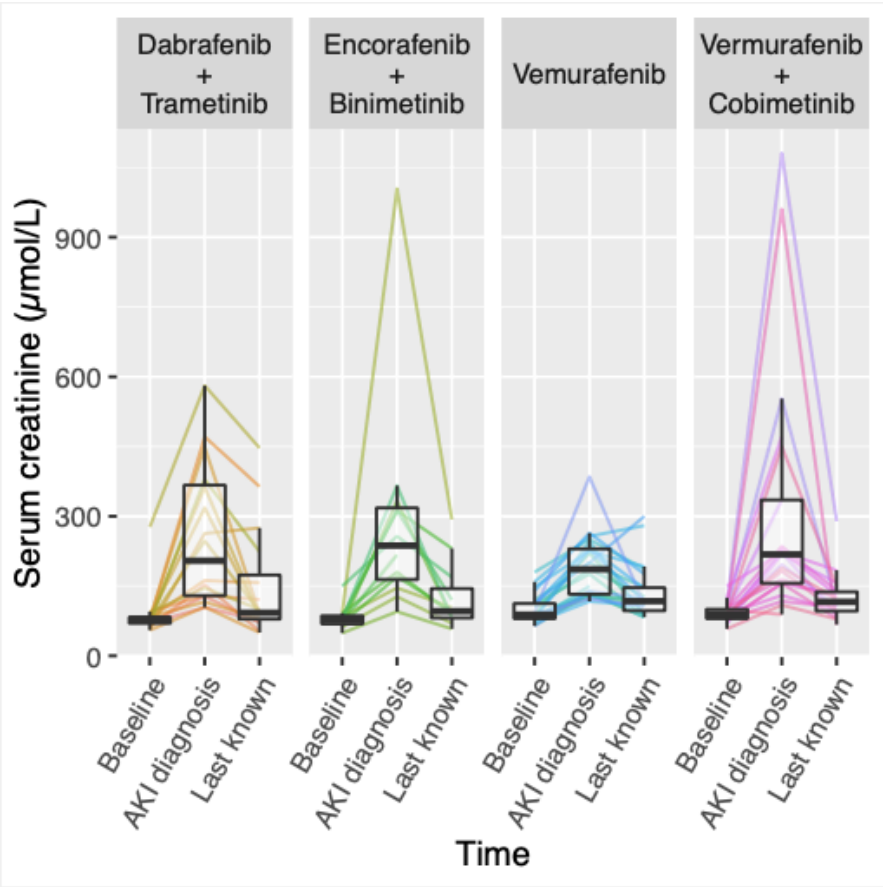


Table 1: Patients' baseline characteristics and comparison between patients who developed TT-AKI and controls

	All patients (n=36)	TT-AKI (n=12)	Controls (n=24)	P value
Age (yr), mean ± SD	66±14	67±15	66±13	0.70
Male, n (%)	30/36 (83%)	11/12 (92%)	19/24 (79%)	0.64
BMI (kg/m ²), mean ± SD	27±5.1	27±5	28±5.2	0.48
Baseline kidney function				
SCr (μmol/L), mean ± SD	82±16	86±19	81±15	0.34
eGFR (MDRD - mL/min/1.73m ²), mean ± SD	81±16	80±20	82±14	0.59
CKD (eGFR < 60mL/min/1.73m ² - MDRD)	3/36 (8.3%)	2/12 (17%)	1/24 (4.2%)	0.57
Comorbidities				
Diabetes, n (%)	4/36 (11%)	2/12 (17%)	2/24 (8.3%)	0.59
HBP, n (%)	18/36 (50%)	7/12 (58%)	11/24 (46%)	0.73
Cardiovascular disease, n (%)	7/36 (19%)	1/12 (8.3%)	5/24 (21%)	0.38
Concomitant medication				
PPI, n (%)	14/36 (39%)	4/12 (33%)	10/24 (42%)	0.73
ACEi/ARB, n (%)	13/36 (36%)	7/12 (58%)	6/24 (25%)	0.071
NSAID, n (%)	5/36 (14%)	4/12 (33%)	1/24 (4.2%)	0.034
Diuretics, n (%)	8/36 (22%)	4/12 (33%)	4/24 (17%)	0.40
Statins, n (%)	12/36 (33%)	2/12 (17%)	10/24 (42%)	0.26
Concurrent ICPI, n (%)	5/36 (14%)	2/12 (17%)	3/24 (12%)	1.00
Prior ICPI, n (%)	3/36 (8.3%)	1/12 (8.3%)	2/24 (8.3%)	1.00
BRAF and MEK inhibitors combination				1.00
D/T, n (%)	12/36 (33%)	4/12 (33%)	8/24 (33%)	
E/B, n (%)	9/36 (25%)	3/12 (25%)	6/24 (25%)	
V, n (%)	6/36 (17%)	2/12 (17%)	4/24 (17%)	
V/C, n (%)	9/36 (25%)	3/12 (25%)	6/24 (25%)	
Prior-AKI adverse events, n (%)	20/36 (56%)	7 (58%)	13/24 (54%)	1.00

TT-AKI, targeted therapy-associated acute kidney injury; BMI, body mass index; SCr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; HBP, high blood pressure; PPI, proton pump inhibitors; ACEi/ARB, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ICPI, immune check point inhibitor; D/T, dabrafenib/trametinib; E/B, encorafenib/binimetinib; V, vemurafenib; V/C, vemurafenib/cobimetinib.

Table 2: Factors associated with TT-AKI, univariate and multivariate models

Variables	No. of patients	No. of events	Univariate analysis			Multivariate analysis		
			OR	95% CI	<i>P</i> value	aOR	95% CI	<i>P</i> value
Age, <i>per</i> 1 year	36	36	1.01	0.98-1.07	0.76			
Gender								
Male	36	30	2.89	0.40-59.3	0.36			
BMI, <i>per</i> 1 kg/m ²	36	36	0.97	0.83-1.12	0.72			
Baseline SCr (μmol/L)	36	36	1.02	0.98-1.07	0.30			
eGFR class (MDRD – mL/min/1.73m ²)	36		0.99	0.95-1.04	0.72			
> 90 <i>vs</i> 59-30		11	0.23	0.09-2.83	0.27			
89-60 <i>vs</i> 59-30		22	0.18	0.07-2.66	0.23			
HBP	36	18	1.66	0.4-1.71	0.48			
Diabetes	36	4	2.20	0.24-20.6	0.46			
CV history	36	7	0.27	0.01-1.90	0.26			
PPI	36	14	0.70	0.15-2.90	0.62			
NSAID	36	5	11.5	1.44-243.8	0.04			
ACEi/ARB	36	13	4.2	1.00-19.7	0.05	15.54	2.16-326.3	0.02
Diuretics	36	8	2.5	0.49-13.1	0.26			
Statins	36	12	0.28	0.038-1.37	0.15	0.064	0.003-0.56	0.03
Prior ICPI	36	3	1.0	0.04-11.6	1.0			
Concurrent ICPI	36	5	1.4	0.17-9.81	0.73			
Prior-AKI adverse events	36	20	1.19	0.29-5.02	0.81			

AKI, acute kidney injury; BMI, body mass index; SCr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HBP, high blood pressure; PPI, proton pump inhibitors; ACEi/ARB, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ICPI, immune check point inhibitor; OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio.

