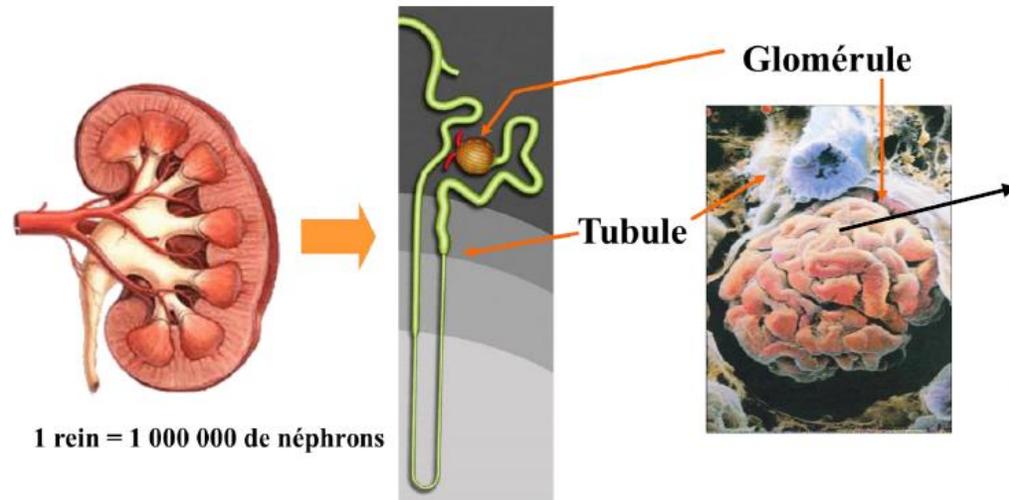


Evaluation de la fonction rénale adaptation posologique chez le patient cancéreux

Rey-Rubio Benjamin
Pharmacien assistant
CHRU de Brest

Rappels physiologiques



- Chaque minute, les 2 reins reçoivent 1L/min de sang soit 25% du débit cardiaque
- 180 litres de sang filtré par jour
- Filtration glomérulaire : 100-125 ml/min
- 1,5 à 2l d'urine excrétée par jour

Rein = fonction d'épuration, équilibre hydro-électrolytique, fonction endocrine

Présentation Dr Aloy (Service ICAR/Néphrologie Pitié Salpêtrière) pour le DIU Pharmacie Clinique (Nantes 2016-2017).

Débit de Filtration glomérulaire (DFG)

- ▶ Définition : débit de sang filtré par le rein par unité de temps (mL/min)
 - ▶ Représente la capacité d'épuration du sang par les reins vis-à-vis des xénobiotiques, métabolites endogène
- ▶ Meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale

Définition de l'insuffisance rénale chronique (IRC)

1.1: DEFINITION OF CKD

1.1.1: CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health. (Not Graded)

Criteria for CKD (either of the following present for > 3 months)

Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER ≥ 30 mg/24 hours; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR < 60 ml/min/1.73 m ² (GFR categories G3a-G5)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

GFR categories in CKD

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Modifications pharmacocinétique chez le patient IRC

- ▶ Modification de l'élimination, mais pas que!
- ▶ Toutes les phases (ADME) peuvent être modifiée (lettre pharmacologue 2010)
 - ▶ Absorption
 - ▶ Modifications pH gastrique
 - ▶ Augmentation de la perméabilité intestinale
 - ▶ Diminution de l'activité enzymatique intestinale et hépatique
 - ▶ Distribution
 - ▶ Baisse de l'albuminémie (fixation des médicaments aux protéines plasmatiques)
 - ▶ Accumulation de toxines urémique (compétition au niveau des sites de fixation)

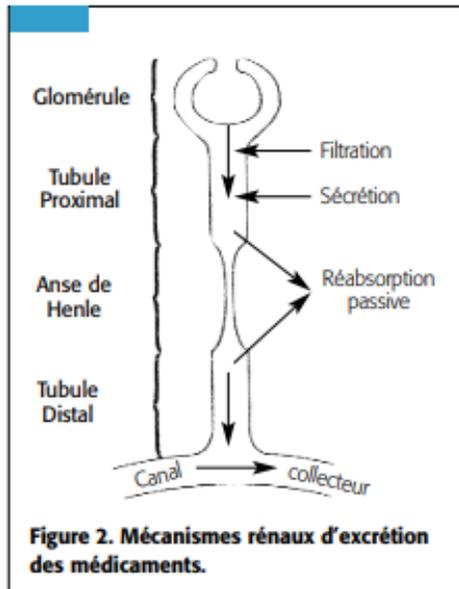
Modifications pharmacocinétique chez le patient IRC

- ▶ Métabolisation

- ▶ Ralentissement des certaines réactions enzymatiques

- ▶ Elimination

- ▶ Diminution des 3 mécanismes d'élimination : filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire, réabsorption tubulaire



Epidémiologie de l'IRC en France

- ▶ Etude MONA-LISA (n=4769)
 - ▶ 35 à 74,9 ans
 - ▶ 3 régions (la communauté urbaine de Lille, le département du Bas-Rhin et le département de la Haute-Garonne)

Tableau 2
Taux de prévalence standardisés des différentes catégories de débit de filtration glomérulaire (DFG).

