

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TOURS « Philippe MAUPAS »

Année 2012

N°

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Marie- Pierre KUZZAY

Née le 21 Juillet 1985 à Nancy (54)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 SEPTEMBRE 2012

**ÉTUDE DE L'IMPACT DE L'UTILISATION DE LA FORMULE MDRD POUR
L'ESTIMATION DE LA FONCTION RÉNALE DES PATIENTS TRAITÉS PAR
SELS DE PLATINE AU CHRU DE TOURS**

JURY

Président : Monsieur le Docteur ANTIER Daniel : Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier – UFR de Pharmacie de Tours, CHRU de Tours

Membres : Monsieur le Docteur LEMARE François : Maître de Conférences Universitaires, Praticien Hospitalier – UFR de Pharmacie Paris V, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur POINTREAU Yoann : Chef de clinique assistant du CORAD – CHRU Tours

Monsieur le Docteur POURRAT Xavier : Praticien Hospitalier – CHRU de Tours

Monsieur le Docteur TOURNAMILLE Jean-François : Praticien Hospitalier – CHRU de Tours

ANNÉE : 2011 - 2012

Doyen : Pr Alain GUEIFFIER

Assesseurs : Pr Jacques GORE & M. Bernard YVONNET & Pr Pierre DUBOIS

ENSEIGNANTS

19 PROFESSEURS

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - BIOÉPIDÉMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - BIOÉPIDÉMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
CHIRON	Jean-Paul	MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE - BIOÉPIDÉMIOLOGIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CRECHE	Joël	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
DELONCLE	Roger	HYGIÈNE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DOMENECH	Jorge	HÉMATOLOGIE
DUBOIS	Pierre	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
ENGUEHARD-	Cécile	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
GUEIFFIER		
FRESLON	Jean-Louis	PHARMACOLOGIE
GORE	Jacques	PHYSIOLOGIE
GUEIFFIER	Alain	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
MAUPOIL	Véronique	PHARMACOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE - BIOÉPIDÉMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

1 PROFESSEUR ÉMÉRITE

RIDEAU	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
---------------	-------------	--

43 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD	Emilie	PHARMACIE GALÉNIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIÈNE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BOUDESOCQUE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOÉPIDÉMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
COHEN-JONATHAN	Simone	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
COMBESCOT	Catherine	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
COURTOIS	Martine	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
DEBIERRE	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DOUZIECH-	Laurence	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
EYROLLES		
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHEMATIQUES
ERNOUF	Dominique	HYGIÈNE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
HOINARD	Claude	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAMANDE	Janine	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - BIOÉPIDÉMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
LESAGE	Gérard	MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE - BIOÉPIDÉMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALÉNIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALÉNIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE
PAPON	Nicolas	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SABOURIN	Caroline	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE ET MATHEMATIQUES

VELGE-ROUSSEL

Florence

IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

VERCOUILLIE

VERGOTE

VIERRON

YVONNET

ZHANG

Johnny

Jackie

Emilie

Bernard

Bei-Li

BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES

BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES

BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES

MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - BIOÉPIDÉMIOLOGIE

PHARMACOLOGIE

2 DIRECTEURS DE RECHERCHE

COURSAGET

Pierre

INSERM (Virologie Moléculaire)

CHALON

Sylvie

INSERM

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC

Marie-Noëlle

INRA

MOIRE

Nathalie

INRA

1 ATER

DUMAS

Jean-François

BIOCHIMIE GÉNÉRALE ET BIOTHÉRAPIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS



UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS
TOURS

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
“PHILIPPE MAUPAS”

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Table des matières	6
Liste des abréviations	8
Table des figures	11
Table des tableaux	13
Table des annexes.....	14
Introduction	15
I. Les sels de platine	16
A. Généralités.....	16
1. Épidémiologie	16
2. Biologie de la cellule cancéreuse et cibles thérapeutiques.....	19
3. Arsenal thérapeutique de la chimiothérapie	31
B. Cas particuliers des sels de platine	42
1. Historique des sels de platine	42
2. Structure chimique	44
3. Mécanisme d'action	45
4. Pharmacocinétique	49
C. Utilisation thérapeutique des sels de platine.....	56
1. Indications des sels de platine	56
2. Modalités d'administration des sels de platine	68
3. Contre-indications des sels de platine	70
4. Toxicité des sels de platine.....	71
D. Calcul de la dose de carboplatine	77
1. Formule de Calvert.....	77
2. Formule d'Egorin	78
3. Formule de Chatelut	78
4. Suivi thérapeutique du carboplatine	79
E. Limites d'utilisation des sels de platine	79
1. Mécanismes communs de résistance.....	80
2. Cisplatine.....	82
3. Carboplatine	83
II. Étude de l'impact de l'utilisation de la formule MDRD sur la prescription des sels de platine au CHRU de Tours	84
A. Formules utilisées pour l'estimation de la clairance de la créatinine.....	85
1. Généralités.....	85
2. Formules les plus utilisées pour l'estimation de la clairance de la créatinine.....	90
3. Recommandations	92
B. Présentation de l'étude.....	93
1. Contexte	93
2. Matériel et méthodes	94
3. Résultats	100

C. Discussion.....	124
1. Supériorité incontestable de l'équation MDRD sur CG pour l'estimation du DFG ..	125
2. Biais et limites	149
3. Conclusion.....	150
D. Plusieurs perspectives d'avenir	151
1. La cystatine C : un marqueur d'avenir du débit de filtration glomérulaire.....	151
2. De nombreuses études aux résultats prometteurs.....	154
2. Une nouvelle équation émergente : CKD-EPI	160
Conclusion.....	165
Références	168
Annexes	181

Liste des abréviations

5-FU : 5-fluorouracile

Ac : anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

aMDRD : formule abrégée MDRD

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

ATP : adénosine triphosphate

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AUC : area under the curve (aire sous la courbe)

AW50 : average within 50 %

BCR-ABL : Breakpoint cluster region – Abelson

BEP : bléomycine – étoposide - cisplatine

CAM : cell adhesion molecules

CDDP : cis-diammino-dichloro-platinum

CG : Cockcroft et Gault

CH : Centre Hospitalier

CHRU / CHU-R : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CI : contre-indication

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CLCC : Centres de Lutte Contre le Cancer

Cl_{cr} : clairance de la créatinine

CMV : cisplatine – méthotrexate – vinblastine

COMED : Comité du Médicament

CP : cyclophosphamide - cisplatine

CRP : C reactive protein

CSP : cellules souches périphériques

Cys C : cystatine C

DACH : diaminocyclohexane

ddl : degré de liberté

DFG : débit de filtration glomérulaire

DHAP : cisplatine – cytarabine – dexamethasone
ECBU : examen cytobactériologique des urines
E. Coli : Escherichia coli
EDTA : acide éthylène diamine tétra acétique
EGF : epidermal growth factor
EGFR : epidermal growth factor receptor
EP : étoposide - cisplatine
ESPIC : établissements de santé privés d'intérêt collectif
FDA : Food and Drug Administration
h : heure
HAS : Haute Autorité de Santé
HDAC : histone désacétylase
HER : human epidermal growth factor receptor
HMG : high mobility group
IC : intervalle de confiance
ICE : ifosfamide – cisplatine - étoposide
IDMS : spectrométrie de masse par dilution isotopique
Ig : immunoglobuline
IMC : indice de masse corporelle
IR : insuffisance rénale
IRA : insuffisance rénale aigue
IRC : insuffisance rénale chronique
IRMA : Insuffisance Rénale et Médicaments Anticancéreux
IV : intraveineux(se)
IVD : IV directe
J : jour
K/DIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LCR : liquide céphalo-rachidien
LH-RH : luteinizing hormone releasing hormone
LNH : lymphome non hodgkinien
MAJ : mise à jour
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease
MMR : mismatch repair

MRC : maladie rénale chronique
MVAC : méthotrexate – vinblastine – doxorubicine - cisplatine
MVEC : méthotrexate – vinblastine – épirubicine - cisplatine
NER : nucleotide excision repair
NKF–KDOQI : National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : oto-rhino-laryngé
PETIA : particle enhanced turbidimetric immunoassay
PENIA : particle enhanced nephelometric immunoassay
PS : Performance Status
PSA : prostatic specific antigen
Pt : platine
PTT : protocole thérapeutique temporaire
ROC : receiver operating characteristic
RT : radiothérapie
SAA: spectrométrie d'absorption atomique
SC : surface corporelle
SG : sous-groupe
SIOG : Société Internationale d'Oncologie Gériatrique
STP : suivi thérapeutique pharmacologique
TPF : docétaxel – cisplatine – 5-FU
UV : ultraviolet
VEGF : vascular endothelial growth factor

Table des figures

Figure 1 : Évolution de l'incidence des cancers en France de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2011.....	17
Figure 2 : Évolution de la mortalité observée par cancer de 1984-1988 à 2004-2008 en France selon le sexe. Projections pour l'année 2011.	18
Figure 3 : Évolution du nombre de patients traités par chimiothérapie dans les établissements de santé français.	18
Figure 4 : Transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.....	19
Figure 5 : Les propriétés acquises de la cellule cancéreuse.	20
Figure 6 : Schéma de transduction intracellulaire des signaux.	22
Figure 7 : Inhibition de contact.	23
Figure 8 : L'angiogenèse.....	25
Figure 9 : Anomalies génétiques responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.....	26
Figure 10 : Schématisation d'une mutation ponctuelle.....	28
Figure 11 : Schématisation d'un réarrangement chromosomique.....	28
Figure 12 : Schématisation d'une amplification génique.....	29
Figure 13 : Cycle cellulaire et anticancéreux.....	32
Figure 14 : Les différentes stratégies d'inhibition de la prolifération tumorale.....	38
Figure 15 : Évolution du nombre de molécules mises sur le marché depuis 2004.	41
Figure 16 : Pathologies concernées par les molécules mises sur le marché français depuis 2004.....	42
Figure 17 : Structure chimique du cisplatine.	43
Figure 18 : Structure chimique des autres dérivés du platine.	44
Figure 19 : Bioactivation des complexes du platine.	46
Figure 20 : Mécanisme de formation des adduits platine/ADN.....	46
Figure 21 : Sites nucléophiles sensibles à l'alkylation dans l'ADN.	47
Figure 22 : Nature des adduits de platine.....	48
Figure 23 : Évolution des concentrations plasmatiques du carboplatine en fonction du temps après une administration en bolus IV pour un modèle bicompartimental.....	50
Figure 24 : Clairance d'élimination et contribution rénale des dérivés du platine.	55
Figure 25 : Principales caractéristiques du cisplatine, carboplatine et oxaliplatine.....	55
Figure 26 : Conséquences de la variabilité interindividuelle pharmacocinétique.....	84
Figure 27 : Relation entre le DFG (en mL/min) et la créatinine sérique (en $\mu\text{mol/L}$).	86
Figure 28 : Relation entre le débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation MDRD à 6 variables et le débit de filtration glomérulaire mesuré.....	91
Figure 29 : Répartition de la population étudiée par tranches d'âge.....	101
Figure 30 : Représentation des écarts obtenus entre les estimations des clairances rénales des phases selon les équations de CG et MDRD dans les différents sous-groupes d'IMC.....	105
Figure 31 : Représentation des écarts obtenus entre les estimations des clairances rénales selon les équations de CG et MDRD dans les différents sous-groupes d'âge et d'IMC combinés.....	113
Figure 32 : Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.....	116
Figure 33 : Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC, pour une estimation de la clairance rénale estimée par MDRD inférieure à 60 mL/min.....	117
Figure 34 : Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'âge, selon la formule choisie pour l'estimation des clairances rénales.....	119

Figure 35 : Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC combinés à l'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.	120
Figure 36 : Répartition des phases à base de cisplatine malgré une clairance rénale estimée par CG inférieure à 60 mL/min, selon les catégories déterminées.	123
Figure 37 : Représentation schématique des effets de l'application (A) ou non (B) de la standardisation à la surface corporelle chez des sujets de corpulences très différentes.	125
Figure 38 : Moyennes d'erreur relative (DFG estimé – DFG mesuré/ DFG mesuré *100) par sexe pour l'équation de CG corrigée et l'équation de MDRD.	127
Figure 39 : Corrélation entre le carboplatine libre et l'estimation du débit de filtration glomérulaire.	128
Figure 40 : Représentation de la différence moyenne entre le DFG mesuré et le DFG estimé au moyen des formules de MDRD et CG, en fonction de l'IMC.	130
Figure 41 : Moyennes et tendance linéaire d'erreur relative (DFG estimé – DFG mesuré/ DFG mesuré *100) stratifié en fonction de l'IMC pour l'équation de CG corrigée et l'équation de MDRD.	131
Figure 42 : Modélisation de l'évolution avec l'âge du débit de filtration glomérulaire estimé à partir des formules MDRD et CG.	136
Figure 43 : Représentation de la différence moyenne entre le DFG mesuré et le DFG estimé au moyen des formules de MDRD et CG, en fonction de l'âge et du sexe.	138
Figure 44 : Moyennes et tendance linéaire d'erreur relative (DFG estimé – DFG mesuré/ DFG mesuré *100) stratifié en fonction de l'âge pour l'équation de CG corrigée et l'équation de MDRD.	139
Figure 45 : Distribution des patients selon les stades de maladie rénale chronique par CG et MDRD.	143
Figure 46 : Impact de l'utilisation de l'équation MDRD sur les stades de maladie rénale chronique déterminés par CG.	144
Figure 47 : Courbes ROC comparant la formule de CG et l'équation MDRD pour le diagnostic d'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/min/1.73 m ²) chez 160 patients diabétiques.	145
Figure 48 : Débit de filtration glomérulaire mesuré par ⁵¹ Cr-EDTA (i-GFR) chez 122 patients diabétiques néphropathes répartis selon leur IMC.	146
Figure 49 : Concordance des équations MDRD, CG et CG ajustée selon le poids idéal (CG _{IBW}) avec le DFG mesuré pour la répartition des patients en sous-groupes en fonction des catégories d'insuffisance rénale.	148
Figure 50 : Facteurs affectant les taux de créatinine et cystatine C sériques, autres que le débit de filtration glomérulaire.	153
Figure 51 : Concentrations moyennes de cystatine C sérique par catégories d'indice de masse corporelle.	156