Italic values: in univariate model, only baseline nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure, angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers exposure and statins exposure were significant to a *P* value <0.20 and were included in the multivariate model.

Bold values: statistically significant.

Table 3: Clinical and biological features of AKI according to targeted therapy combination

	All cases (n=12)	V (n=2)	V/C (n=3)	D/T (n=4)	E/B (n=3)
Time after TT initiation (days), mean ± SD	169 (±183)	88 (±112)	30 (±9)	268 (±159)	233 (±278)
SCr (µmol/L), mean ± SD	313 (± 355)	137 (± 16.3)	368 (± 262)	191 (± 109)	550 (±677)
eGFR (MDRD – mL/min/1.73m ²), mean ± SD	31.5 (± 15.2)	45.2 (± 6.7)	20.5 (± 11.6)	34.7 (± 14.3)	29.2 (± 23.9)
Proteinuria (mg/mmol), mean ± SD	36.6 (± 35.4)	19.3 (± 15.1)	47.5 (± 3.5)	52.3 (± 55.2)	19.9 (± 16.1)
Hematuria, n (%)	4/8 (50%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	1/3 (33.3%)
Leukocyturia, n (%)	3/8 (37.5%)	0/2 (0%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	1/3 (33.3%)
Eosinophilia (G/L), mean ± SD	0,2 (± 1.16)	0.24 (± 0.08)	0.18 (± 0.12)	0.19 (± 0.1)	0.23 (± 0.31)
ASAT (UI/L), mean ± SD	63 (± 90)	27 (± 9)	175 (± 139)	24 (± 2)	25 (± 7)
ALAT (UI/L), mean ± SD	27 (± 27)	17 (± 4)	55 (± 48)	19 (± 7)	15 (± 5)
CPK (UI/L), mean ± SD	476 (± 710)	210 (± 46)	1135 (± 1215)	98 (± 66)	366 (± 304)
LDH (UI/L), mean ± SD	439 (± 438)	301 (± 158)	825 (± 718)	284 (± 118)	225 (± 21)
CRP (mg/L), mean ± SD	47 (± 67)	26.4 (± 20.4)	119 (± 117)	26.9 (± 15.6)	15.3 (± 5.5)
Albuminemia (g/L), mean ± SD	34 (± 6.7)	40 (± 5)	31 (± 9)	35 (± 2)	33 (± 7)

TT, targeted therapy; SCr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; D/T, dabrafenib/trametinib; E/B, encorafenib/binimetinib; V, vemurafenib; V/C, vemurafenib/cobimetinib; ASAT, aspartate aminotransferase; ALAT, alanine aminotransferase; CPK, creatinine phosphokinase; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein.

Table 4: Management and evolution of TT-AKI

	All cases (n=12)	V (n=2)	V/C (n=3)	D/T (n=4)	E/B (n=3)
Management of targeted therapy					
Continued, n (%)	6/12 (50%)	1/2 (50%)	1/3 (33.3%)	3/4 (75%)	1/3 (33.3%)
Discontinuation, n (%)	2/12 (16.6%)	1/2 (50%)	1/3 (33.3%)	0/4 (0%)	0/3 (0%)
Interruption, n (%)	4/12 (33.3%)	0/2 (0%)	1/3 (33.3%)	1/4 (25%)	2/3 (66.7%)
Dose reduction, n (%)	4/12 (33.3%)	1/2 (50%)	1/3 (33.3%)	3/4 (75%)	0/3 (0%)
Rechallenge, n (%)	4/12 (33.3%)	0/2 (0%)	1/3 (33%)	1/4 (25%)	2/3 (67%)
Recurrent AKI after rechallenge, n (%)	1/12 (8.3%)	0/2 (0%)	0/3 (0%)	0/4 (0%)	1/3 (33.3%)
Evolution of kidney function					
SCr at 1 month, (μmol/L), mean ± SD	152 (± 74.5)	105 (±46)	161 (±83)	144 (±79)	187 (±94)
SCr at 6 months, (μmol/L), mean ± SD	117 (± 45)	109 (±40)	98 (± 34)	127 (±68)	131 (±35)
Complete recovery at 6 months, n (%)	5/12 (41.6%)	1/2 (50%)	2/3 (67%)	1/4 (25%)	1/3 (33%)
Partial recovery at 6 months, n (%)	7/12 (58.4%)	1/2 (50%)	1/3 (33%)	3/4 (75%)	2/3 (67%)
CKD at the end of follow-up, n (%)	6/12 (50%)	1/2 (50%)	1/3 (33%)	2/4 (50%)	2/3 (67%)

TT, targeted therapy; SCr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; D/T, dabrafenib/trametinib; E/B, encorafenib/binimetinib; V, vemurafenib; V/C, vemurafenib/cobimetinib; CKD, chronic kidney disease.

Table 5: Details on renal adverse event reports according to targeted therapy combination

	All patients (n=72)	D/T (n=16)	E/B (n=12)	V (n=23)	V/C (n=21)	P value
Age (yr), mean ± SD	66±13	66±13	70±8.6	65±14	65±13	0.55
Gender, n (%)						0.18
F	21/72 (29%)	5/16 (31%)	6/12 (50%)	7/23 (30%)	3/21 (14%)	
M	51/72 (71%)	11/16 (69%)	6/12 (50%)	16/23 (70%)	18/21 (86%)	
BMI (kg/m ²), mean ± SD	27±5.7	30±8.8	26±3	25±4.9	27±5.3	0.64
Baseline kidney function						
SCr (μmol/L), ± SD	92±33	88±52	81±25	100±31	93±20	0.015
eGFR (MDRD - mL/min/1.73m ²), mean ± SD	73±20	80±20	76±20	66±20	72±18	0.059
CKD stage, n (%)						0.038
15-29	2/72 (2.8%)	1/16 (6.2%)	0/12 (0%)	1/23 (4.3%)	0/21 (0%)	
30-59	12/72 (17%)	0/16 (0%)	2/12 (17%)	8/23 (35%)	2/21 (9.5%)	
60-89	44/72 (61%)	9/16 (56%)	7/12 (58%)	11/23 (48%)	17/21 (81%)	
>90	14/72 (19%)	6/16 (38%)	3/12 (25%)	3/23 (13%)	2/21 (9.5%)	
Type of cancer, n (%)						0.636
Melanoma	62/71 (87%)	14/16 (88%)	9/12 (75%)	20/22 (91%)	19/21 (91%)	
Other	9/71 (13%)	2/16 (12%)	3/12 (25%)	2/22 (9%)	2/21 (9%)	
Concomitant medication						
PPI, n (%)	16/72 (24%)	3/16 (19%)	0/12 (0%)	7/23 (30%)	6/21 (33%)	0.142
ACEi/ARB, n (%)	38/72 (53%)	8/16 (50%)	5/12 (42%)	10/23 (43%)	15/21 (71%)	0.239
NSAID, n (%)	4/72 (5.6%)	0/16 (0%)	0/12 (0%)	2/23 (8.7%)	2/21 (9.5%)	0.578
Diuretics, n (%)	24/72 (33%)	5/16 (31%)	3/12 (25%)	9/23 (39%)	7/21 (33%)	0.883
Statins, n (%)	19/72 (26%)	3/16 (19%)	4/12 (33%)	7/23 (30%)	5/21 (24%)	0.775
Concurrent ICP, n (%)	3/70 (4.3%)	0/15 (0%)	1/12 (8.3%)	1/22 (4.5%)	1/21 (4.8%)	0.873
Prior ICP, n (%)	7/70 (10%)	2/15 (13.4%)	2/12 (17%)	0/22 (0%)	3/21 (14%)	0.208
Comorbidities						
Diabetes, n (%)	22/72 (31%)	5/16 (31%)	3/12 (25%)	6/23 (26%)	8/21 (38%)	0.829