	Standardisation (population 2009)	
	n (%)	IC95 %
DFG \geq 90 mL/min/1,73 m ²	418 (9,3)	[8,5 % ; 10,2 %]
160-90 mL/min/1,73 m ²	3861 (82,5)	[81,4 % ; 83,6 %]
[30-60 mL/min/1,73 m ²]	441 (8,1)	[7,3 % ; 8,8 %]
Population française ^a	2 424 614	[2 185 146 ; 2 634 149]
[15-30 mL/min/1,73 m ²]	7 (0,11)	[0,03 % ; 0,19 %]
Population française ^a	32 927	[8 980 ; 56 874]
< 15 mL/min/1,73 m ²	0	
Dialyse	0	

^a Effectif en population française (France métropolitaine) correspondant à la prévalence estimée, parmi les sujets âgés de 35 à 74,9 ans.

Epidémiologie des l'IRC chez les patients cancéreux en France

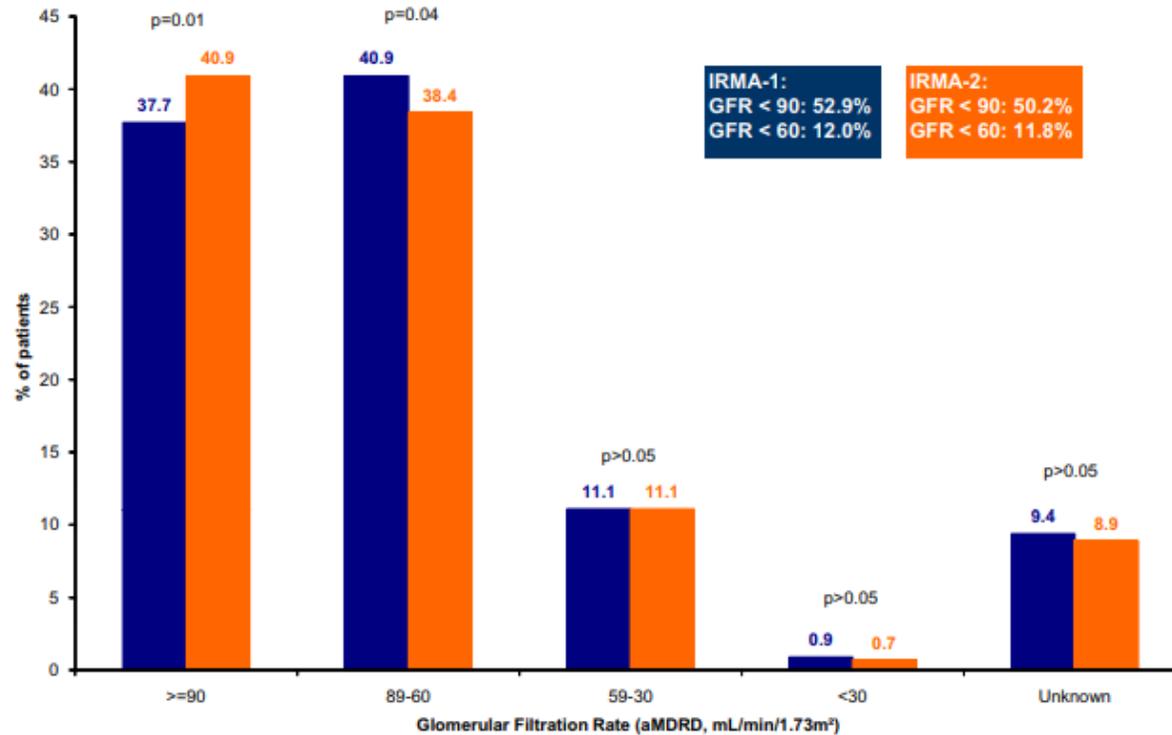


Figure 2. Prevalence of KD in cancer patients: IRMA-1 and IRMA-2 results.

