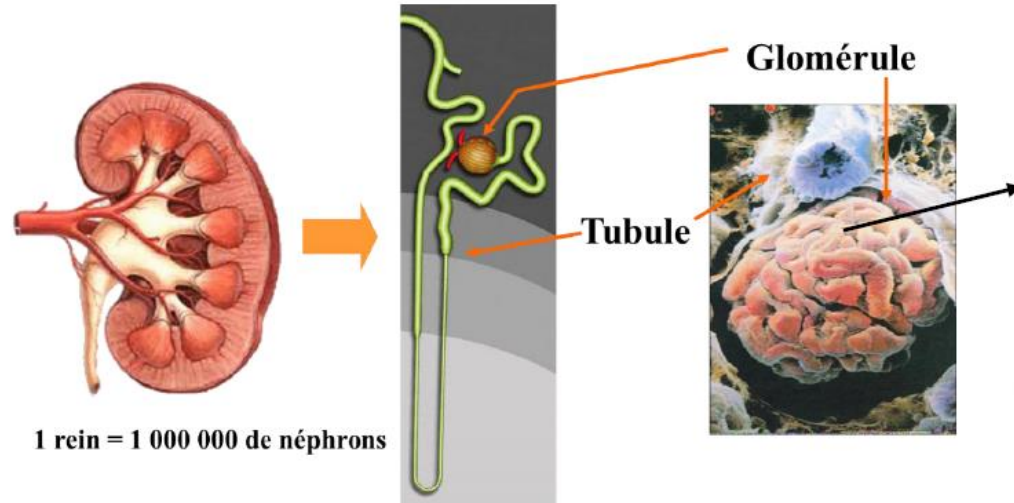


# Evaluation de la fonction rénale adaptation posologique chez le patient cancéreux

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 $\geq 30$ mg/24 hours; ACR $\geq 30$ mg/g [ $\geq 3$ 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 <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> )	Terms
G1	$\geq 90$	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)

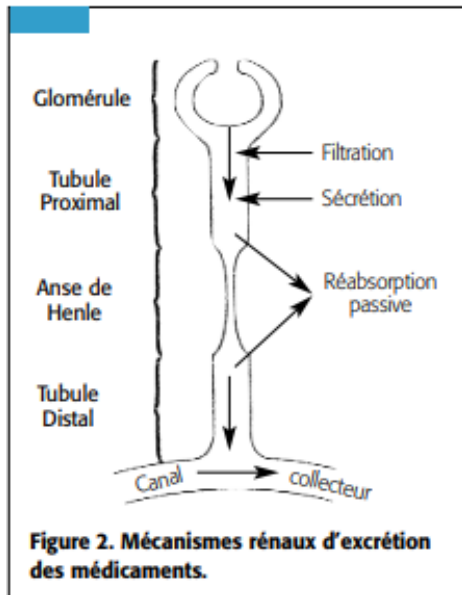
# Modifications pharmacocinétique chez le patient IRC

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

<sup>a</sup> 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

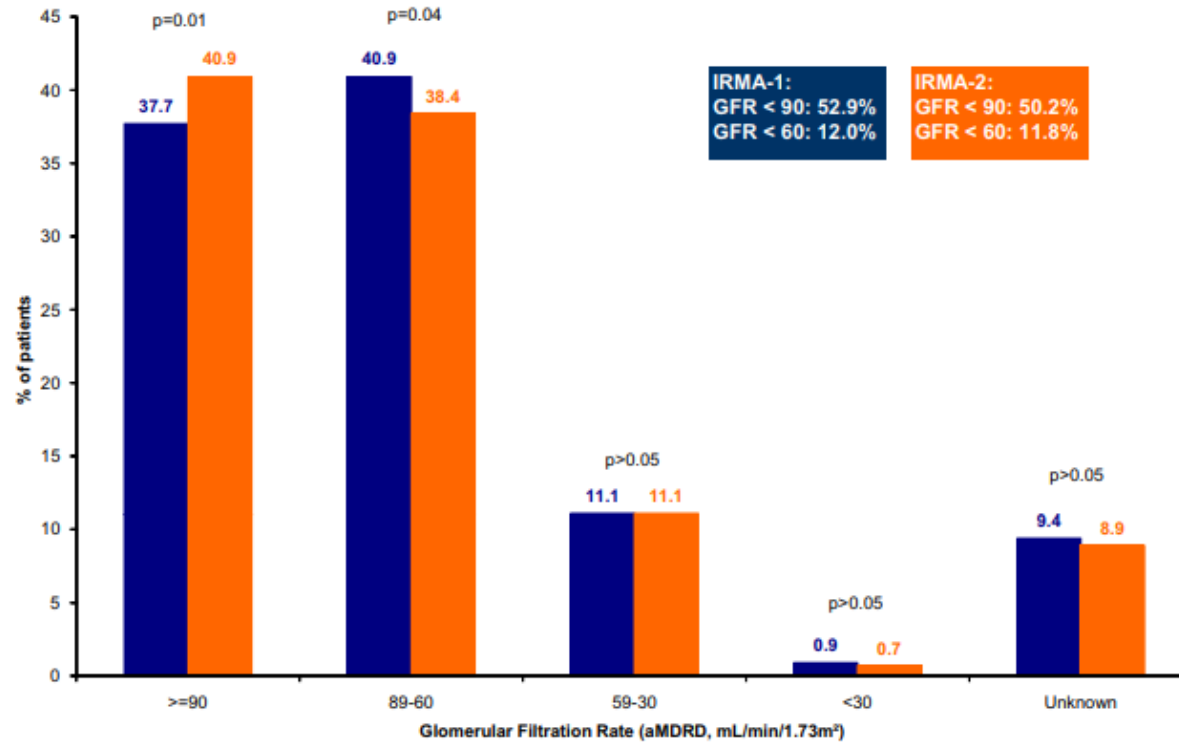


Figure 2. Prevalence of KD in cancer patients: IRMA-1 and IRMA-2 results.