Table des tableaux

Tableau 1 : Toxicités du cisplatine.....	73
Tableau 2 : Toxicités du carboplatine.	75
Tableau 3 : Modalités pratiques de prévention de la toxicité rénale des anticancéreux.	76
Tableau 4 : Classification des maladies rénales chroniques.....	87
Tableau 5 : Principales équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basées sur la créatinine sérique.	89
Tableau 6 : Résumé des caractéristiques de l'étude.	96
Tableau 7 : Critères de stratification des sujets en fonction de leur âge et de leur IMC.....	97
Tableau 8 : Modèle de correspondance établi entre les doses de cisplatine prescrites et leurs doses de carboplatine équivalentes.....	98
Tableau 9 : Classification des différentes phases en conditions, selon l'adéquation entre l'estimation de la fonction rénale et la thérapeutique choisie.	99
Tableau 10 : Résumé des principales données analysées.....	100
Tableau 11 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée, en nombre de phases.	101
Tableau 12 : Répartition des phases selon le degré d'insuffisance rénale.	103
Tableau 13 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans la population générale.	103
Tableau 14 : Écarts obtenus entre les clairances rénales selon CG et MDRD, en fonction de l'âge.	104
Tableau 15 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans le SG 1.	106
Tableau 16 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans le SG 2.	107
Tableau 17 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans le SG 3.	108
Tableau 18 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans le SG 4.	109
Tableau 19 : Écarts obtenus entre les clairances rénales selon CG et MDRD, en fonction de l'âge.	110
Tableau 20 : Détermination de la clairance de la créatinine moyenne des phases par la formule de CG et cotation du degré d'insuffisance rénale (répartition fonction de l'âge et de l'IMC).	111
Tableau 21 : Détermination de la clairance de la créatinine moyenne des phases par la formule de MDRD et cotation du degré d'insuffisance rénale (répartition fonction de l'âge et de l'IMC).....	111
Tableau 22 : Écarts obtenus entre les clairances rénales selon CG et MDRD, en fonction de l'IMC et de l'âge.	112
Tableau 23 : Moyennes des doses administrées par cycle pour les quatre sous-groupes d'IMC.	115
Tableau 24 : Moyennes des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.....	115
Tableau 25 : Comparaison des moyennes des écarts de doses obtenus entre les différents sous-groupes d'IMC, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.....	118
Tableau 26 : Moyennes des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.....	118

Tableau 27 : Moyennes des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC combinés à l'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.	120
Tableau 28 : Répartition des conditions ③ et ⑤ dans les différents sous-groupes de population.	122
Tableau 29 : Nombre de phases à base de cisplatine malgré une clairance rénale estimée par CG inférieure à 60 mL/min, selon les catégories déterminées.	123
Tableau 30: Principales modifications pharmacocinétiques liées à l'âge.	134
Tableau 31 : Estimation du débit de filtration glomérulaire moyen en fonction de l'âge.	135
Tableau 32 : Performance des formules MDRD et CG, en fonction du sexe, de l'âge et du niveau de fonction rénale.	137
Tableau 33 : Principales formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire basées sur la cystatine C plasmatique.	155
Tableau 34 : Équation CKD-EPI.	161
Tableau 35 : Comparaison des performances des équations CKD-EPI et MDRD pour estimer le DFG.	162

Table des annexes

Annexe 1 : Toxicité hématologique	181
Annexe 2 : Toxicité gastro-intestinale.....	181
Annexe 3 : Analyse de variance ANOVA dans la population globale, étudiant l'impact de l'IMC sur les écarts de doses obtenues selon que les clairances rénales des patients ont été estimées avec les formules de CG ou MDRD.....	182
Annexe 4 : Analyse de variance ANOVA dans la population globale, étudiant l'impact de l'âge sur les écarts de doses obtenues selon que les clairances rénales des patients ont été estimées avec les formules de CG ou MDRD.....	182
Annexe 5 : Fiche de bon usage et recommandations pour la prescription du cisplatine et du carboplatine en cancérologie.	184

Introduction

L'estimation de la fonction rénale d'un patient représente un enjeu essentiel lors de l'administration des médicaments, en particulier ceux à marge thérapeutique étroite et ceux qui sont éliminés de façon majoritaire par le rein. Compte-tenu de leur toxicité, les anticancéreux sont principalement concernés et présentent des profils de tolérance rénale variables. Parmi eux, les sels de platine, et notamment le cisplatine est connu pour être un agent à haut potentiel de néphrotoxicité. Comme l'a démontré l'étude sur l'insuffisance rénale et les médicaments anticancéreux (IRMA) en 2007 ^[1], les patients atteints de cancer encourrent un risque particulièrement élevé d'effets indésirables rénaux dus aux médicaments et de surdosage, car ils présentent souvent une atteinte préexistante de la fonction rénale d'origine multiple. Il convient donc de prédire de façon la plus précise et la plus fiable possible le débit de filtration glomérulaire (DFG) des patients traités par sels de platine, afin de leur proposer une chimiothérapie à dose efficace, sans générer d'effets délétères sur leur fonction rénale ou d'autres fonctions organiques.

Le DFG est considéré à ce jour comme étant le meilleur témoin de la fonction rénale, mais il est difficile à évaluer en pratique (tests biologiques non applicables en routine) ; la plupart des cliniciens l'estiment donc grâce à la concentration de la créatinine sérique. Cette molécule, d'élimination rénale exclusive, présente l'avantage d'être excrétée par le processus de filtration uniquement, sans sécrétion ni réabsorption, ce qui en fait un très bon marqueur du DFG. Cependant, on sait que la fiabilité de cette estimation demeure restreinte car d'autres facteurs, comme par exemple la masse musculaire, influent sur la concentration de la créatinine sérique. Pour contourner ces limites, plusieurs formules ont été développées afin de pouvoir estimer au mieux la clairance de la créatinine. Parmi celles-ci, l'équation de Cockcroft-Gault (CG) fut la plus utilisée, notamment pour l'adaptation posologique des médicaments. Mais le manque de fiabilité avéré de cette équation a conduit à la réalisation de nombreux travaux de recherche au cours de la dernière décennie. Ceux-ci ont, entre autre, permis le développement d'une nouvelle équation de référence dite « Modification of the Diet in Renal Disease » (MDRD), qui permettrait d'estimer la clairance rénale des patients de façon plus précise. Au vu des résultats des différentes études réalisées, les sociétés savantes ont récemment modifié les recommandations internationales en préconisant dorénavant l'utilisation de cette formule, quel que soit le profil du patient.

Ce changement induit une modification du statut d'insuffisance rénale chez certains patients et donc la possibilité ou non de leur administrer le cisplatine. En cas d'utilisation d'un autre

sel de platine, le carboplatine, la dose sera adaptée à cette fonction rénale. La formule de calcul de dose est néanmoins validée après une estimation du DFG via la formule de CG, ce qui devient paradoxal si l'on considère avoir une meilleure estimation avec MDRD.

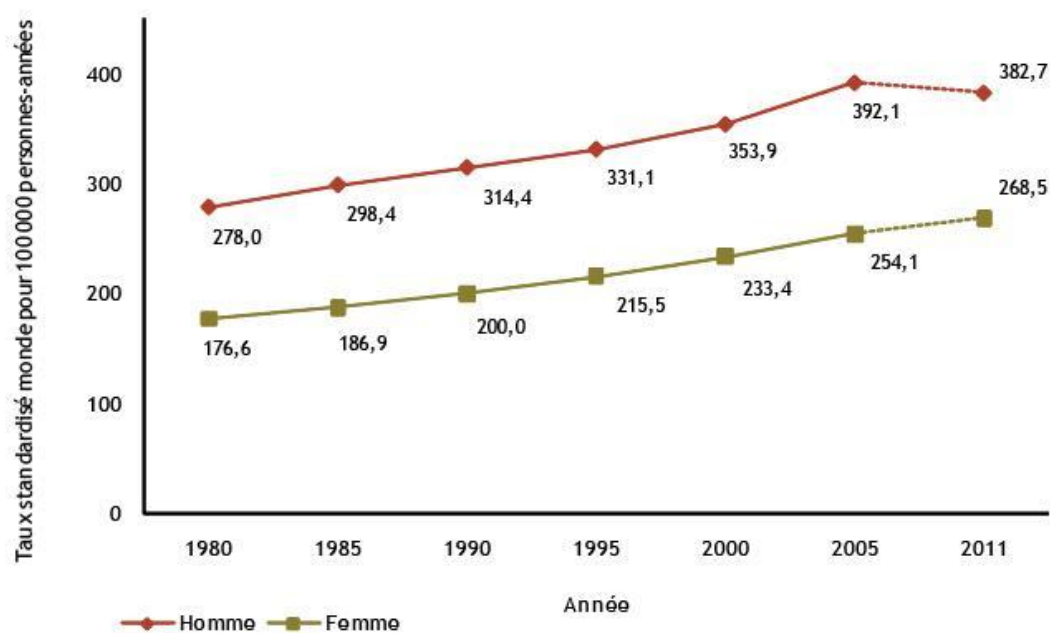
La cancérologie constitue une des activités pharmaceutiques majeures et en plein essor au sein du CHRU de Tours. De nombreux patients y sont traités chaque jour, et un grand nombre de protocoles comprennent l'administration régulière d'un sel de platine. Cette classe d'anticancéreux est essentiellement utilisée dans le traitement des tumeurs solides, comme les cancers gynécologiques, les cancers du poumon ou de la sphère oto-rhino-laryngée (ORL), dont l'incidence ne cesse d'augmenter chaque année. L'équation utilisée jusqu'à présent pour déterminer la fonction rénale des patients est celle de CG. L'avancée considérable de la recherche dans ce domaine et les nouvelles recommandations internationales nous ont conduits à remettre en question nos pratiques. Toutefois une question subsiste : quel aurait été l'impact thérapeutique et clinique de l'utilisation de l'équation MDRD dans la prise en charge des patients ?

I. Les sels de platine

A. Généralités

1. Épidémiologie

Avec environ 920 000 personnes traitées chaque année, 320 000 nouvellement diagnostiquées et 145 000 décès, le cancer représente la première cause de mortalité en France, devant les pathologies cardiovasculaires. Bien que sa mortalité diminue depuis deux décennies, du moins pour certains types de cancers, son incidence globale augmente (de 60 % entre 1980 et 2000), en raison du vieillissement de la population, de la généralisation des techniques d'exploration et de dépistage, et de causes environnementales diverses.



Valeur en pointillée : dernière projection disponible

Figure 1 : Évolution de l'incidence des cancers en France de 1980 à 2005 selon le sexe.
Projections pour l'année 2011 ^[2].

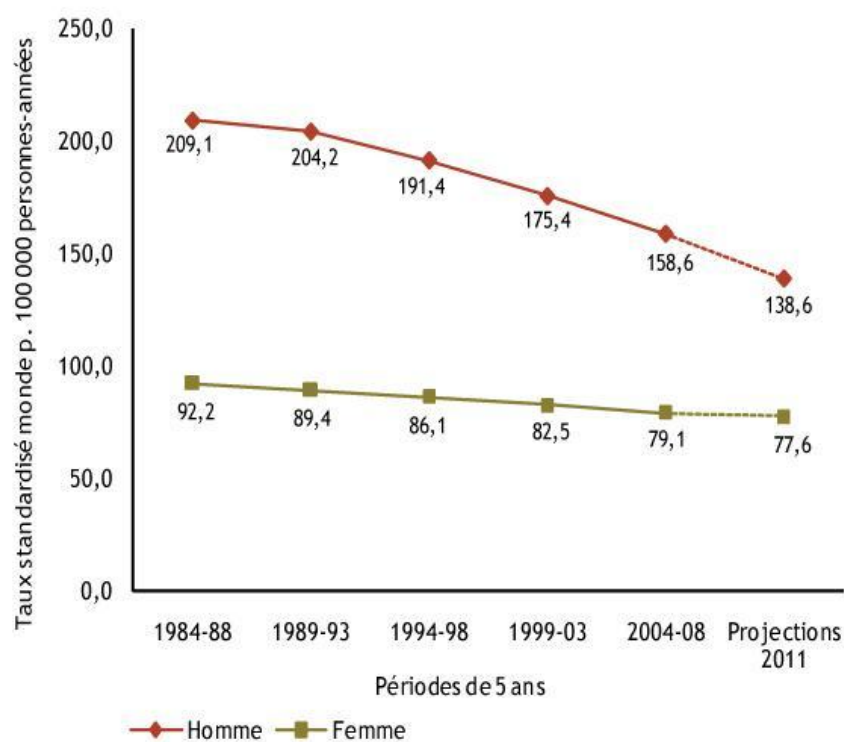


Figure 2 : Évolution de la mortalité observée par cancer de 1984-1988 à 2004-2008 en France selon le sexe. Projections pour l'année 2011 ^[3].

Le cancer du sein est le premier cancer (89 cas pour 100 000) et, malgré une amélioration du pronostic, reste la première cause de mortalité dans la population féminine. Environ 110 000 femmes sont traitées chaque année dans les établissements hospitaliers français. Chez l'homme, c'est le cancer de la prostate qui prédomine (75 cas pour 100 000), avec un diagnostic précoce amélioré par le dosage des *prostatic specific antigens* (PSA). En France, 89 000 patients sont hospitalisés chaque année. En troisième position vient le cancer colorectal (39 cas pour 100 000 chez l'homme, 25 cas pour 100 000 chez la femme), qui représente la deuxième cause de mortalité chez les femmes et la troisième chez les hommes. Le cancer du poumon, qui touche 52 hommes et 9 femmes pour 100 000, et ce principalement à cause du tabagisme, reste le premier « tueur » en raison de son mauvais pronostic ^[4].

Le nombre de patients traités par chimiothérapie ne cesse d'augmenter chaque année, tous types d'établissements confondus.