Etude IRMA-1 (n= 4684)
Etude IRMA-2 (n= 4945)

Dans les deux études 7,2% des patients avait une Créatininémie > 110µmol/L

Epidémiologie des l'IRC chez les patients cancéreux en France

- ▶ Etude IRMA-1 (n= 4684)
 - ▶ 80,1% des patients recevait au moins un anticancéreux pouvant être néphrotoxique
 - ▶ 79,9% des patients recevait au moins un médicament devant être adapté

Evaluation de la fonction rénale

METHODE	AVANTAGES	INCONVENIENTS
<p>Marqueur exogène Inuline, ⁵¹Cr-EDTA, ¹²⁵I-iothalamate</p>	<p>Gold standard Substance librement filtrée, ni sécrétée ni réabsorbée par le tubule, «vrai DFG »</p>	<p>Complexe Coût élevé Centres spécialisés Pas en routine (études cliniques, don de rein...)</p>
<p>Créatinine plasmatique</p>	<p>Simple à réaliser Peu couteuse Méthode de mesure standardisée IDMS</p>	<p>Dépend de la masse musculaire : À interpréter en fonction de l'âge, du poids et du sexe. Limitations liées à la sécrétion tubulaire de créatinine -> surestimation du DFG Interactions médicamenteuses : cimétidine, triméthoprime, ARV : inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine Acide ascorbique, céfoxitine... interfèrent avec le dosage de la créatininémie en l'augmentant</p>
<p>Mesure de la clairance de la créatinine endogène= Recueil des urines sur 24 heures $ClCr = (U \times V) / P$ U = Concentration urinaire de Cr (sur tout le recueil) V = Volume des urines des 24 heures P = Concentration sanguine de Cr (créatininémie)</p>	<p>Peu couteuse</p>	<p>Recueil imprécis Limitations liées à la sécrétion tubulaire de créatinine -> surestimation du DFG</p>
<p>Formules d'estimation de la fonction rénale</p>	<p>Simple à réaliser Peu couteuses</p>	<p>Pas utilisables en cas d'IMC <18,5 ou dans situations particulières</p>

Evaluation de la fonction rénale

1976 : Cockcroft-Gault

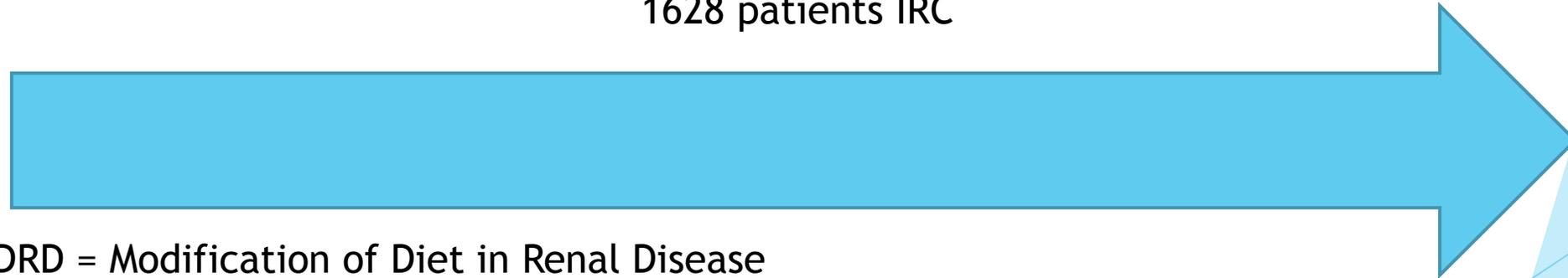
Evalue la clairance
à la créatininémie
Référence : urine de
24h
249 patients

1999 : aMDRD

Evalue le DFG
Référence : marqueur
exogène
Pas évaluée chez
fonction normale
1628 patients IRC

2009 : CKD-EPI

Evalue le DFG
Référence : marqueur
exogène
26 études



MDRD = Modification of Diet in Renal Disease

CKD-EPI = Chronic Kidney-Epidemiology Collaboration

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41.

Levey AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999;130:461-70.

Levey et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med

Evaluation de la fonction rénale

Table 1 | Mathematical approaches to estimate GFR that have been proposed to guide drug dosage adjustment

Equations	Units	Reference
Cockcroft and Gault $CL_{cr} = (140 - \text{age (years)} \times \text{weight (kg)} \times 0.85 \text{ [female]}) / (\text{Scr (mg/dl)} \times 72)$	ml/min	13
MDRD (four-variable) Study equation $GFR = 186.3 \cdot Scr^{-1.154} \cdot Age^{-0.203} \cdot 1.212 \text{ [black]} \cdot 0.742 \text{ [female]}$	ml/min per 1.73 m ²	19
MDRD (four-variable) Study equation for IDMS serum creatinine $GFR = 175.6 \cdot Scr^{-1.154} \cdot Age^{-0.203} \cdot 1.212 \text{ [black]} \cdot 0.742 \text{ [female]}$	ml/min per 1.73 m ²	19
CKD-EPI ^a $GFR_{cr} = 141 \cdot \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \cdot \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \cdot 0.993^{Age} \cdot 1.159 \text{ [black]} \cdot 1.018 \text{ [female]}$	ml/min per 1.73 m ²	17

Abbreviations: CKD-EPI, Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration; CL_{cr} , creatinine clearance; GFR, glomerular filtration rate; IDMS, isotope dilution mass spectroscopy; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease.