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, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>125</sup>I-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 -&gt; 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 <math>ClCr = (U \times V) / P</math> 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 -&gt; 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 &lt;18,5 ou dans situations particulières</p>

# Evaluation de la fonction rénale

1976 : Cockcroft-Gault

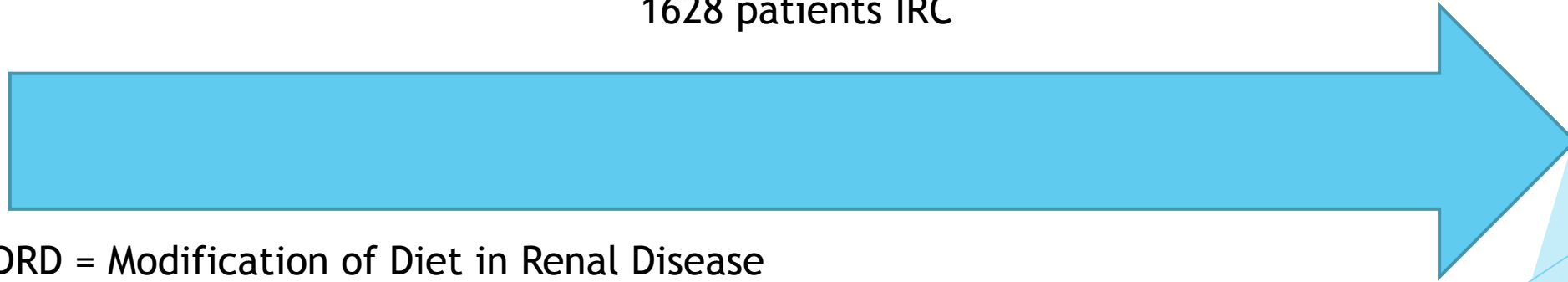
Evalue la clairance  
à la créatininémie  
Référence : urine de  
24h  
249 patients

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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	19
CKD-EPI <sup>a</sup> $GFR_{cr} = 141 \cdot \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \cdot \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \cdot 0.993^{Age} \cdot 1.159 \text{ [black]} \cdot 1.018 \text{ [female]}$	ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	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.

<sup>a</sup>Here,  $\kappa$  is 0.7 for females and 0.9 for males,  $\alpha$  is  $-0.329$  for females and  $-0.411$  for males, min indicates the minimum of  $Scr/\kappa$  or 1, and max indicates the maximum of  $Scr/\kappa$  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. Matzke<sup>1</sup>, George R. Aronoff<sup>2</sup>, Arthur J. Atkinson Jr<sup>3</sup>, William M. Bennett<sup>4</sup>, Brian S. Decker<sup>5</sup>, Kai-Uwe Eckardt<sup>6</sup>, Thomas Golper<sup>7</sup>, Darren W. Grabe<sup>8</sup>, Bertram Kasiske<sup>9</sup>, Frieder Keller<sup>10</sup>, Jan T. Kielstein<sup>11</sup>, Ravindra Mehta<sup>12</sup>, Bruce A. Mueller<sup>13</sup>, Deborah A. Pasko<sup>14</sup>, Franz Schaefer<sup>15</sup>, Domenic A. Sica<sup>16</sup>, Lesley A. Inker<sup>17</sup>, Jason G. Umans<sup>18</sup> and Patrick Murray<sup>19</sup>

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.

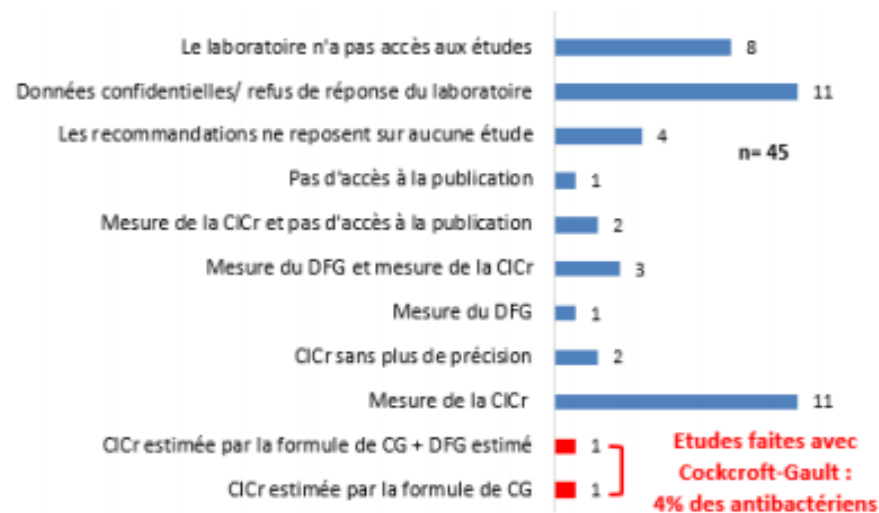
HAS : CKD-EPI pour l'évaluation de la fonction rénale mais Cockcroft-Gault pour l'adaptation posologique.

# 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)