HBP, n (%)	49/72 (68%)	9/16 (56%)	7/12 (58%)	15/23 (65%)	18/21 (86%)	0.176
Cardiovascular disease, n (%)	19/72 (26%)	3/16 (19%)	2/12 (17%)	7/23 (30%)	7/21 (33%)	0.663
Time between initiation of TT to AKI (days), mean \pm SD	129 \pm 274	51 \pm 55	35 \pm 45	133 \pm 183	237 \pm 451	0.049
Type of renal involvement, n (%)						0.096
AKI stage 1	28/72 (39%)	6/16 (38%)	3/12 (25%)	13/23 (57%)	6/21 (29%)	
AKI stage 2	25/72 (35%)	4/16 (25%)	4/12 (33%)	9/23 (39%)	8/21 (38%)	
AKI stage 3	18/72 (25%)	6/16 (38%)	5/12 (42%)	1/23 (4.3%)	6/21 (29%)	
Nephrotic syndrome	1/72 (1.4%)	0/16 (0%)	0/12 (0%)	0/23 (0%)	1/21 (4.8%)	
SCr at AKI (μ mol/L), mean \pm SD	257 \pm 194	257 \pm 153	293 \pm 241	191 \pm 66	308 \pm 267	0.594
Outpatients (vs. hospitalized), n (%)						0.045
No	53/70 (74%)	15/16 (94%)	9/12 (75%)	13/23 (57%)	16/19 (84%)	
Yes	17/70 (24%)	1/16 (6.2%)	3/12 (25%)	10/23 (43%)	3/19 (16%)	
Associated extra renal adverse events, n (%)	39/72 (54%)	11/16 (69%)	6/12 (50%)	10/23 (43%)	12/21 (57%)	0.462
Kidney biopsy performed, n (%)						0.493
No	58/67 (87%)	13/16 (81%)	10/11 (91%)	19/20 (95%)	16/20 (80%)	
Yes	9/67 (13%)	3/16 (19%)	1/11 (9%)	1/20 (5%)	4/20 (20%)	
Management of targeted therapy						0.003
Dose reduction, n (%)	6/71 (8.5%)	0/16 (0%)	0/12 (0%)	5/22 (23%)	1/21 (4.8%)	
Continued, n (%)	7/71 (9.9%)	0/16 (0%)	0/12 (0%)	5/22 (23%)	2/21 (9.5%)	
Discontinuation, n (%)	35/71 (49%)	8/16 (50%)	9/12 (75%)	4/22 (18%)	14/21 (67%)	
Interruption, n (%)	23/71 (32%)	8/16 (50%)	3/12 (25%)	8/22 (36%)	4/21 (19%)	
Corticosteroid treatment, n (%)	8/71 (11%)	2/16 (12%)	0/12 (0%)	3/23 (14%)	3/21 (14%)	0.67

Last known SCr (μmol/L), mean ±SD	135±77	148±118	127±74	136±59	125±51	0.480
eGFR at the end of the follow-up (mL/min/1.73m ²)	54±25	61±32	54±24	50±20	54±26	0.679

TT-AKI, targeted therapy associated acute kidney injury; BMI, body mass index; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease; HBP, high blood pressure; PPI, proton pump inhibitors; ACEi/ARB, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ICPI, immune check point inhibitor; D/T, dabrafenib/trametinib; E/B, encorafenib/binimetinib; V, vemurafenib; V/C, vemurafenib/cobimetinib

Discussion et perspectives

Notre étude confirme le fait que les inhibiteurs de BRAF et de MEK possèdent une toxicité rénale, principalement tubulo-interstitielle, dont la fréquence reste difficile à estimer. Le délai de survenue des insuffisances rénales aiguës associée à la thérapie ciblée varie fortement, et peut aller de quelques jours après l'initiation du traitement à quelques mois.

Que ce soit dans notre cohorte ou dans l'analyse des cas de toxicité rénale rapportés en pharmacovigilance, la plupart des cas d'IRA associés aux thérapies ciblées sont peu sévères (IRA de stade 1 ou 2). Ceci est particulièrement vrai pour le vemurafenib, ce qui conforte l'hypothèse qu'il possède, en plus d'une véritable toxicité rénale, des capacités d'inhibition de la sécrétion de créatinine au niveau du tube contourné proximal, responsables d'une augmentation de la créatinine sanguine sans baisse du débit de filtration glomérulaire (98), interprétée alors à tort comme une IRA.

Malgré cela, nous avons observé que la majorité des patients de notre cohorte n'ont pas récupéré leur fonction rénale de base et que 50 % d'entre eux ont même développé une maladie rénale chronique à distance de l'épisode d'IRA. L'analyse des cas rapportés de pharmacovigilance a aussi montré que la moyenne du dernier DFGe connu après l'épisode d'IRA était inférieur au DFGe moyen avant l'épisode d'IRA. Malheureusement, il n'a pas été possible d'évaluer le nombre de patients ayant développé une maladie rénale chronique à distance l'IRA car nous n'avons pas suffisamment de données sur l'évolution à moyen et long terme de la fonction rénale chez un grand nombre de patients. Cela est tout de même à souligner, car actuellement, avec l'utilisation des thérapies ciblées, le pronostic de ces patients s'est nettement amélioré, et la survenue d'une maladie rénale chronique pourrait alors avoir un impact à long terme sur leur devenir. Ces hypothèses sont à vérifier dans une nouvelle étude longitudinale, qui comporterait plus de patient.