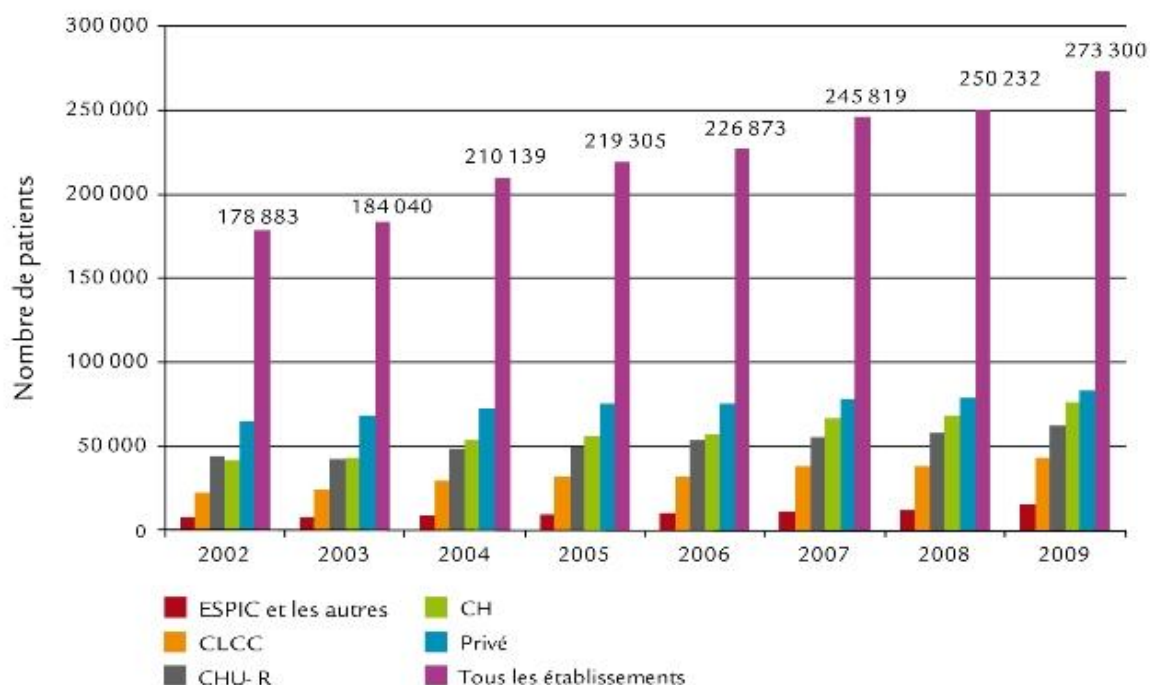


Figure 3 : Évolution du nombre de patients traités par chimiothérapie dans les établissements de santé français ^[5].

2. Biologie de la cellule cancéreuse et cibles thérapeutiques

2.1 Caractéristiques de la cellule tumorale

Notre organisme est programmé pour maintenir à un niveau à peu près constant son nombre de cellules à l'âge adulte : c'est le processus d'homéostasie cellulaire. Une partie des cellules meurt chaque jour de façon naturelle, par apoptose, et elles sont remplacées par de nouvelles cellules de structure et de fonction identiques.

Un cancer correspond à la multiplication anarchique de cellules anormales, pouvant être situées dans n'importe quel organe. Leur possible migration vers d'autres organes, via la circulation sanguine ou lymphatique, donnera naissance à d'éventuelles métastases.

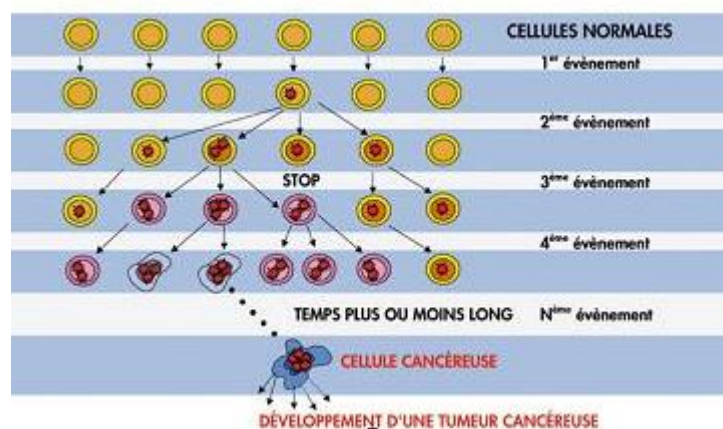


Figure 4 : Transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse ^[6].

Les cancers sont caractérisés en fonction de la cellule initiale dont ils sont issus. Cette première cellule perd ses caractéristiques et notamment ses capacités d'apoptose : elle devient donc « immortelle » et se clone elle-même.

On peut utiliser la classification suivante :

- Tumeurs solides :

- les carcinomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium. On retrouve dans cette famille les adénocarcinomes, qui se développent à partir d'un épithélium glandulaire, comme le sein ou la prostate.
- les sarcomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu dit « de support » comme les os (ostéosarcomes), la graisse (liposarcomes) ou les muscles (rhabdomyosarcomes).
- Cancers hématopoïétiques : qui affectent le sang ou les organes lymphoïdes. On parle alors de leucémies et de lymphomes.

2.2 Caractéristiques de la cellule tumorale

Il existe de nombreux processus biologiques conduisant une cellule normale de l'organisme à acquérir un phénotype tumoral.

Plusieurs caractéristiques peuvent être définies : prolifération incontrôlée, potentiel de prolifération illimité (immortalisation), échappement à la mort cellulaire programmée, perte de l'inhibition de contact, invasion tissulaire et développement de métastases, échappement au système immunitaire et néoangiogenèse.

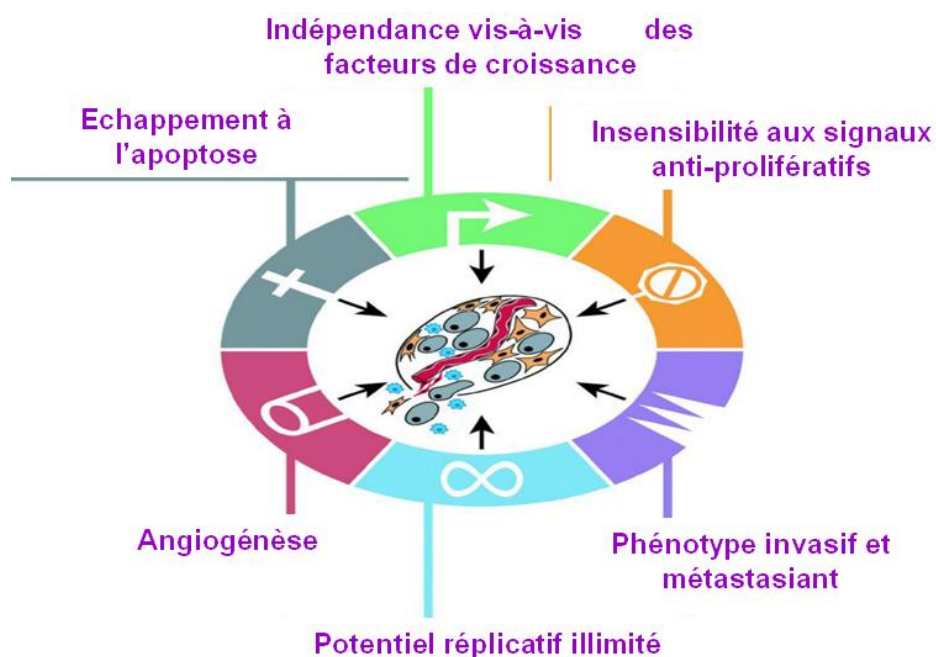


Figure 5 : Les propriétés acquises de la cellule cancéreuse ^[7].

Ces propriétés se traduisent par une séquence d'évènements histologiques, caractérisés par une dédifférenciation cellulaire, le développement de lésions dysplasiques puis de tumeurs bénignes, et enfin de tumeurs malignes, d'abord in situ puis invasives, conduisant à la survenue de métastases.

Cette séquence d'évènements histologiques est liée à une séquence d'évènements moléculaires (anomalies génétiques et épigénétiques) responsable des modifications des propriétés des cellules tumorales. Si certaines altérations sont communes (comme celles conduisant à l'accroissement de la prolifération et la diminution des capacités apoptotiques), les anomalies moléculaires rencontrées sont très variées. Ainsi, sur le plan biologique, l'initiation et la progression tumorale sont des phénomènes dynamiques, l'acquisition d'un phénotype tumoral nécessitant toujours plusieurs évènements moléculaires pouvant se produire selon une séquence variable entre les types histologiques tumoraux et entre différentes tumeurs de même type histologique.

2.3 Bases moléculaires du cancer

Les voies de signalisation intracellulaire sont nombreuses et particulièrement complexes.

Dans la cellule cancéreuse, on sait qu'il y a rupture permanente de l'équilibre entre les signaux intracellulaires :

- Activation de voies stimulatrices
- Suppression de voies inhibitrices

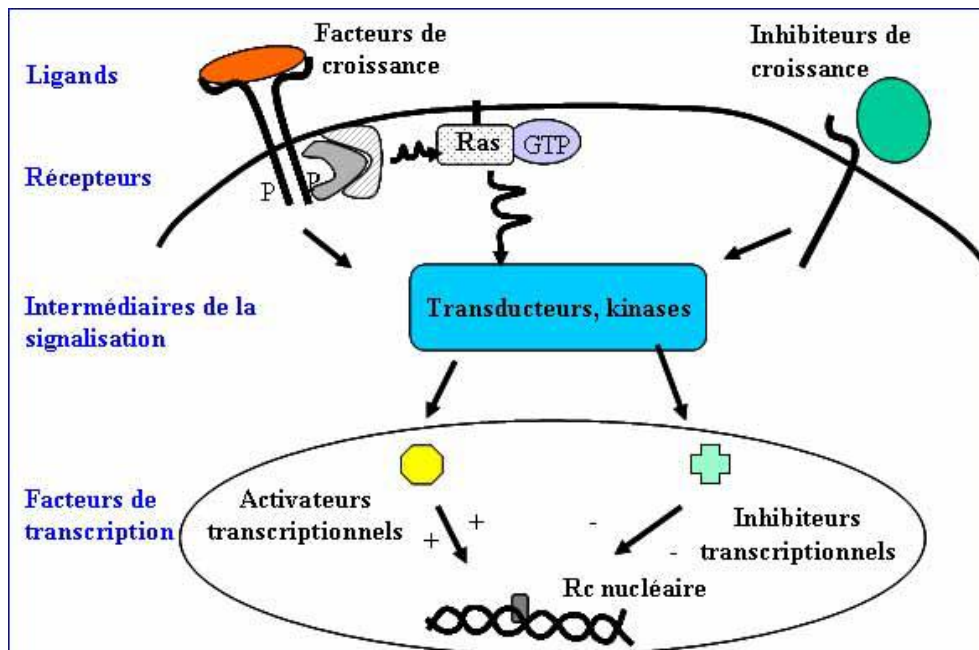


Figure 6 : Schéma de transduction intracellulaire des signaux ^[8].

Ces perturbations sont à l'origine de plusieurs impacts sur le développement de la cellule tumorale, dont voici les trois caractéristiques essentielles.

2.3.1 Adhésion cellulaire et prolifération tumorale

Il existe 4 familles de molécules responsables de l'adhésion cellulaire :

- Les cadhérines : reconnaissance intercellulaire
- Des molécules apparentées aux immunoglobulines
- Les intégrines : reconnaissance de la matrice extracellulaire
- Les sélectines

Ces molécules d'adhésion ou *cell adhesion molecules* (CAM) ont plusieurs rôles : elles sont responsables de l'adhérence spécifique des cellules entre elles, de l'inhibition de contact, et semblent jouer un rôle dans la ségrégation cellulaire et la formation des tissus. Leur expression permettrait d'orienter la morphogénie des cellules : épithéliales ou mésenchymateuses. Elles peuvent également avoir un rôle de récepteur.

Dans la cellule cancéreuse il existe des troubles de l'adhérence cellulaire in vitro :

- perte de l'inhibition de contact : dans les cultures de cellules normales, celles-ci cessent leur activité mitotique lorsqu'elles arrivent à confluence. Dans les cultures de cellules cancéreuses en revanche, les cellules en contact continuent à se multiplier et s'empilent sur plusieurs couches, ce qui explique leur potentiel invasif,
- perte d'adhérence des cellules vis-à-vis du tissu conjonctif, ce qui joue un rôle dans la dissémination du cancer.

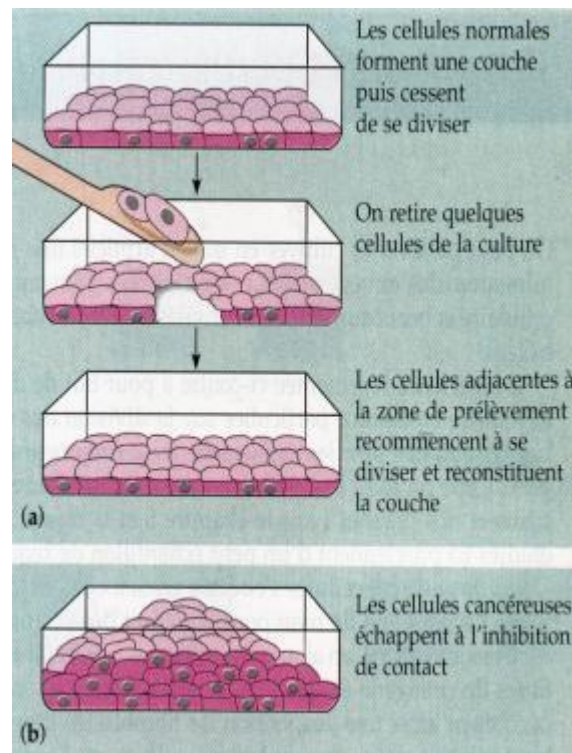


Figure 7 : Inhibition de contact ^[9].

2.3.2 Remodelage de la matrice extracellulaire

Tout ce qui est présent au sein d'une tumeur et n'est pas une cellule tumorale correspond au stroma. Le stroma comprend donc le tissu conjonctif, les vaisseaux, les leucocytes et la matrice extracellulaire. Il sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs. Il est

sous la dépendance du tissu tumoral dont les cellules peuvent, par exemple, élaborer des substances qui vont favoriser le développement de vaisseaux sanguins.