^aHere, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1 and age is measured in years.

Limites de la formule Cockcroft-Gault

- ▶ Sujets âgés :
 - ▶ Cockcroft-Gault à la plus faible précision par rapport MDRD et CKD-EPI
 - ▶ Sous estimation de la fonction rénale estimée Cockcroft-Gault
- ▶ Sujets obèses ou surpoids :
 - ▶ Surestimation de la fonction rénale estimée par Cockcroft-Gault.
- ▶ Patients cachectiques:
 - ▶ Surestimation de la fonction rénale par Cockcroft-Gault et MDRD.

Froissart et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:763-73.

Flamand et al. GFR estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *Am J Kidney Dis.*2012;60(5):847-849.

Recommandations pour l'adaptation posologique

policy forum

<http://www.kidney-international.org>

© 2011 International Society of Nephrology

Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

Gary R. Matzke¹, George R. Aronoff², Arthur J. Atkinson Jr³, William M. Bennett⁴, Brian S. Decker⁵, Kai-Uwe Eckardt⁶, Thomas Golper⁷, Darren W. Grabe⁸, Bertram Kasiske⁹, Frieder Keller¹⁰, Jan T. Kielstein¹¹, Ravindra Mehta¹², Bruce A. Mueller¹³, Deborah A. Pasko¹⁴, Franz Schaefer¹⁵, Domenic A. Sica¹⁶, Lesley A. Inker¹⁷, Jason G. Umans¹⁸ and Patrick Murray¹⁹

The logo for the Haute Autorité de Santé (HAS) features the letters 'HAS' in a stylized font. The 'H' and 'A' are blue, while the 'S' is red. A red swoosh underline is positioned beneath the 'A' and 'S'.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

- ▶ Estimer le débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI
- ▶ Doser la créatininémie par méthode enzymatique

KDIGO : CKD-EPI formule la plus précise pour estimer le DFG et semble être la méthode de choix pour l'évaluation de l'IRC.

HAS : CKD-EPI pour l'évaluation de la fonction rénale mais Cockcroft-Gault pour l'adaptation posologique.

Les recommandations d'adaptation RCP de dose sont fait selon Cockcroft-Gault?

La Lettre d'ICAR

L'information evidence-based, analysée, mise en perspective pour le Bon Usage Clinique du Médicament

Adaptations posologiques : non, les études ne sont pas toutes faites avec Cockcroft Gault !

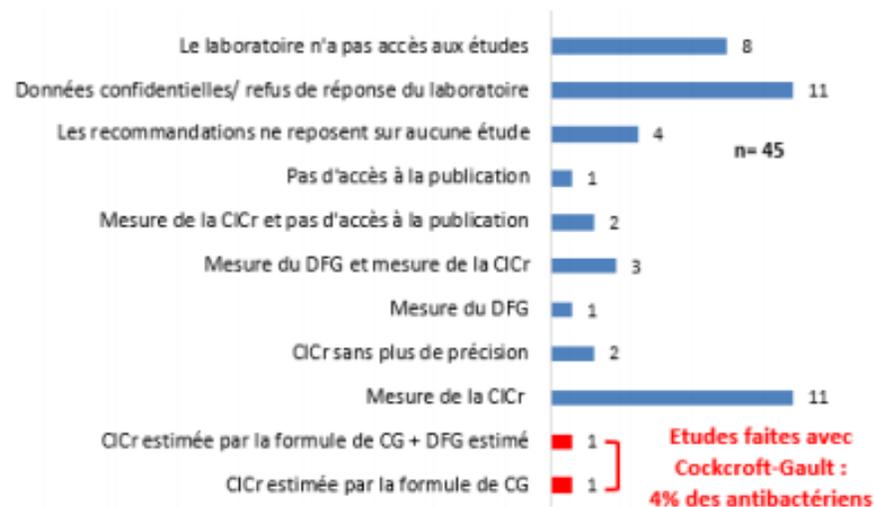


Figure 1 : Méthodes d'évaluation de la fonction rénale utilisées dans les études d'adaptation posologique des anti-infectieux à usage systémiques.

Conclusion

- ▶ Prévalence importante de l'IRC chez les patients notamment cancéreux
- ▶ Nécessité d'adapté les médicaments en cas d'IRC, mais comment?
 - ▶ Pas de consensus
 - ▶ Malgré ses limites la formule de Cockcroft fait de la résistance!
 - ▶ Attention au patient cachectique, obèse, >75 ans, type non caucasien
 - ▶ Si impossibilité d'estimé correctement le DFG -> le mesurer avec traceur exogène
- ▶ Développement nouveau médicament: nécessité de recommandations d'adaptations en fonction d'un DFG mesuré (Guidelines EMA 2015)