Il est important de noter que la majorité des cas d'insuffisance rénale aiguë est accompagnée d'un ou plusieurs effets indésirables extrarénaux attribuables à la thérapie ciblée. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hyperthermie, les troubles digestifs et cutanés. Ceci concorde avec des données déjà publiées, et en particulier, avec une étude de cohorte rétrospective étudiant les IRA associés au dabrafenib et au trametinib, dans laquelle tous les épisodes d'IRA induits par la thérapie ciblée étaient associés à des syndromes fébriles (101). Ces effets secondaires extra-rénaux, en particulier l'hyperthermie et les troubles digestifs vont pouvoir participer à la survenue ou à l'aggravation des IRA associées à la thérapie ciblée. En effet, par exemple en cas d'hyperthermie, en particulier si celle-ci résiste au paracétamol, les patients ont souvent recours aux traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui par leurs mécanismes d'action, peuvent entraîner ou aggraver une IRA par des phénomènes hémodynamiques et sont de forts pourvoyeurs de néphrite tubulo-interstitielle aiguë. En cas de troubles digestifs importants, les traitements par diurétiques ou bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) vont également pouvoir participer à l'aggravation d'une IRA. Dans notre analyse univariée, les AINS étaient associés à la survenue d'une IRA associée à la thérapie ciblée mais pas dans l'analyse multivariée. Par contre, les bloqueurs du SRAA étaient indépendamment associés à la survenue d'une IRA. Cette association a également été mise en évidence dans une étude s'intéressant aux épisodes d'IRA associées aux inhibiteurs de check-point (129). Ceci renforce l'idée que les praticiens oncologues ou dermatologues amenés

à suivre ces patients doivent être particulièrement vigilants aux traitements concomitants, en particulier en cas de survenue d'effets secondaires à risque d'IRA.

Une autre hypothèse pourrait expliquer l'association entre la prise d'AINS et les épisodes d'IRA associés à la thérapie ciblée. Dans les études portant sur l'insuffisance rénale aiguë associée aux inhibiteurs de check point, on retrouve fréquemment une association entre traitement pourvoyeur de NTIA tels que les IPP et les AINS et la survenue d'une IRA immuno-induite (120,122,129). Les mécanismes impliqués ne sont pas élucidés mais l'immunothérapie pourrait entraîner une perte de tolérance via l'activation ou la réactivation des lymphocytes T spécifiques de ces traitements chez certains patients. On ne sait pas si le mécanisme des NTIA induite par les thérapies ciblées suit la même physiopathologie, mais certaines études ont montré que les inhibiteurs de BRAF ont un effet immuno-modulateur et peuvent conduire à une augmentation de l'activation des cellules lymphocytaires T (142).

Dans notre cohorte, nous avons identifié le premier cas de NTIA prouvé par biopsie induite par le traitement par encorafenib/binimetinib. L'incidence des NTIA induites par les thérapies ciblées est très difficile à évaluer car peu de patients bénéficient d'une biopsie rénale : dans une étude récente s'intéressant aux IRA associées au dabrafenib et au trametinib, sur les 10 patients qui ont présenté une IRA, un seul a bénéficié d'une biopsie rénale (101). Dans notre cohorte, la seule biopsie rénale réalisée chez un patient traité par dabrafenib et trametinib a montré des lésions modérées de nécrose tubulaire aiguë associées à une fibrose interstitielle. La dernière biopsie a été réalisée chez un patient traité par E/B et a montré principalement des lésions de nécrose tubulaire aiguë. Dans ce cas, même si l'histoire clinique évoquait initialement une nécrose tubulaire aiguë secondaire compliquant une déshydratation sévère (nausées et vomissements depuis 5 jours, avec traitement concomitant par bloqueurs du SRAA), le patient n'a jamais présenté d'hypotension et la fonction rénale ne s'est pas améliorée après plusieurs jours de réhydratation intraveineuse. De plus, la récurrence de l'insuffisance rénale aiguë après la reprise de la thérapie ciblée est très suggestive de la responsabilité de l'encorafenib et du binimetinib dans l'insuffisance rénale aiguë. Dans ce cas, on peut émettre l'hypothèse que l'inhibition de la voie RAF/MEK/ERK par la thérapie ciblée a entraîné une dysfonction tubulaire rendant les cellules tubulaires plus sensibles à l'ischémie induite par l'épisode de déshydratation et le traitement concomitant par bloqueurs du SRAA, ce qui expliquerait la sévérité des lésions alors que le patient n'a jamais présenté d'hypovolémie clinique.

Un cas de syndrome néphrotique a été déclaré en pharmacovigilance sous encorafenib/binimetinib. Aucune biopsie n'a été effectuée mais une étude de *Perico et al.* a déjà montré que les inhibiteurs de BRAF et en particulier le dabrafenib sont responsables d'une altération de l'expression de PLC ϵ 1 et de la néphrine au niveau du diaphragme de fente, responsable de l'apparition d'un syndrome néphrotique (89).

L'utilisation des corticostéroïdes dans le cadre des NTIA d'origine médicamenteuse est débattue (148). Dans notre cohorte, un seul patient a été traité par corticostéroïdes. Sa biopsie rénale montrait une inflammation interstitielle sévère avec granulome. Sa fonction rénale s'est rapidement améliorée à l'initiation des corticostéroïdes. *Seethapathy et al.* ont également rapporté un cas de NTIA induit par le D/T, résolu après corticostéroïdes (101). Dans les déclarations de pharmacovigilance, 8 patients ont été traités par corticostéroïdes, 2 d'entre eux ont bénéficié d'une biopsie rénale montrant des lésions de NTIA. La fonction rénale s'est

rapidement améliorée après le début du traitement par corticostéroïdes. Leur utilisation doit donc se discuter au cas par cas, car leur bénéfice semble être surtout important en cas de lésions inflammatoires sévères au niveau tubulo-interstitiel, pour accélérer la récupération rénale mais également pour limiter l'apparition de lésions de fibrose interstielle secondaire.

L'ensemble de ces résultats confirme les recommandations déjà émises par le Cancer and Kidney International Network (96) pour le suivi des patients sous bithérapie ciblée afin de dépister au mieux les potentielles atteintes rénales imputables à ces traitements. Il semble en effet important qu'un avis soit pris auprès d'un néphrologue en cas d'apparition d'une insuffisance rénale aigue persistante, quel que soit le stade, sous inhibiteurs de BRAF ou de MEK afin de discuter de la prise en charge et de la réalisation d'une biopsie rénale. En effet, une prise en charge spécialisée rapide peut permettre d'éviter d'interrompre la bithérapie ciblée de façon trop prolongée ou de l'arrêter, et de discuter d'un traitement par corticostéroïdes en cas de NTIA.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une population majoritairement caucasienne provenant d'un seul centre, ce qui limite la validité externe des résultats. La petite taille de l'échantillon limite également la puissance statistique et pourrait expliquer l'absence d'association entre la survenue de l'IRA et certains facteurs tels que la prise concomitante d'AINS.