Les variations morphologiques du stroma sont multiples, certaines d'entre elles sont caractéristiques d'un type tumoral donné et auront donc une valeur sémiologique pour le diagnostic de variété tumorale.

Le tissu conjonctif du stroma possède certaines propriétés réactionnelles du tissu conjonctif normal. Il peut s'y produire une réaction inflammatoire. Celle-ci surviendra, par exemple, lors de la destruction du tissu tumoral par une irradiation. La nécrose des cellules tumorales déclenche une réaction exsudative. Il peut même se produire une réaction à corps étrangers autour de squames de kératine élaborées par la tumeur.

Quelques tumeurs ont un stroma riche en cellules lymphocytaires ou plasmocytaires, ce qui peut être la manifestation d'une réaction immunitaire. Cet aspect va parfois de pair avec un pronostic meilleur.

2.3.3 Néoangiogenèse

Les rapports entre le tissu tumoral proprement dit et sa vascularisation sont donc critiques dans l'histoire naturelle de chaque cancer. Ces dernières années, un grand nombre de travaux morphologiques se sont attachés à décrire et mieux comprendre l'état de la vascularisation des cancers, avec la perspective d'inhiber la croissance tumorale grâce au contrôle de sa vascularisation.

L'angiogenèse répond au bourgeonnement vasculaire, à l'installation d'un réseau et à sa différenciation en différents secteurs fonctionnels à partir de vaisseaux préexistants. Ce processus implique le recrutement et la différenciation de cellules péricytaires et de cellules musculaires lisses, qui concourent à stabiliser le nouveau réseau et à lui donner une efficacité fonctionnelle. L'angiogenèse est souvent liée au processus inflammatoire.

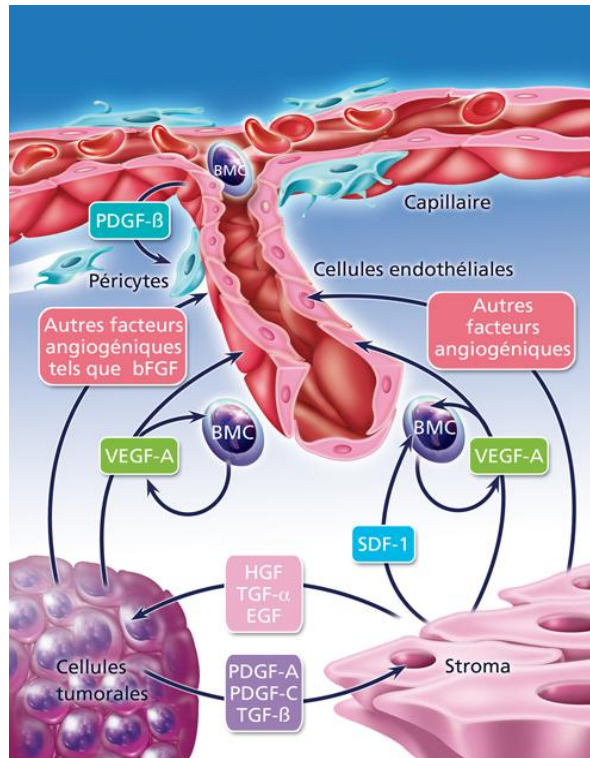


Figure 8 : L'angiogenèse ^[10].

La vascularisation tumorale répond à plusieurs caractéristiques :

- désorganisée,
- instable,
- augmentation de la perméabilité,
- hétérogénéité des flux sanguins,
- élévation de la pression interstitielle dans la tumeur.

L'ensemble de ces facteurs conduit à une hypoxie tumorale persistante, nécessitant pour la tumeur de s'adapter à ces conditions pour assurer sa croissance. Ainsi, la néoangiogenèse a pour but de créer un nouveau réseau de vaisseaux sanguins, assurant ainsi l'oxygénation, la nutrition et la croissance tumorale.

2.3.4 Les gènes impliqués dans la cancérogenèse

Trois familles de gènes sont impliquées dans la cancérogenèse :

- Les oncogènes

Certains virus animaux sont capables d'induire des tumeurs (ex : sarcome de Rous du poulet, découvert en 1911). Les propriétés transformantes de ces virus sont dues à la présence dans leur génome de séquences particulières : les oncogènes viraux. Ces gènes renferment à eux seuls toute l'information pour l'activité transformante.

Ces gènes sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, les proto-oncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication. Ces proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans la transcription de l'acide désoxyribonucléique (ADN) au cours de l'embryogenèse.

Ces gènes normaux, lorsqu'ils sont remaniés et/ou sur exprimés, deviennent des oncogènes qui peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur. Les oncogènes sont schématiquement classés en :

- Gènes immortalisants (myc) codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN.
- Gènes transformants : ras, met...

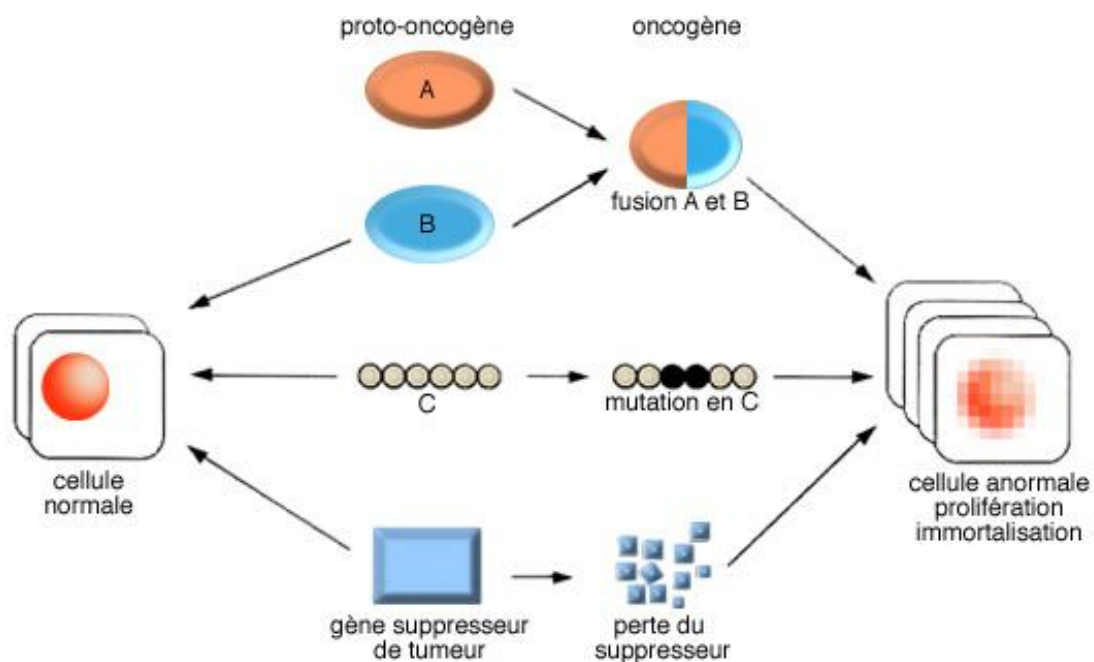


Figure 9 : Anomalies génétiques responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse ^[11].

- Les gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur, ou antioncogènes, sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.

L'anti-oncogène le plus souvent impliqué est p53 :

- mutations somatiques dans de très nombreux cancers,
- mutation germinale dans le syndrome de Li-Fraumeni (tumeurs du sein, cerveau, osseuse, cortico-surrénalienne ou leucémie).

Les oncogènes et anti-oncogènes codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires: signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose.

Exemple : récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase (kit, EGFR, human epidermal growth factor receptor (HER) 2/neu).

- Les gènes de maintien de l'intégrité (caretakers):

Des agents toxiques (rayons X, ultraviolets (UV), hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6...). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH1...). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose.

Au cours du cycle cellulaire il existe des points de contrôle systématiques où le génome est vérifié.

L'altération des deux allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'antioncogènes).

Plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'expression et ou l'activation des gènes impliqués dans la tumorigenèse :

- Mutations ponctuelles, délétions, insertions

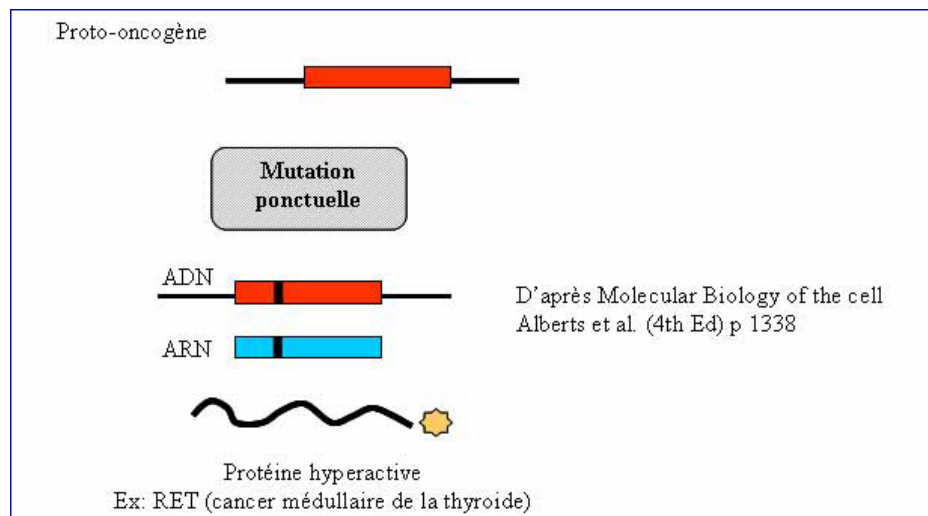


Figure 10 : Schématisation d'une mutation ponctuelle ^[8].

- Réarrangements chromosomiques

Les translocations peuvent soit aboutir à l'expression d'une protéine chimérique résultant de la fusion entre deux gènes, soit aboutir à l'hyperexpression d'un oncogène en raison de la transposition de la région codante de celui-ci à proximité de séquences régulatrices d'autres gènes.

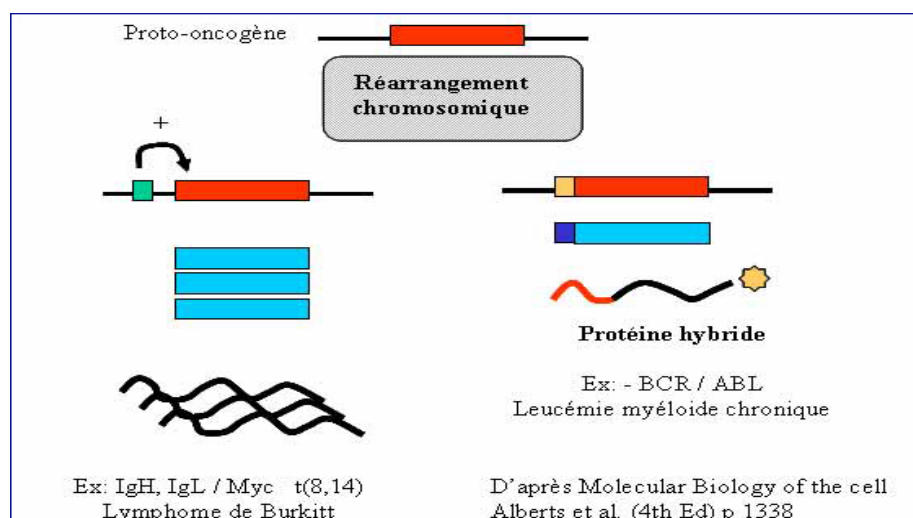


Figure 11 : Schématisation d'un réarrangement chromosomique ^[8].

- Délétions chromosomiques :

Il peut en résulter une perte de fonction d'un anti-oncogène. Cette perte de fonction peut être récessive (ex : Rb) ou dominante (ex : p53).

- Amplification génique

Ce phénomène serait surtout tardif dans le cancer et correspond à une multiplication du nombre de copies d'un gène. Il en résulte en une augmentation de son expression.

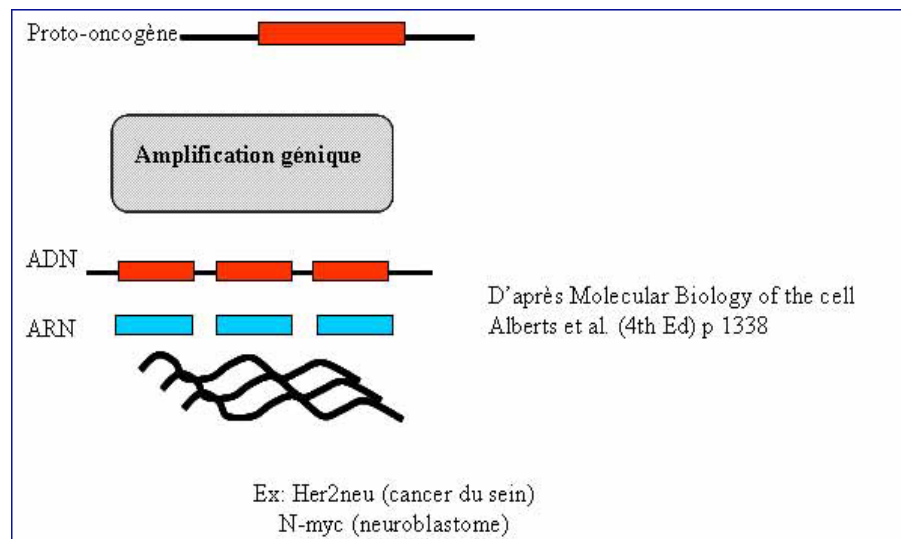


Figure 12 : Schématisation d'une amplification génique ^[8].

2.4 Stratégies thérapeutiques en cancérologie

La prise en charge des cancers associe une ou plusieurs des stratégies thérapeutiques décrites dans ce paragraphe.

2.4.1 La chirurgie

La chirurgie est un traitement local qui a pour objectif d'enlever toute ou partie de la tumeur, les ganglions correspondants, et les éventuelles métastases. On parle aussi d'ablation ou

d'exérèse de la lésion cancéreuse. Il s'agit aujourd'hui du principal mode de traitement des tumeurs solides, lorsque celles-ci demeurent au stade locorégional.