L'analyse des cas de pharmacovigilance a révélé un total de 112 effets indésirables rénaux liés à la thérapie ciblée au niveau national sur une période allant de Janvier 2013 à Mars 2021. Une étude publiée en 2015 par *Jhaveri et al.* s'intéressant également aux déclarations d'effets indésirables rénaux de la FDA sur une période de 2 ans, avait permis de rapporter 135 déclarations (95). Malheureusement, les déclarations de pharmacovigilance sont basées sur des signalements faits principalement par les médecins, et parfois par les patients, ce qui entraîne des biais. En effet, il y a un risque de sur-représentation des effets secondaires les plus graves qui ont tendance à être plus souvent déclarés. De plus, les déclarations sont parfois incomplètes avec un manque d'informations démographiques, sur les comorbidités, les traitements concomitants, l'évolution, raison pour laquelle nous n'avons pu analyser que 72 déclarations (64,2 %).

Bien qu'il s'agisse d'une cohorte rétrospective, tous les dosages de créatinine sérique réalisés de façon systématique tous les mois lors du traitement par thérapie ciblée ont pu être analysés ce qui nous a permis de détecter la grande majorité des cas d'IRA dans cette cohorte.

En conclusion, dans cette cohorte monocentrique de patients traités par thérapie ciblée pour un mélanome métastatique, 4.3 % des patients ont présenté un épisode d'IRA associé à la thérapie ciblée. Le traitement concomitant par un bloqueur du SRAA était indépendamment associé à la survenue d'une IRA. Bien que la néphrotoxicité des inhibiteurs de BRAF et de MEK ne semble pas fréquente, il est important de parfaire nos connaissances sur les caractéristiques des IRA associées à la thérapie ciblée pour pouvoir les dépister rapidement. En effet, la survenue d'une IRA peut conduire à l'arrêt du traitement et au développement d'une maladie rénale chronique qui pourrait avoir un impact à long terme chez ces patients qui ont actuellement une espérance de vie prolongée.

Références bibliographiques

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019. 372 p.
2. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. Janv 2005;41(1):45-60.
3. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Juill 2012;345:e4757.
4. Guizard AV, Woronoff AS, Plouvier S, Hammas K, Lecoffre C et al. Mélanome cutané. Boulogne- Billancourt : Institut national du cancer, mars 2021, 12 p.
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. Déc 2009;27(36):6199-206.
6. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. Sept 1999;17(9):2745-51.
7. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol*. Mars 2004;22(6):1118-25.
8. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Becker JC, Flaherty KT, Grob JJ, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019. *Eur J Cancer*. Mai 2020; 130:126-38.
9. Morrison DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Nov 2012;4(11).
10. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. Dec 2002;298(5600):1911-2.
11. Dhillon AS, Hagan S, Rath O, Kolch W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene*. Mai 2007;26(22):3279-90.
12. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*. Mars 2001;410(6824):37-40.
13. De Luca A, Maiello MR, D'Alessio A, Pergameno M, Normanno N. The RAS/RAF/MEK/ERK and the PI3K/AKT signaling pathways: role in cancer pathogenesis and implications for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets*. Avr 2012;16(sup2):S17-27.
14. Fecher LA, Amaravadi RK, Flaherty KT. The MAPK pathway in melanoma. *Curr Opin Oncol*. Mars 2008;20(2):183-9.
15. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*. Mai 2007;26(22):3291-310.
16. Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Nov 2004;5(11):875-85.
17. Peyssonnaud C, Eychène A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biol Cell*. Sept 2001;93(1-2):53-62.
18. McKay MM, Morrison DK. Integrating signals from RTKs to ERK/MAPK. *Oncogene*. Mai 2007;26(22):3113-21.
19. Marshall CJ. Ras effectors. *Curr Opin Cell Biol*. Avr 1996;8(2):197-204.
20. Barbacid M. Ras genes. *Annu Rev Biochem*. 1987;56:779-827.
21. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. Janv 2003;3(1):11-22.
22. Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer*. Avr 2007;7(4):295-308.
23. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer*. Juin

2003;3(6):459-65.

24. Shih C, Weinberg RA. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. *Cell*. Mai 1982;29(1):161-9.
25. Goldfarb M, Shimizu K, Perucho M, Wigler M. Isolation and preliminary characterization of a human transforming gene from T24 bladder carcinoma cells. *Nature*. Avr 1982;296(5856):404-9.
26. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Robbins KC, Barbacid M. Oncogenes in human tumor cell lines: molecular cloning of a transforming gene from human bladder carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. Mai 1982;79(9):2845-9.
27. COSMIC - Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
28. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res*. Sept 1989;49(17):4682-9.
29. Repasky GA, Chenette EJ, Der CJ. Renewing the conspiracy theory debate: does Raf function alone to mediate Ras oncogenesis? *Trends Cell Biol*. Nov 2004;14(11):639-47.
30. Johnston SR. Farnesyl transferase inhibitors: a novel targeted therapy for cancer. *Lancet Oncol*. Janv 2001;2(1):18-26.
31. Lavoie H, Therrien M. Regulation of RAF protein kinases in ERK signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Mai 2015;16(5):281-98.
32. Karoulia Z, Gavathiotis E, Poulidakos PI. New perspectives for targeting RAF kinase in human cancer. *Nat Rev Cancer*. Nov 2017;17(11):676-91.
33. Rapp UR, Goldsborough MD, Mark GE, Bonner TI, Groffen J, Reynolds FH, et al. Structure and biological activity of v-raf, a unique oncogene transduced by a retrovirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. Juil 1983;80(14):4218-22.
34. Bonner TI, Kerby SB, Suttrave P, Gunnell MA, Mark G, Rapp UR. Structure and biological activity of human homologs of the raf/mil oncogene. *Mol Cell Biol*. Juin 1985;5(6):1400-7.
35. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. Juin 2002;417(6892):949-54.
36. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. Juin 2015; 161(7):1681-96.
37. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. Avr 2003;63(7):1454-7.
38. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature*. Août 2002;418(6901):934.
39. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. Juil 2014;511(7511):543-50.
40. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. Juin 2011;364(24):2305-15.
41. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. Sept 2010;116(11):1919-23.
42. Holderfield M, Deuker MM, McCormick F, McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*. Juil 2014;14(7):455-67.
43. Forbes SA, Beare D, Boutselakis H, Bamford S, Bindal N, Tate J, et al. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution. *Nucleic Acids Res*. Janv 2017;45(D1):D777-83.
44. Wan PTC, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-

RAF. *Cell. Mars* 2004;116(6):855-67.

45. Degirmenci U, Wang M, Hu J. Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy. *Cells. Janv* 2020;9(1):198.

46. Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, Nourry A, Niculescu-Duvas I, Dhomen N, et al. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell. Janv* 2010;140(2):209-21.

47. Kyriakis JM, App H, Zhang X, Banerjee P, Brautigan DL, Rapp UR, et al. Raf-1 activates MAP kinase-kinase. *Nature. Juil* 1992;358(6385):417-21.

48. Dent P, Haser W, Haystead TA, Vincent LA, Roberts TM, Sturgill TW. Activation of mitogen-activated protein kinase kinase by v-Raf in NIH 3T3 cells and in vitro. *Science. Sept* 1992;257(5075):1404-7.

49. Papin C, Eychène A, Brunet A, Pagès G, Pouyssegur J, Calothy G, et al. B-Raf protein isoforms interact with and phosphorylate Mek-1 on serine residues 218 and 222. *Oncogene. Avr* 1995;10(8):1647-51.

50. Eblen ST. Extracellular-Regulated Kinases: Signaling From Ras to ERK Substrates to Control Biological Outcomes. In: *Advances in Cancer Research*. Elsevier; 2018 [cité 10 mai 2021]. p. 99-142.

51. Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors Chur Switz. Mars* 2006;24(1):21-44.

52. Brummer T, Naegele H, Reth M, Misawa Y. Identification of novel ERK-mediated feedback phosphorylation sites at the C-terminus of B-Raf. *Oncogene. Dec* 2003;22(55):8823-34.

53. Subbiah V, Baik C, Kirkwood JM. Clinical Development of BRAF plus MEK Inhibitor Combinations. *Trends Cancer. Sept* 2020;6(9):797-810.

54. Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Curr Opin Oncol. Mars* 2018;30(2):125-33.

55. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med. Juin* 2011;364(26):2507-16.

56. Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet. Juil* 2012;380(9839):358-65.

57. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierto PA. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol. Dec* 2017;18(6):745-54.

58. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med. Juil* 2012;367(2):107-14.

59. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med. Nov* 2014;371(20):1867-76.

60. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol. Sept* 2016;17(9):1248-60.

61. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med. Nov* 2014;371(20):1877-88.

62. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med. Janv* 2015;372(1):30-9.

63. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et

- al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III *BRAF* -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. Nov 2017;377(19):1813-23.
64. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Mai 2018;19(5):603-15.
65. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Oct 2018;19(10):1315-27.
66. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. Fevr 2020;126:33-44.
67. Cotellic. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cotellic>
68. Mekinist. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist>
69. Tafinlar. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>
70. Zelboraf. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf>
71. Braftovi. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>
72. Mektovi. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>
73. Smalley KSM, Lioni M, Dalla Palma M, Xiao M, Desai B, Egyhazi S, et al. Increased cyclin D1 expression can mediate BRAF inhibitor resistance in BRAF V600E-mutated melanomas. *Mol Cancer Ther*. Sept 2008;7(9):2876-83.
74. Paraiso KHT, Xiang Y, Rebecca VW, Abel EV, Chen YA, Munko AC, et al. PTEN loss confers BRAF inhibitor resistance to melanoma cells through the suppression of BIM expression. *Cancer Res*. Avr 2011;71(7):2750-60.
75. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*. Dec 2010;468(7326):973-7.
76. Nikolaev SI, Rimoldi D, Iseli C, Valsesia A, Robyr D, Gehrig C, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic MAP2K1 and MAP2K2 mutations in melanoma. *Nat Genet*. Dec 2011;44(2):133-9.
77. Carlos G, Anforth R, Clements A, Menzies AM, Carlino MS, Chou S, et al. Cutaneous Toxic Effects of BRAF Inhibitors Alone and in Combination With MEK Inhibitors for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. Oct 2015;151(10):1103-9.
78. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *The Oncologist*. Jul 2017;22(7):823-33.
79. Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, Hassel JC, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 2019;4(3):e000491.
80. Hamid, Cowey, Offner, Faries, Carvajal. Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma. *Cancers*. Oct 2019;11(11):1642.
81. Dréno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with

- vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol.* Mai 2017;28(5):1137-44.
82. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol.* Mars 2013;8(3):347-54.
 83. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* Août 2011;22(4):399-406.
 84. Kitchlu A, McArthur E, Amir E, Booth CM, Sutradhar R, Majeed H, et al. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* Juill 2019;111(7):727-36.
 85. Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* Oct 2012;7(10):1713-21.
 86. Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* Mai 2017;376(18):1770-81.
 87. Chaib H, Hoskins BE, Ashraf S, Goyal M, Wiggins RC, Hildebrandt F. Identification of BRAF as a new interactor of PLCepsilon1, the protein mutated in nephrotic syndrome type 3. *Am J Physiol Renal Physiol.* Janv 2008;294(1):F93-99.
 88. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nürnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet.* Dec 2006;38(12):1397-405.
 89. Perico L, Mandalà M, Schieppati A, Carrara C, Rizzo P, Conti S, et al. BRAF Signaling Pathway Inhibition, Podocyte Injury, and Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis.* Juil 2017;70(1):145-50.
 90. Uthurriague C, Thellier S, Ribes D, Rostaing L, Paul C, Meyer N. Vemurafenib significantly decreases glomerular filtration rate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Juil 2014;28(7):978-9.
 91. Regnier-Rosencher E, Lazareth H, Gressier L, Avril MF, Thervet E, Dupin N. Acute kidney injury in patients with severe rash on vemurafenib treatment for metastatic melanomas. *Br J Dermatol.* Oct 2013;169(4):934-8.
 92. Andrassy KM. Comments on « KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease ». *Kidney Int.* Sept 2013;84(3):622-3.
 93. Launay-Vacher V, Zimmer-Rapuch S, Poulalhon N, Fraisse T, Garrigue V, Gosselin M, et al. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: A case series of 8 patients: Vemurafenib Renal Toxicity. *Cancer.* Juil 2014;120(14):2158-63.
 94. Denis D, Franck N, Fichel F, Levi C, Dupin N. Fanconi syndrome induced by vemurafenib: a new renal adverse event. *JAMA Dermatol.* Avr 2015;151(4):453-4.
 95. Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF Inhibitors Vemurafenib and Dabrafenib. *JAMA Oncol.* Nov 2015;1(8):1133-4.
 96. Wanchoo R, Jhaveri KD, Deray G, Launay-Vacher V. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. *Clin Kidney J.* Avr 2016;9(2):245-51.
 97. Wanchoo R, Devoe C, Jhaveri KD. BRAF inhibitors - do we need to worry about kidney injury? *Expert Opin Drug Saf.* Mai 2016;15(5):579-81.
 98. Hurabielle C, Pillebout E, Stehlé T, Pagès C, Roux J, Schneider P, et al. Mechanisms Underpinning Increased Plasma Creatinine Levels in Patients Receiving Vemurafenib for Advanced Melanoma. *PloS One.* 2016;11(3):e0149873.
 99. Jansen YJ, Janssens P, Hoorens A, Schreuer MS, Seremet T, Wilgenhof S, et al. Granulomatous nephritis and dermatitis in a patient with BRAF V600E mutant metastatic melanoma treated with dabrafenib and trametinib. *Melanoma Res.* Dec 2015;25(6):550-4.
 100. Ikesue H, Nagano T, Hashida T. A Case of Acute Kidney Injury Associated With Dabrafenib and Trametinib Treatment for Metastatic Melanoma. *Ann Pharmacother.* Oct 2018;52(10):1051-2.