La chirurgie peut être utilisée seule ou en association avec d'autres traitements. En traitement unique, elle s'adresse aux formes localisées de tumeurs découvertes à un stade précoce.

Parmi les différents types de chirurgie, on distingue : la chirurgie diagnostique, la chirurgie à visée curative, la chirurgie d'exérèse ganglionnaire, la chirurgie de réduction tumorale, la chirurgie des métastases, la chirurgie prophylactique, la chirurgie réparatrice et reconstructrice, et la chirurgie palliative ; chacune ayant un objectif différent.

De plus en plus, les techniques opératoires évoluent vers une chirurgie « mini invasive », qui permet au patient de garder le moins de séquelles esthétiques et fonctionnelles possibles.

2.4.2 La radiothérapie

La radiothérapie (RT) est un traitement locorégional qui consiste à utiliser des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses en inhibant leur capacité de prolifération. L'irradiation a pour but de cibler la tumeur, tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants. Plus de la moitié des patients atteints d'un cancer sont traités par radiothérapie à une étape de leur parcours de soin.

On distingue trois types de radiothérapie :

- La radiothérapie externe : irradiation corporelle externe.
- La curiethérapie : les sources radioactives sont alors directement implantées à l'intérieur de la lésion.
- La radiothérapie métabolique : elle consiste à administrer, par voie orale ou injection intraveineuse (IV), une substance radioactive qui se fixe préférentiellement sur les tissus tumoraux afin de les détruire (ex : gélules d'iode 131 et cancers de la thyroïde, prostate et rhénium 186, chlorure de strontium 89 (Metastron) et samarium-153-éthylène diamine tétraméthylène diphosphonate (Quadramet) pour le traitement des douleurs secondaires aux métastases osseuses).

2.4.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en un traitement général qui a pour objectif de détruire les cellules malignes issues de la tumeur d'origine.

Il est classique de distinguer d'abord les chimiothérapies « cytotoxiques », dont la cible n'est autre que la prolifération cellulaire elle-même. Ce sont les premières qui ont été disponibles dans l'arsenal thérapeutique. Plus récemment, de nouvelles molécules possédant des mécanismes d'action plus ciblés ont été développées. On parle de thérapies ciblées, sur lesquelles la recherche se concentre davantage désormais.

On distingue quatre types de chimiothérapies :

- ① Néo-adjuvante : avant le traitement locorégional chirurgical ;
- ② Adjuvante : elle fait alors suite à un traitement locorégional chirurgical ;
- ③ Curative ;
- ④ Palliative.

Le choix des différents protocoles établis est très large et dépend de plusieurs facteurs :

- le type et la nature de la tumeur,
- l'atteinte ou non d'un autre organe,
- les résultats des analyses biologiques et d'imagerie du patient,
- l'efficacité et la synergie des agents anticancéreux,
- les toxicités limitant les associations.

Il est très fréquent d'associer plusieurs anticancéreux de mécanismes d'action différents, afin d'optimiser l'efficacité du traitement, d'éviter les résistances et de limiter les effets indésirables : on parle alors de polychimiothérapie. Le bénéfice de ces associations a été clairement démontré dans le traitement de nombreuses tumeurs solides.

3. Arsenal thérapeutique de la chimiothérapie

Il existe trois catégories principales de médicaments anticancéreux, en fonction de leur mode d'action ^[12].

3.1. Anticancéreux à visée antiproliférative

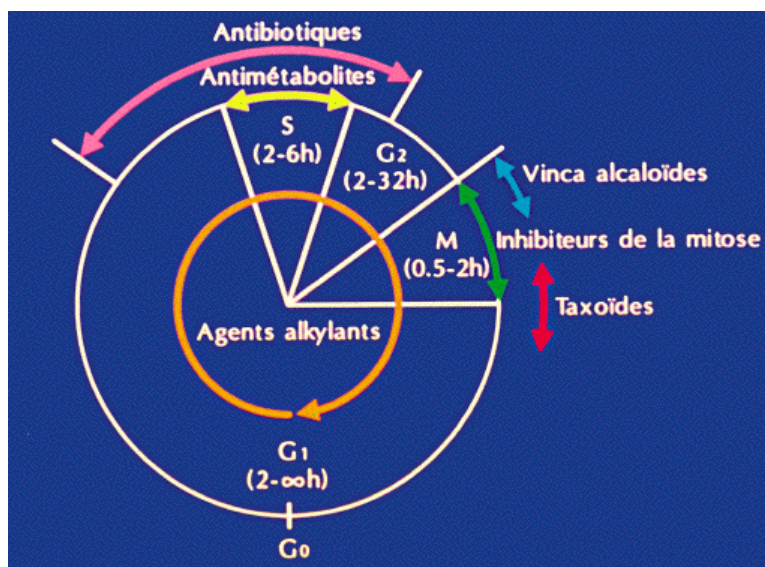


Figure 13 : Cycle cellulaire et anticancéreux ^[13].

3.1.1 Médicaments formant des adduits covalents avec l'ADN (alkylants)

Les composés alkylants sont des dérivés organiques de synthèse possédant le groupement -CH₂-CH₂-Cl. Cette structure commune leur confère un puissant caractère électrophile leur permettant de former des liaisons covalentes avec l'ADN cellulaire. Ils diffèrent selon leur site d'alkylation, leur profil de toxicité et leur activité antitumorale. L'ajout d'un groupement alkyle (adduit) sur les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN induit la mort cellulaire.

Les atomes les plus sensibles à l'alkylation sont en position N7 et O6 de la guanine, N1 et N3 de l'adénine, N3 de la cytosine et de la thymine.

Les alkylants sont « phase du cycle » indépendants et sont classés en fonction de leur structure chimique.

Ils peuvent être mono ou bifonctionnels selon qu'ils s'attaquent à un ou deux sites de l'ADN.

On distingue parmi les alkylants :

- les moutardes à l'azote :

- Chlorambucil (Chloraminophène[®])
- Cyclophosphamide (Endoxan[®])
- Ifosfamide (Holoxan[®])
- Melphalan (Alkéran[®])

- aziridines :

- Thiotépa (Thiotépa[®])
- Mitomycine C (Amétycine[®])

- nitroso-urées :

- Carmustine (Bicnu[®])
- Estramustine (Estracyt[®])
- Fotémustine (Muphoran[®])
- Lomustine (Bélustine[®])
- Streptozocine (Zanosar[®])

- dérivés du platine (Pt) :

- Cisplatine (Cisplatine[®])
- Carboplatine (Carboplatine[®])
- Oxaliplatine (Eloxatine[®])

- autres alkylants :

- Altrétamine (Hexastat[®])
- Dacarbazine (Déticène[®])
- Témazolomide (Témodal[®])
- Pipobroman (Vercyte[®])
- Procarbazine (Natulan[®])
- Bendamustine (Levact[®])
- Busulfan (Busilvex[®])
- Trabectedine (Yondélis[®])

3.1.2 Médicaments induisant ou stabilisant des coupures de l'ADN

- Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase I :

La topoisomérase I est une enzyme nucléaire responsable de la relaxation de l'ADN super enroulé pour permettre le passage des polymérases chargées de la réplication et de la transcription. Elle coupe transitoirement un brin de l'ADN pour permettre cette détorsion.

Cette famille est composée de deux molécules appartenant aux camptothécines : l'irinotécan (Campto[®]) et topotécan (Hycamtin[®]).

Celles-ci transforment la topoisomérase I en un poison cellulaire en stabilisant les coupures transitoires simple brin qu'elle produit dans l'ADN.

Cette stabilisation des coupures est considérée par la cellule comme un évènement létal.

A noter que l'irinotécan est une pro-drogue ; son métabolite actif est le SN-38.

- Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase II :

La topoisomérase II altère le degré de super-enroulement de l'ADN en créant une coupure double-brin, permettant à une portion du brin d'ADN de passer à travers l'autre. Cette opération est requise en particulier lors de la mitose, pour la disjonction des chromatides.

Les inhibiteurs de la topoisomérase II agissent en stabilisant le complexe de clivage, ce qui est ressenti par la cellule comme une agression létale.

On distingue trois groupes :

- les anthracyclines :

- Doxorubicine (Doxorubicine[®])
- Épirubicine (Farmorubicine[®])
- Idarubicine (Zavedos[®])
- Doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx[®])
- Doxorubicine liposomale (Myocet[®])
- Daunorubicine (Cérubidine[®])
- Daunorubicine liposomale (Daunoxome[®])

- autres intercalants de la topoisomérase II :

- Amsacrine (Amsalio[®])
- Mitoxantrone (Novantrone[®], Elsep[®])
- Dactinomycine (Lyovac Cosmegen[®])

- épipodophyllotoxines :

- Étoposide (Vépéside[®], Celltop[®])
- Étoposide phosphate (Etopophos), qui est sa pro-drogue

- autres (antibiotiques cytotoxiques et apparentés) : bléomycine

3.1.3 Médicaments inhibant la synthèse de l'ADN : antimétabolites

Ces composés sont des analogues structuraux de composés indispensables de novo des acides nucléiques. Ils peuvent soit se substituer à eux (purines, pyrimidines), soit inhiber des enzymes essentielles dans la synthèse des acides nucléiques.

- antagonistes foliques :

- Méthotrexate (Ledertrexate[®])
- Raltitrexed (Tomudex[®])
- Pémétrexed (Alimta[®])

- antagonistes puriques :

- Cladribine (Leustatine[®], Litak[®])
- Pentostatine (Nipent[®])
- 6- mercaptopurine (Purinéthol[®])
- 6- thioguanine (Lanvis[®])
- Fludarabine (Fludara[®])
- Clofarabine (Evoltra[®])
- Nélarabine (Atriance[®])

- antagonistes pyrimidiques :

- 5-Fluorouracile (5-FU) (Fluorouracile[®])
- Capécitabine (Xélo[®]), qui est la pro-drogue orale du 5-FU
- Cytarabine (Aracytine[®])
- Gemcitabine (Gemzar[®])

- hypométhylants :

- Azacitidine (Vidaza[®])
- Décitabine (Dacogen[®]) (anticancéreux sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU))

- autres :

- Hydroxyurée, Hydroxycarbamide (Hydréa[®])

3.1.4 Médicaments interagissant avec la tubuline : poisons du fuseau mitotique

Les microtubules jouent un rôle fondamental dans la séparation des chromosomes durant la mitose, ainsi que dans de nombreuses fonctions de l'interphase, telles que forme cellulaire, maintien tridimensionnel, transport intracellulaire, sécrétion, neurotransmission, voire relais des signaux entre récepteurs de la surface cellulaire et noyau.

L'assemblage - désassemblage des microtubules est mis en évidence dans la cellule, qu'elle soit normale ou tumorale. Les sous-unités alpha et bêta de la tubuline se polymérisent en microtubules, ce phénomène étant réversible. Les poisons du fuseau agissent aux deux niveaux de cet équilibre, ils sont phase M dépendants.

- inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline : vinca-alcaloïdes

- Vinblastine (Velbé[®])
- Vincristine (Oncovin[®])
- Vindésine (Eldisine[®])
- Vinorelbine (Navelbine[®])
- Vinflunine (Javlor[®])

- inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline : taxanes

- Paclitaxel (Taxol[®])
- Docétaxel (Taxotère[®])
- Cabazitaxel (Jevtana[®])

3.1.5 Autres anticancéreux à visée antiproliférative

- L-asparaginase (Kidrolase[®], Erwiniase[®], Oncaspar[®])
- Crisantaspase
- Homoharringtonine
- Mitoguazone (Méthyl-Gag[®])
- Trioxyde d'arsenic (Trisenox[®])
- Eribuline (Halaven[®])

3.1.6 Anticancéreux pour application locale

- 5-FU
- Miltéfosine (Miltex[®])
- Podophyllotoxine

3.2. Thérapeutiques ciblées

A la différence de la chimiothérapie classique, le concept des thérapies ciblées repose sur une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogenèse.

Ces médicaments ont une action ciblée en intervenant à un niveau précis du développement de la cellule tumorale. Ils interviennent principalement dans la transduction des signaux. La voie dite des tyrosine-kinases est la mieux connue à ce jour. Cette voie peut être bloquée en amont, dès le récepteur ou substrat (extracellulaire), par des anticorps (Ac) monoclonaux, ou en aval du récepteur par des inhibiteurs enzymatiques.

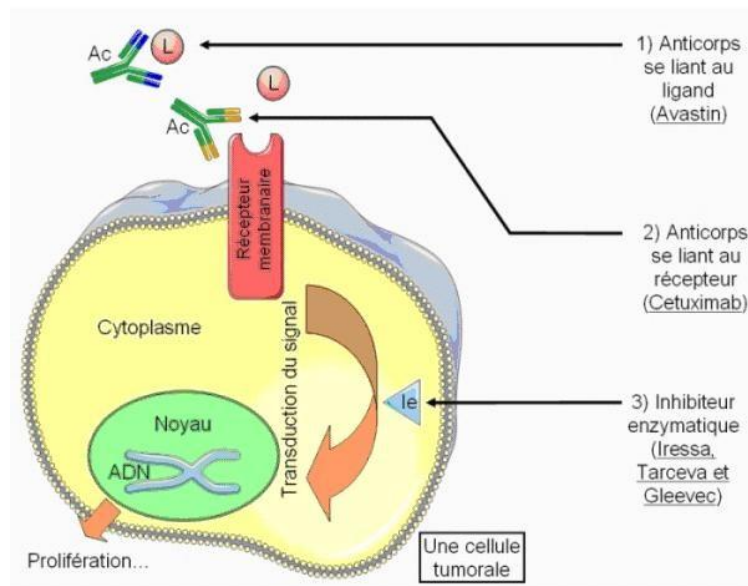


Figure 14 : Les différentes stratégies d'inhibition de la prolifération tumorale ^[14].

3.2.1 Inhibiteurs de tyrosine-kinase

Les tyrosine-kinases transfèrent un phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) sur une tyrosine.