101. Seethapathy H, Lee MD, Strohbahn IA, Efe O, Rusibamayila N, Chute DF, et al. Clinical features of acute kidney injury in patients receiving dabrafenib and trametinib. *Nephrol Dial Transplant*. Dec 2020;gfaa372.
102. Maanaoui M, Saint-Jacques C, Gnemmi V, Frimat M, Lionet A, Hazzan M, et al. Glomerulonephritis and granulomatous vasculitis in kidney as a complication of the use of BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*. Juin 2017;96(25):e7196.
103. Seethapathy H, Bates H, Chute DF, Strohbahn I, Strohbahn S, Fadden RM, et al. Acute Kidney Injury Following Encorafenib and Binimetinib for Metastatic Melanoma. *Kidney Med*. Juin 2020;2(3):373-5.
104. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol*. Nov 2020;20(11):651-68.
105. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov*. Sept 2018;8(9):1069-86.
106. Yervoy. European Medicines Agency. 2018 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
107. Opdivo. European Medicines Agency. 2018 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>
108. Keytruda. European Medicines Agency. 2018 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
109. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. Janv 2018;378(2):158-68.
110. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol*. Avr 2016;27(4):559-74.
111. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):711-23.
112. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. Janv 2015;372(4):320-30.
113. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. Juin 2015;372(26):2521-32.
114. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.
115. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet M-E, Schaeffer T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. Sept 2015;13:211.
116. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W, et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. Oct 2017;8:730.
117. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. Oct 2017;28(10):2377-85.
118. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. Sept 2016;90(3):638-47.
119. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*.

Janv 2019;34(1):108-17.

120. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohhahn I, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol*. Dec 2019;14(12):1692-700.

121. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45(2):160-9.

122. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated AKI: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. Fevr 2020;31(2):435-46.

123. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of Acute Interstitial Nephritis With Programmed Cell Death 1 Inhibitor Therapy in Lung Cancer Patients. *Am J Kidney Dis*. Août 2016;68(2):287-91.

124. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. Dec 2019;7(1):2.

125. Isik B, Alexander MP, Manohar S, Vaughan L, Kottschade L, Markovic S, et al. Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. *Kidney Int Rep*. Avr 2021;6(4):1022-31.

126. Izzedine H, Gueutin V. Toxicités rénales des inhibiteurs des points de contrôle de l'auto-immunité. *Néphrologie Thérapeutique*. Fevr 2020;16(1):19-26.

127. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2019. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. Mars 2019;17(3):255-89.

128. Sury K, Perazella MA, Shirali AC. Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. Sept 2018;14(9):571-88.

129. Stein C, Burtey S, Mancini J, Pelletier M, Sallée M, Brunet P, et al. Acute kidney injury in patients treated with anti-programmed death receptor-1 for advanced melanoma: a real-life study in a single-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant*. Sept 2020;gfaa137.

130. Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, Chan CT, Crump M, Hogg D, et al. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis*. Oct 2017;70(4):581-5.

131. Kidd JM, Gizaw AB. Ipilimumab-associated minimal-change disease. *Kidney Int*. mars 2016;89(3):720.

132. Gao B, Lin N, Wang S, Wang Y. Minimal change disease associated with anti-PD1 immunotherapy: a case report. *BMC Nephrol*. Dec 2018;19(1):156.

133. Daanen RA, Maas RJH, Koornstra RHT, Steenbergen EJ, van Herpen CML, Willemsen AECAB. Nivolumab-associated Nephrotic Syndrome in a Patient With Renal Cell Carcinoma: A Case Report. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. Dec 2017;40(9):345-8.

134. Ashour T, Nakhoul G, Patil P, Funchain P, Herlitz L. Immune Check Point Inhibitor–Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. Fevr 2019;4(2):355-9.

135. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med*. Juil 2009;361(2):211-2.

136. Gallan AJ, Alexander E, Reid P, Kutuby F, Chang A, Henriksen KJ. Renal Vasculitis and Pauci-immune Glomerulonephritis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Kidney Dis*. Dec 2019;74(6):853-6.

137. Van den Brom RRH, Abdulahad WH, Rutgers A, Kroesen B-J, Roozendaal C, de Groot DJA, et al. Rapid granulomatosis with polyangiitis induced by immune checkpoint inhibition. *Rheumatol Oxf Engl*. Juin 2016;55(6):1143-5.

138. Ascierto PA, Ferrucci PF, Fisher R, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF-mutant melanoma. *Nat Med*. Juin 2019;25(6):941-6.

139. Dummer R, Lebbé C, Atkinson V, Mandalà M, Nathan PD, Arance A, et al. Combined PD-1, BRAF and MEK inhibition in advanced BRAF-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i. *Nat Med.* Oct 2020;26(10):1557-63.
140. Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy Combinations for the Treatment of Cancer. *Trends Immunol.* Jul 2016;37(7):462-76.
141. Pelster MS, Amaria RN. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials. *Ther Adv Med Oncol.* Janv 2019;11:175883591983082.
142. Callahan MK, Masters G, Pratilas CA, Ariyan C, Katz J, Kitano S, et al. Paradoxical activation of T cells via augmented ERK signaling mediated by a RAF inhibitor. *Cancer Immunol Res.* Janv 2014;2(1):70-9.
143. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med.* Avr 2013;368(14):1365-6.
144. Minor DR, Puzanov I, Callahan MK, Hug BA, Hoos A. Severe gastrointestinal toxicity with administration of trametinib in combination with dabrafenib and ipilimumab. *Pigment Cell Melanoma Res.* Sept 2015;28(5):611-2.
145. Urosevic-Maiwald M, Mangana J, Dummer R. Systemic inflammatory reaction syndrome during combined kinase inhibitor therapy following anti-PD-1 therapy for melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* Jul 2017;28(7):1673-5.
146. Thummalapalli R, Melms JC, Mier J, Izar B. Rapid evolution of acute kidney injury after initial infusion of pembrolizumab in a melanoma patient concurrently treated with RAF/MEK inhibitors. *Melanoma Res.* Avr 2020;30(2):219-22.
147. Kyriazis P, Tiwary A, Freeman J, Landry D, Braden G. Atypical anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in a patient with metastatic melanoma treated with mitogen-activated protein kinase and immune checkpoint inhibitors: a case report. *J Med Case Reports.* Dec 2021;15(1):186.
148. Moledina DG, Perazella MA. Treatment of Drug-Induced Acute Tubulointerstitial Nephritis: The Search for Better Evidence. *Clin J Am Soc Nephrol.* Dec 2018;13(12):1785-7.

Annexes

Annexe 1: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017

Introduction

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting. A grading (severity) scale is provided for each AE term.