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase sont actifs par voie orale et peuvent agir sur la partie intracellulaire des récepteurs transmembranaires cibles.

- inhibiteurs de la tyrosine-kinase ABL :

L'imatinib (Glivec[®]) est le premier de cette classe de composés très prometteurs. Il a été développé initialement pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique et également utilisé dans la leucémie aigue lymphoblastique Ph+, en raison de son action inhibitrice de la protéine tyrosine-kinase hybride BCR-ABL, caractéristique de cette maladie.

L'imatinib est également actif contre d'autres tyrosine-kinases, dont le cKIT avec une indication dans certaines tumeurs gastro-intestinales.

D'autres molécules ont été développées par la suite pour lutter contre les mécanismes de résistance à l'imatinib liés à des mutations de la cible BCR-ABL : le dasatinib (Sprycel[®]) et le nilotinib (Tasigna[®]).

- inhibiteurs des récepteurs de la famille de l'Epidermal Growth Factor (EGF) :

Il existe deux sous-types de molécules :

- les inhibiteurs sélectifs du récepteur de l'EGF (EGFR) : Gefitinib (Iressa[®]) et Erlotinib (Tarceva[®])

- les inhibiteurs mixtes des deux récepteurs HER1 (récepteur de l'EGF) et HER2 : Lapatinib (Tyverb[®]), Pazopanib (Votrient[®]).

- inhibiteurs des récepteurs de la famille du vascular endothelial growth factor (VEGF) :

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine-kinase sont dirigés contre les récepteurs du VEGF ; ce sont généralement des inhibiteurs multi-cibles capables de reconnaître d'autres tyrosine-kinases.

On peut citer :

- Sorafenib (Nexavar[®])
- Sunitinib (Sutent[®])

3.2.2 Anticorps monoclonaux

- Cétuximab (Erbix[®]) : Ac monoclonal de type immunoglobuline (Ig) G1 dirigé contre l'EGFR
- Panitumumab (Vectibix[®]) : Ac monoclonal de type IgG2 dirigé contre l'EGFR
- Trastuzumab (Herceptin[®]) : dirigé contre les récepteurs HER-2 ou Erb-2
- Rituximab (Mabthéra[®]) : Ac monoclonal murin dirigé contre l'antigène CD20 exprimé par les lymphocytes B
- Alemtuzumab (Mabcampath[®])
- Bévacicumab (Avastin[®]) : Ac dirigé contre le VEGF
- Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]) : Ac anti-CD33 humanisé conjugué à la calichéamicine
- Pertuzumab (Omnitarg[®]) : Ac anti HER-2
- Ipilimumab : Ac anti-antigène CTLA-4
- Ibritumomab tiuxétan couplé à l'yttrium 90 (90Y-Zévalin[®]) : il s'agit d'un radioélément anti-CD20 utilisés dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de type folliculaire

3.2.3 Inducteurs de différenciation

Les molécules de cette catégorie sont susceptibles de rétablir un état de différenciation normal bloqué dans la cellule cancéreuse (ex : trétinoïne, bexarotène).

3.2.4 Inhibiteurs du protéasome

Il s'agit du bortézomib (Velcade[®]), qui inhibe l'activité protéolytique du protéasome, régulant le cycle de la cellule. Cette molécule occupe désormais une place très importante dans la stratégie thérapeutique du traitement du myélome.

3.2.5 Inhibiteurs de mTOR

Le mTOR est une protéine de signalisation des messages de prolifération de la voie de la PI3-kinase.

Le temsirolimus (Torisel[®]), dérivé de la rapamycine, agit en la bloquant.

On trouve également dans cette classe l'everolimus (Afinitor[®]).

3.2.6 Inhibiteurs de l'histone déacétylase (HDAC)

Il ne s'agit là que d'une seule molécule : le vorinostat (Zolinza[®]).

3.2.7 Immunomodulateurs

- Thalidomide
- Lénalidomide (Revlimid[®])

3.3. Hormonothérapie

Certains cancers, dits hormono-sensibles (cancers du sein et de la prostate essentiellement), peuvent être traités par privation en stéroïdes, blocage des récepteurs thyroïdiens ou stéroïdes de synthèse.

Différentes catégories de molécules sont alors utilisées : les antioestrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase, les œstrogènes, les progestatifs, les analogues de la LH-RH, les analogues de la somatostatine, les anti-androgènes, ou encore les antagonistes glucocorticoïdes.

3.4 Actualités en cancérologie

La cancérologie est une activité en pleine expansion, tant par les progrès réalisés en termes de diagnostic que de thérapeutiques. C'est sans doute le secteur de l'industrie pharmaceutique au sein duquel la recherche est la plus active. A l'heure actuelle, la recherche est davantage axée sur le développement de thérapies ciblées, qui sont considérées comme les molécules d'avenir. La figure 15 illustre cette tendance.

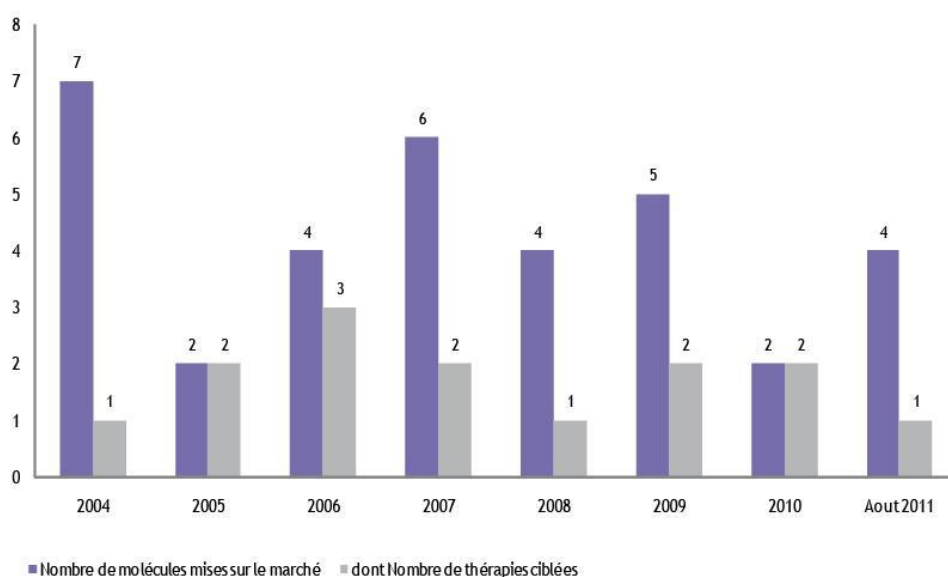


Figure 15 : Évolution du nombre de molécules mises sur le marché depuis 2004 ^[15].

Ces huit dernières années, l'industrie pharmaceutique s'est davantage concentrée sur les cancers hématologiques, les cancers urologiques et génitaux masculins, ainsi que les cancers digestifs. Ceci correspond aux trois principales localisations tumorales pour lesquelles l'incidence était la plus importante en 2010 : prostate, sein et côlon-rectum.

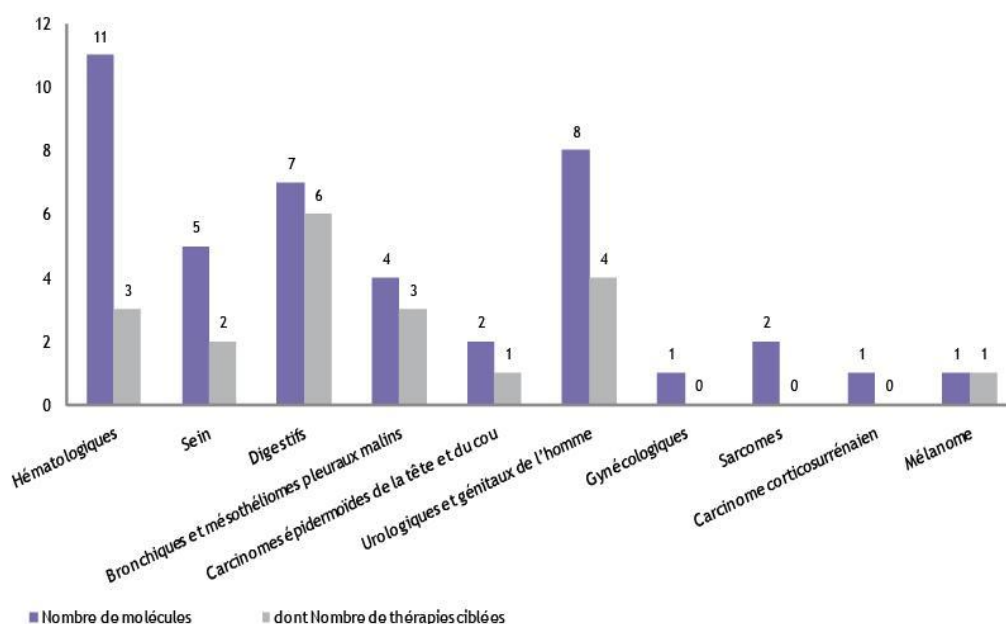


Figure 16 : Pathologies concernées par les molécules mises sur le marché français depuis 2004 ^[15].

L'avenir se tourne désormais de plus en plus vers la pharmacogénétique afin d'apporter à chaque patient une prise en charge individuelle ciblée optimale.

B. Cas particuliers des sels de platine

1. Historique des sels de platine

L'utilisation courante des dérivés du platine comme le cisplatine (CDDP, cis-diammino-dichloro-platinum), dans le traitement médical de la maladie cancéreuse est le résultat de concours de circonstances. Le diamminedichloroplatine a été synthétisé pour la première fois par Peyrone en 1845. Ce n'est qu'en 1965 que Barnett Rosenberg *et al.* ont démontré que ce composé possédait des propriétés antitumorales lors d'études réalisées pour tester l'effet de champs électriques créés par une électrode en platine sur des bactéries *E. Coli* ^[16]. En voulant étudier l'influence du champ électrique sur le processus de croissance de ces bactéries, il

observe un comportement inhabituel : la division cellulaire est stoppée, mais la croissance des cellules continue.

Rosenberg montra que l'effet inhibiteur n'était pas dû au courant parcourant le milieu de culture, mais à la formation d'un complexe entre le platine libéré par les électrodes et le chlorure d'ammonium contenu dans le milieu.

Deux complexes sont alors synthétisés dans leurs géométries *cis*- et *trans*- afin de tester leur activité anticancéreuse: le diamine-tetrachloroplatine IV et le complexe de platine II correspondant : $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2 \text{Cl}_2]$ ou CDDP. Ce dernier s'est révélé particulièrement actif sur divers modèles tumoraux chez le rat et la souris.

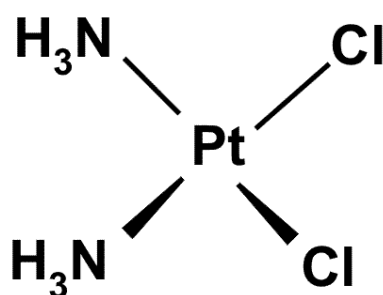


Figure 17 : Structure chimique du cisplatine.

Les résultats encourageants des premiers essais cliniques sur des cancers testiculaires ou ovariens ont conduit à son introduction en clinique au début des années 1970 et il obtint son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1978 aux États-Unis, montrant une activité majeure, notamment dans les tumeurs germinales du testicule, avec cependant des toxicités marquées, potentiellement létales.

Les limites observées avec le cisplatine, et notamment sa néphrotoxicité ^[17], ont conduit au développement ultérieur de composés dits « de 2^{ème} génération », que sont le carboplatine et l'oxaliplatine.

Une 3^{ème} génération de dérivés du platine est actuellement en cours de développement, recherches concentrées sur des produits actifs sur des tumeurs résistantes aux autres dérivés du platine et éventuellement administrables par voie orale ^[19] : il s'agit du nédaplatine au Japon ^[18], du lobaplatine en Chine et du satraplatine aux États-Unis ; ce dernier devrait être prochainement commercialisé en Europe.

2. Structure chimique

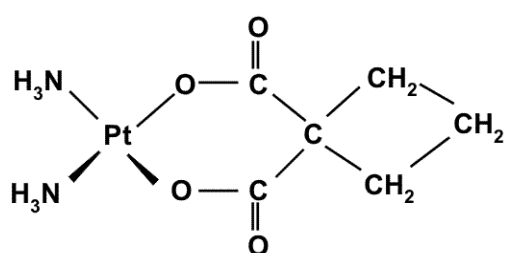
Les trois dérivés sont constitués d'un atome de platine lié à deux ligands, un ligand transporteur et un ligand hydrolysable, variables en fonction du dérivé.

Pour le cisplatine et le carboplatine, les ligands hydrolysables sont respectivement deux atomes de chlore (figure 17) et un cyclobutane dicarboxylate (figure 18) qui, sous l'effet de l'hydrolyse, sont remplacés par des molécules d'eau formant ainsi un composé commun, le $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ ou diaquoplatine.

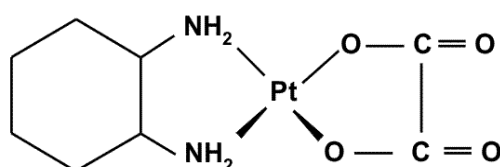
La structure plane du cisplatine, caractérisée par une absence d'encombrement stérique en position axiale, explique sa grande réactivité vis-à-vis des molécules d'eau.

Le carboplatine quant à lui présente une remarquable inertie en milieu aqueux en dehors de tout nucléophile étranger. Cette propriété s'explique d'une part, par un facteur stérique, et d'autre part par le fort caractère hydrophobe que confère au carboplatine son cycle tétracarboné, repoussant ainsi les molécules d'eau.

La structure du carboplatine diffère de celle du cisplatine par la présence d'un ligand bidendate cyclobutanedicarboxylate. Cette différence structurale implique des changements significatifs dans les propriétés physico-chimiques et de biodistribution ainsi que dans la toxicité. En effet, les liaisons établies avec le ligand dicarboxylate sont beaucoup plus stables que celles établies par les ligands chlorure du cisplatine, ce qui diminue la réactivité et les propriétés anticancéreuses de la molécule.



Carboplatine



Oxaliplatine

Figure 18 : Structure chimique des autres dérivés du platine.

3. Mécanisme d'action

Les complexes du platine peuvent interagir avec de multiples constituants cellulaires : les phospholipides membranaires, le cytosquelette, l'acide ribonucléique (ARN) ou l'ADN mitochondrial sont autant de cibles potentielles. Les groupements thiols et les thioéthers intracellulaires sont parmi les nucléophiles les plus puissants.

Les produits formés avec les complexes du platine ont des significations biologiques très différentes et sont impliqués :

- Soit dans des processus d'activation :
 - activité antitumorale proprement dite,
 - manifestations de certains effets indésirables.
- Soit dans des processus de désactivation :
 - réactions de détoxification,
 - phénomènes de résistance vis-à-vis des complexes du platine.

Toutefois, c'est principalement l'ADN nucléaire qui constitue le fondement de l'activité thérapeutique de ces agents anticancéreux.

Le mécanisme d'action des sels de platine se décompose en deux phases :

3.1 Bioactivation des complexes du platine

Après administration IV, les complexes du platine circulent inchangés dans le compartiment sanguin. Leur aptitude à se fixer sur l'ADN est conditionnée par une transformation préalable en espèces électrophiles hautement réactives. Parmi les nucléophiles physiologiques, l'eau est particulièrement impliquée dans ces réactions de bioactivation.

Les groupements chlore ou les autres groupements de substitution sont appelés groupements « partants » car ils sont déplacés par l'eau dans les conditions physiologiques.

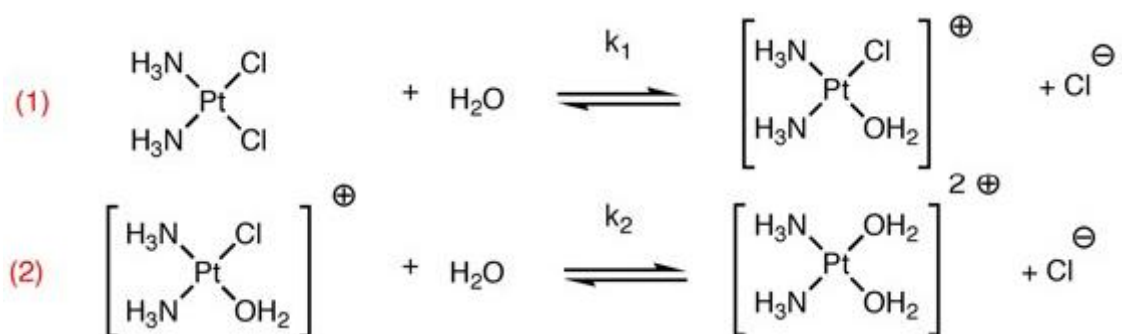


Figure 19 : Bioactivation des complexes du platine ^[20].

3.2 Formation des adduits platine/ADN

Après hydrolyse spontanée, les métabolites actifs vont exercer leur cytotoxicité en établissant des liaisons covalentes à l'origine d'adduits avec l'ADN, plus particulièrement au niveau de l'atome N7 des bases guanine et adénine. Ces adduits peuvent être monofonctionnels (liés à une seule base) ou bifonctionnels (liés à deux bases).

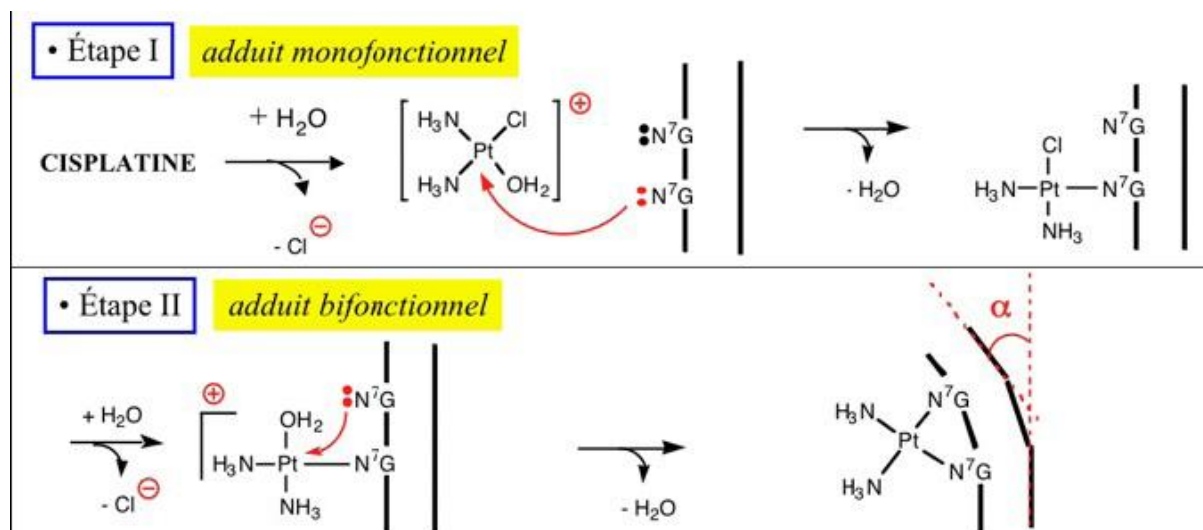


Figure 20 : Mécanisme de formation des adduits platine/ADN ^[20].

Dans 90 % des cas, les adduits sont formés entre deux bases purines adjacentes (65 % sont formés entre deux guanines adjacentes, et 25 % entre une guanine et une adénine). La formation de ces adduits ADN-platine entraîne une modification de la structure de la double hélice, ce qui perturbe la réplication et la transcription de l'ADN, induisant ainsi la mort cellulaire.

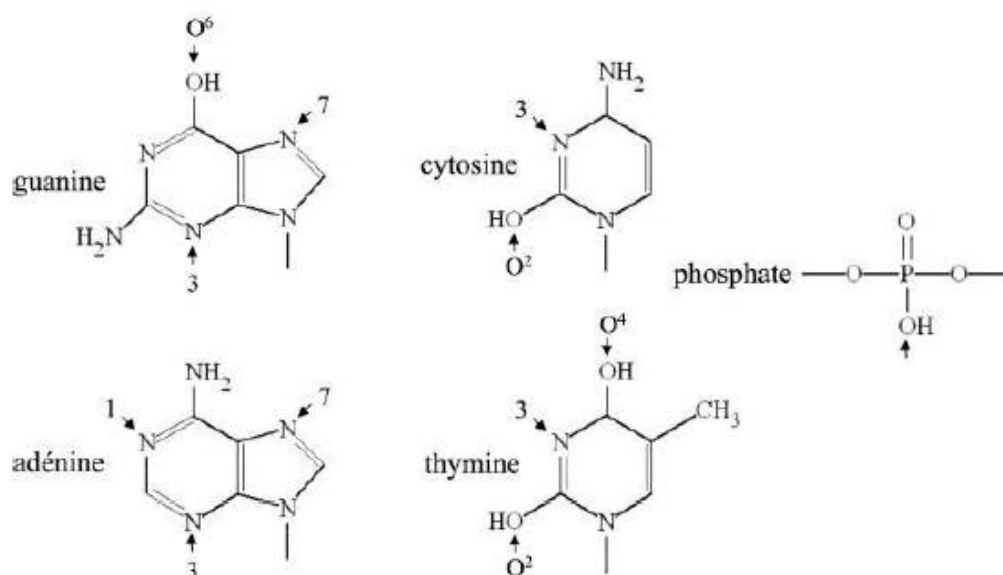


Figure 21 : Sites nucléophiles sensibles à l'alkylation dans l'ADN ^[21].

Le cisplatine se fixe sur l'ADN en formant essentiellement des pontages intracaténaux (ou intrabrans). Les pontages de type 1,2 entre deux guanines adjacentes, ou entre une adénine et une guanine sont prépondérants et représentent environ 90 % du platine lié. Cette régiosélectivité est gouvernée par la forte affinité des espèces cationiques du platine pour les sites de l'ADN les plus riches en électrons. Au niveau du grand sillon, la position N7 de la guanine est considérée comme la plus nucléophile, ce qui explique la localisation préférentielle des adduits de cisplatine dans ce même sillon.

Les adduits monobrans, 1,3-intracaténaux, et interbrans constituent moins de 10 % des liaisons cisplatine-ADN.

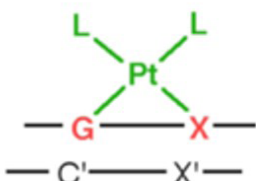
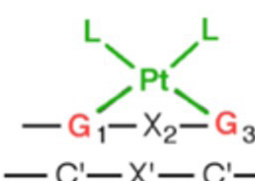
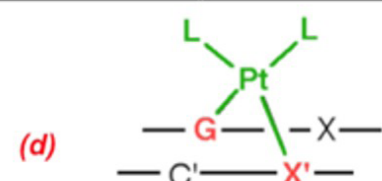
Adduits intrabrins			
	 (a)	 (b)	 (c)
cisplatine	X = G : 60-65 % X = A : 20-25 %	≈ 2 %	≈ 2 %
carboplatine, oxaliplatine	X = G : ≈ 60 % X = A : ≈ 25 %		
Adduits interbrins			
cisplatine	 (d)	X' = G : ≈ 2 %	

Figure 22 : Nature des adduits de platine ^[20].

Bien que les adduits formés par le carboplatine soient identiques, leur cytotoxicité est plus faible que celle du cisplatine car l'hydrolyse est plus lente. Les grandes différences dans les doses de platine nécessaires pour produire ces effets reflètent les différences dans les vitesses d'aquation des différents composés : cisplatine > oxaliplatine > carboplatine.

3.3 Conséquences pharmacologiques

La forte distorsion de l'ADN provoquée par les adduits de platine modifie le fonctionnement de nombreux systèmes protéiques cellulaires :

- protéines impliquées dans la reconnaissance de la courbure de l'ADN
- protéines impliquées dans la réplication de l'ADN
- protéines impliquées dans la transcription de l'ARN.

Concernant la réplication de l'ADN, les effets induits par les adduits de platine provoquent des distorsions de la double hélice et constituent des obstacles au fonctionnement des ADN

polymérase dont la progression est arrêtée au niveau de la lésion, ce qui bloque la réplication de l'ADN.

Toutes les ADN polymérase à localisation nucléaire (pol β , δ , ϵ , ζ) sont inhibées, de même que celle à localisation mitochondriale (pol γ). Il n'existe qu'un très faible pourcentage d'élongation de l'ADN post-lésionnelle (effet de "bypass"). En revanche, la réplication de l'ADN n'est que partiellement empêchée par les adduits de type cis-AG et cis-(1,3)-GCG. Les pontages interbrins, ainsi que les liaisons monofonctionnelles Pt-ADN, n'inhibent que faiblement les polymérase.

Concernant les effets sur la transcription de l'ARN, les cellules traitées par du cisplatine subissent un arrêt de leur cycle en G2. Cette observation est en faveur d'une activité inhibitrice sur la transcription de l'ADN en ARN messenger (ARNm), étape indispensable à la synthèse des protéines. L'ADN modifié par des adduits de platine est responsable du détournement d'effecteurs protéiques de leurs sites normaux de fixation.

4. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des dérivés de platine concerne non seulement le composé lui-même, mais aussi le platine total et le platine « ultrafiltrable ». Le platine « ultrafiltrable » comprend le composé lui-même (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) et les espèces non liées aux protéines plasmatiques. On considère qu'il représente toutes les espèces ayant des propriétés antitumorales mais aussi toxiques.

Les trois dérivés du platine ont une distribution de type bicompartimentale, correspondant à un phénomène pluri exponentiel ^[22]. On distingue deux phases principales d'élimination caractérisées chacune par des demi-vies α et β . Le médicament est dans un premier temps distribué au niveau tissulaire tout en étant déjà éliminé, ce qui est représenté par le premier segment linéaire. Une fois le processus de distribution terminé, la phase d'élimination intervient, ce qui correspond au deuxième segment linéaire.

L'équation de la courbe est de type : $C(t) = A \cdot \exp(-\alpha) + B \cdot \exp(-\beta)$

$C(t)$: concentration plasmatique à un temps t

A et B : valeurs des concentrations constantes pour chaque exponentielle en $\mu\text{g/mL}$

α et β : constantes de vitesse correspondant aux deux processus de premier ordre en h^{-1}

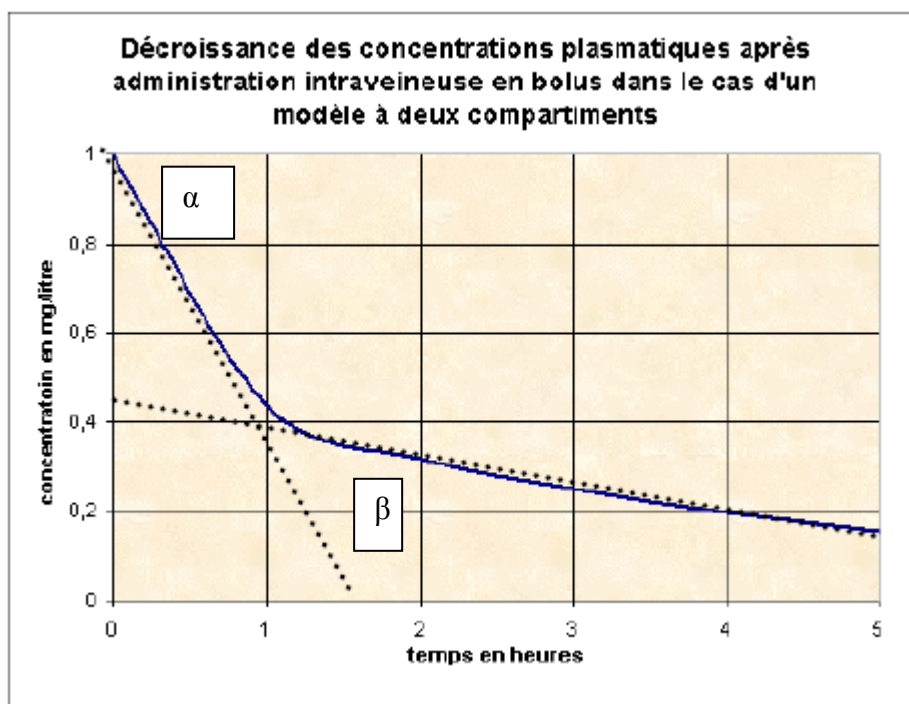


Figure 23 : Évolution des concentrations plasmatiques du carboplatine en fonction du temps après une administration en bolus IV pour un modèle bicompartimental ^[23].