SOC

System Organ Class (SOC), the highest level of the MedDRA¹ hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions for each AE based on this general guideline:

- Grade 1** Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2** Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3** Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4** Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5** Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a Grade is not available. Not all Grades are appropriate for all AEs. Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some AEs and therefore is not an option.

Definitions

A brief Definition is provided to clarify the meaning of each AE term. A single dash (-) indicates a Definition is not available.

Navigational Notes

A Navigational Note is used to assist the reporter in choosing a correct AE. It may list other AEs that should be considered in addition to or in place of the AE in question. A single dash (-) indicates a Navigational Note has not been defined for the AE term.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.
**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

¹ CTCAE v5.0 incorporates certain elements of the MedDRA terminology. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<https://www.meddra.org/>).

Renal and urinary disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Acute kidney injury	-	-	Hospitalization indicated	Life-threatening consequences; dialysis indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the acute loss of renal function (within 2 weeks) and is traditionally classified as pre-renal (low blood flow into kidney), renal (kidney damage) and post-renal causes (ureteral or bladder outflow obstruction). Navigational Note: Also consider Investigations: Creatinine increased					
Bladder perforation	-	Invasive intervention not indicated	Invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; organ failure; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a rupture in the bladder wall. Navigational Note: -					
Bladder spasm	Intervention not indicated	Antispasmodics indicated	Hospitalization indicated	-	-
Definition: A disorder characterized by a sudden and involuntary contraction of the bladder wall. Navigational Note: -					
Chronic kidney disease	eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) <LLN - 60 ml/min/1.73 m ² or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine >0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m ²	eGFR or CrCl <15 ml/min/1.73 m ² ; dialysis or renal transplant indicated	Death
Definition: A disorder characterized by gradual and usually permanent loss of kidney function resulting in renal failure. Navigational Note: -					
Cystitis noninfective	Microscopic hematuria; minimal increase in frequency, urgency, dysuria, or nocturia; new onset of incontinence	Moderate hematuria; moderate increase in frequency, urgency, dysuria, nocturia or incontinence; urinary catheter placement or bladder irrigation indicated; limiting instrumental ADL	Gross hematuria; transfusion, IV medications, or hospitalization indicated; elective invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent invasive intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation of the bladder which is not caused by an infection of the urinary tract. Navigational Note: -					
Dysuria	Present	-	-	-	-
Definition: A disorder characterized by painful urination. Navigational Note: If associated with an infection, report the infection. For grades higher than Grade 1, consider Renal and urinary disorders: Bladder spasm or Cystitis noninfective; Infections and infestations: Urinary tract infection.					

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Description des atteintes rénales associées aux inhibiteurs de BRAF et de MEK utilisés dans la prise en charge thérapeutique du mélanome

Les thérapies ciblées anti-BRAF et anti-MEK ont considérablement amélioré la survie globale et spécifique des mélanomes mutés BRAF^{V600}. Avec l'utilisation croissante de ces traitements, de plus en plus de cas de toxicité rénale ont été rapportés. Notre objectif était de caractériser la prévalence, les facteurs de risque et les caractéristiques cliniques des atteintes rénales associées aux thérapies ciblées.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique afin d'étudier les épisodes d'insuffisance rénale aiguë associés aux inhibiteurs de BRAF et de MEK chez des patients pris en charge pour un mélanome métastatique dans le service d'onco-dermatologie du CHU de Bordeaux entre Janvier 2013 et Décembre 2020. Le critère de jugement principal était la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA), définie selon la classification KDIGO. L'étiologie de chaque épisode d'insuffisance rénale aiguë a été déterminée pour chaque cas par analyse du dossier médical.

Résultats : 281 patients ont reçu une thérapie ciblée pour un mélanome métastatique durant la période étudiée. 12 patients ont développé une IRA associée à la thérapie ciblée. Les facteurs indépendamment associés à la survenue d'un épisode d'IRA sous thérapie ciblée étaient le traitement par des bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Trois biopsies rénales ont été réalisées dont une mettant en évidence des lésions de néphrite tubulo-interstitielle aiguë, chez un patient traité par encorafenib et binimetinib. 112 effets secondaires rénaux ont été enregistrés au niveau des centres régionaux de pharmacovigilance entre Janvier 2013 et Mars 2021. 67 % des événements indésirables ont été signalés chez des patients de sexe masculin. "Insuffisance rénale aiguë" était l'événement le plus fréquent, signalé chez 74 (66,1 %) patients. Seuls 4 (3,6 %) troubles électrolytiques ont été signalés.

Conclusions : Les inhibiteurs de BRAF et de MEK ont une néphrotoxicité avérée, majoritairement tubulo-interstitielle, pouvant mener au développement d'une maladie rénale chronique au décours, qui va pouvoir impacter le pronostic de ces patients, chez qui ces traitements ont permis une augmentation de la survie globale. À l'avenir, l'utilisation croissante des thérapies ciblées pourrait augmenter l'incidence de leur néphrotoxicité.

Acute kidney injury in patients receiving anti-BRAF and anti-MEK therapy for metastatic melanoma

Background: Anti-BRAF and anti-MEK therapies have significantly improved overall and specific survival of BRAF^{V600} mutant melanoma. With the large use of these treatments, cases of renal toxicity have been increasingly reported over the last ten years. Our objective was to characterize the prevalence, risk factors and clinical features of acute kidney injury associated with targeted therapies.

Methods: We performed a retrospective monocentric cohort study in the University Hospital of Bordeaux studying the kidney outcomes of patients who underwent an anti-BRAF and anti-MEK therapy for a metastatic melanoma between January 2013 and December 2020. The primary outcome was the occurrence of targeted therapy-associated acute kidney injury (TT-AKI), defined as a 1.5-fold increase from baseline in serum creatinine, according to the KDIGO Guidelines. AKI severity and etiology was determined for each case through chart review.

Results: 281 patients received targeted therapy for a metastatic melanoma. Twelve patients developed an AKI associated with the targeted therapy. Independent risk factors for AKI were treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers. Three kidney biopsies were performed: one patient treated with encorafenib and binimetinib had typical lesion of acute interstitial nephritis resolved with corticosteroids. 112 renal adverse event reports were recorded in the national adverse event reporting system between January 2013 and March 2021. 67 % of the adverse events were reported in male patients. Acute kidney injury was the most common adverse renal event, reported in 74 (66.1%) patients. Only 4 (3.6%) electrolyte disorders were reported, included Fanconi syndrome and hypernatremia.

Conclusions: Knowledge of AKI associated with anti-BRAF and anti-MEK therapy is essential. TT-AKI can lead to treatment discontinuation and to CKD. In the future, the growing use of TT may increase the incidence of TT-AKI with a long-term impact on the development of CKD in these patients.

Mots-clés : Insuffisance rénale aiguë, mélanome, inhibiteurs de BRAF, inhibiteurs de MEK, néphrotoxicité

Discipline : Néphrologie