4.1 Absorption

4.1.1 Cisplatine

Le cisplatine est faiblement absorbé par voie orale et provoque de sévères effets gastro-intestinaux, c'est pourquoi il est uniquement administré par voies IV, intra artérielle ou intra péritonéale.

4.1.2 Carboplatine

Après administration par voie IV, les pics de concentration plasmatique de carboplatine, de platine total et de platine ultrafiltrable apparaissent immédiatement.

Lors de l'administration par voie intrapéritonéale, les pics de concentration plasmatique de carboplatine, de platine total et de platine ultrafiltrable sont atteints au bout de 2 à 4 heures après l'injection.

4.1.3 Oxaliplatine

Les travaux expérimentaux ont montré que la biodisponibilité d'une solution aqueuse d'oxaliplatine administrée chez le rat par voie orale était faible (2 à 4 %), c'est pourquoi il est uniquement administré par voie intraveineuse, en perfusions de 2 à 6 heures.

Bien que des formes orales de sels de platine comme le satraplatine (JM-216) soient actuellement en cours de développement, la seule voie d'administration utilisée aujourd'hui est la voie injectable.

4.2 Distribution

4.2.1 Cisplatine

Le volume de distribution moyen est de 41 L/m².

Les études de pharmacocinétique pratiquées chez l'homme ont montré que le cisplatine se distribue dans la plupart des tissus, en notant les plus fortes concentrations dans le foie et le rein, avec une absence presque totale du produit dans le tissu cérébral (faible passage dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)). La demi-vie tissulaire est de 8 à 10 jours.

Il se lie aux protéines plasmatiques dans la proportion de 90 à 95 % ; cette fixation étant quasi irréversible.

Le profil pharmacocinétique fait apparaître une décroissance biphasique pour le platine libre et le platine lié aux protéines de faible poids moléculaire avec un $t_{1/2\alpha}$ de 26 à 30 minutes et un $t_{1/2\beta}$ de 50 à 60 minutes ; ainsi qu'une décroissance plasmatique du platine lié aux protéines qui se fait selon un $t_{1/2\alpha}$ de 30 à 50 minutes et un $t_{1/2\beta}$ de 72 à 192 heures.

4.2.2 Carboplatine

Le carboplatine est une molécule qui se distribue largement dans les tissus et les liquides biologiques. Les plus hautes concentrations sont retrouvées au niveau du rein, du foie, de la peau et des tissus tumoraux; et les plus basses concentrations dans les graisses et le cerveau.

Le volume de distribution du carboplatine est d'environ 16-17L.

Le passage placentaire ainsi que la diffusion dans le lait maternel ne sont pas avérés, mais par mesure de précaution, l'allaitement et la grossesse sont contre-indiqués, comme pour tout médicament anticancéreux cytotoxique.

Le carboplatine lui-même ne se lie pas aux protéines plasmatiques, il est dégradé en dérivés contenant du platine qui se fixeront, eux, rapidement aux protéines. Il possède une certaine affinité pour les groupements thiols des protéines de bas poids moléculaire, mais est beaucoup moins réactif vis-à-vis d'elles que le cisplatine et l'oxaliplatine ^[24]. En revanche, il ne se fixe pas aux protéines de haut poids moléculaire ^[25].

La liaison aux protéines plasmatiques est donc faible, comprise entre 10 et 25 % pendant les 4 premières heures qui suivent l'administration IV.

24 heures après l'administration de carboplatine, environ 87 % du platine plasmatique est lié aux protéines plasmatiques.

Sa fixation étant plus lente et moins extensive que le cisplatine et l'oxaliplatine, le pourcentage de forme libre du carboplatine est beaucoup plus important. Ainsi, il passe mieux la barrière hématoencéphalique (de l'ordre de huit fois plus que le cisplatine) et il est possible d'atteindre des concentrations cytotoxiques ^[26].

Une fixation intraérythrocytaire a été rapportée pour le cisplatine, mais pas pour le carboplatine. En effet, la cinétique érythrocytaire du carboplatine se caractérise par une distribution et une extrusion très rapide, et donc une demi-vie très courte et l'absence d'accumulation ^[27].

4.2.3 Oxaliplatine

La pharmacocinétique de l'oxaliplatine se rapproche de celle du cisplatine mais diffère par une forte concentration dans les érythrocytes où il s'accumule au cours des cycles. Cette fixation érythrocytaire est élevée et irréversible (37 %), d'élimination lente.

Vingt-quatre heures après l'administration de l'oxaliplatine, les taux tissulaires varient beaucoup selon les organes. Le maximum de concentration se fait dans la rate et les reins. La concentration splénique s'explique par la rapide et irréversible fixation dans les globules rouges ^[28].

La liaison de l'oxaliplatine aux protéines plasmatiques (et notamment l'albumine) est forte, de l'ordre de 80 à 85 %.

Le passage dans le LCR est négligeable.

4.3 Métabolisme

4.3.1 Cisplatine

Le cisplatine subit des biotransformations au niveau hépatique : les groupements chlorures sont remplacés par hydrolyse par des molécules d'eau, donnant des complexes à charge positive qui réagissent avec des groupements nucléophiles.

4.3.2 Carboplatine

Le devenir du carboplatine une fois dans l'organisme n'est pas complètement élucidé. Il n'a pas été démontré que la molécule subissait une biotransformation enzymatique. On suppose que les ligands bidendate dicarboxylate du carboplatine sont déplacés par l'eau, formant ainsi des complexes de platine chargés positivement et réagissant alors avec les sites nucléophiles de l'ADN.

4.2.3 Oxaliplatine

L'oxaliplatine est métabolisé en dérivés actifs mono, dichloro et diaquo-diaminocyclohexane platine (DACH-platine) puis en oxalate. Le métabolisme est non enzymatique. Le DACH-platine formé représente 70 % de l'oxaliplatine qui pénètre au niveau cellulaire.

4.4 Élimination

4.4.1 Cisplatine

Il est en général admis qu'au bout de 5 à 6 demi-vies, soit 4 à 6 heures après l'injection, il ne reste pratiquement plus de platine libre circulant, supposé actif.

L'élimination est essentiellement urinaire (> 90 %), soit dans les premières heures pour le platine libre, soit beaucoup plus lentement pour le platine lié qui doit être métabolisé.

Elle est d'abord rapide (en 24 h, 30 % du platine est éliminé dans les urines) puis lente et incomplète : 27 à 45 % seulement du platine sont retrouvés dans les 5 premiers jours.

La clairance du platine ultrafiltrable est de l'ordre de 300 à 500 mL/min/m² et sa demi-vie d'environ 30 minutes.

L'élimination biliaire est faible (< 10 %).

4.4.2 Carboplatine

L'excrétion du carboplatine ainsi que de ses dérivés se fait principalement par voie rénale sous forme inchangée : 55 à 70 % de la dose administrée de carboplatine est excrétée au niveau urinaire par filtration glomérulaire exclusivement.

Environ 70 % de la dose de platine totale est retrouvée dans les urines 12 à 16 heures après l'administration, et 95 % de la dose administrée est excrétée avant la 25^{ème} heure. On retrouve néanmoins des adduits dans les urines avec la méthionine, le glutathion et la cystéine ^[29].

Ceci explique pourquoi la qualité de la fonction rénale est le facteur essentiel de la variabilité pharmacocinétique du carboplatine.

La variabilité intra-individuelle des concentrations ultrafiltrables de carboplatine est évaluée entre 10 et 20 %. La variabilité inter-individuelle est limitée lorsque sont pris en compte les covariables dépendantes de facteurs liés au malade (âge, sexe, poids).

La demi-vie d'élimination est très variable pour le platine total : de 16 à 125 heures ; et d'environ 6h pour le carboplatine et le platine ultrafiltrable.

Le carboplatine est dialysable : 84 +/- 3 % en 4 heures.

4.4.3 Oxaliplatine

L'élimination est urinaire (50 % en 48 heures), avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 40 heures et une phase d'élimination terminale pouvant être prolongée (demi-vie terminale = 250 heures).

La figure 24 représente les clairances rénales et non rénales des dérivés du platine :

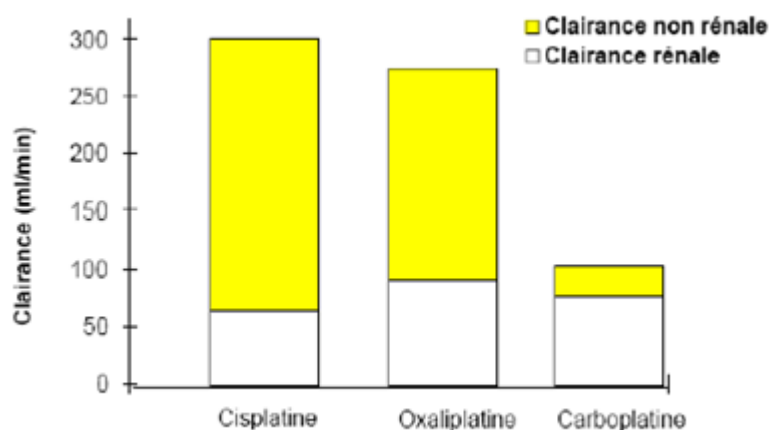


Figure 24 : Clairance d'élimination et contribution rénale des dérivés du platine ^[30].

4.5 Synthèse

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des dérivés du platine sont résumées dans la figure 25 :

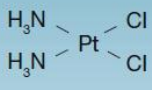
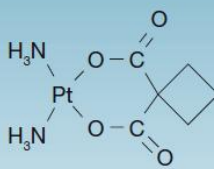
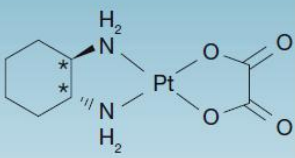
	<i>Cisplatine</i>	<i>Carboplatine</i>	<i>Oxaliplatine</i>
Structure chimique			
	PM = 300,0 Da	PM = 371,3 Da	PM = 397,3 Da
Demi-vies du platine plasmatique	$T_{1/2\alpha}$ = 14-49 minutes $T_{1/2\beta}$ = 1-5 heures $T_{1/2\gamma}$ = 24-127 heures	$T_{1/2\alpha}$ = 12-98 minutes $T_{1/2\beta}$ = 1,3-1,7 heures $T_{1/2\gamma}$ = 8,2-40 heures	$T_{1/2\alpha}$ = 26 minutes $T_{1/2\gamma}$ = 38,7 heures
Demi-vies du platine ultrafiltrable	$T_{1/2\alpha}$ = 10-30 minutes $T_{1/2\beta}$ = 0,7-0,8 heures	$T_{1/2\alpha}$ = 7,6-87 minutes $T_{1/2\beta}$ = 1,7-7,9 heures	$T_{1/2\alpha}$ = 21 minutes $T_{1/2\beta}$ = 24,2 heures
Fixation protéique (4 heures)	> 90 %	24 %	85 %
Élimination	Rénale	Rénale	Rénale
Excrétion urinaire (24 heures)	23-50 %	54-82 %	> 50 %
Toxicité	Néphrotoxicité Neurotoxicité	Myélosuppression	Neurotoxicité

Figure 25 : Principales caractéristiques du cisplatine, carboplatine et oxaliplatine ^[31].

C. Utilisation thérapeutique des sels de platine

1. Indications des sels de platine

1.1 Cisplatine

Le cisplatine est utilisé dans le traitement de nombreuses tumeurs solides et parfois également pour les tumeurs hématologiques, toujours en polychimiothérapie.

1.1.1 Cancers du testicule

- Protocole bléomycine – étoposide – cisplatine (BEP) :

Ce protocole est indiqué dans le traitement des tumeurs germinales, testiculaires et nasopharyngées et est constitué de 3 à 4 cycles. Chaque cycle comprend une association de bléomycine (dose totale = 30 mg) à J1, J8 et J15, d'étoposide à 100 mg/m² de J1 à J5, et de cisplatine 20 mg / m² de J1 à J5. L'intercycle est de 21 jours.

Une variante existe avec le même schéma pour la bléomycine, de l'étoposide à 150 mg/m² de J1 à J3 et du cisplatine 100 mg/m² à J1 uniquement.

- Protocole étoposide – cisplatine (EP) :

Il s'agit d'un protocole sans bléomycine utilisé pour les formes de bon pronostic. Il est utilisé dans les mêmes indications que le précédent, et s'administre suivant le même intercycle. Le cisplatine et l'étoposide sont administrés de J1 à J5, aux doses respectives de 20 mg/m² et 100 mg/m².

Une variante existe avec du cisplatine 100 mg/m² à J1 et de l'étoposide 150 mg/m² de J1 à J3.

- Protocole cisplatine – vinblastine – bléomycine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer du testicule et comprend 3 à 4 cycles. Le cisplatine est administré à la dose de 20 mg/m² de J1 à J5, la vinblastine à 0.2 mg/kg à J2 et la bléomycine à une dose totale inférieure à 30 mg à J2, J9 et J16. L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole vinblastine – ifosfamide – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer du testicule et comprend 4 cycles. La vinblastine est administrée à la dose de 0.11 mg/kg à J1 et J2, et l'ifosfamide et le cisplatine sont administrés de J1 à J5 aux doses respectives de 1200 et 20 mg/m². L'intercycle est variable : 21 ou 28 jours.

1.1.2 Cancers gynécologiques

- Protocole cisplatine – ifosfamide :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer avancé de l'ovaire et est constitué de 4 à 6 cycles. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de cisplatine 60 mg/m² et d'ifosfamide 4000 mg/m². L'intercycle est de 28 jours.

- Protocole cyclophosphamide – cisplatine (CP) :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire et comprend 8 cycles. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de cyclophosphamide 600 mg/m² et de cisplatine 75 mg/m². L'intercycle est de 21 jours.

Des variantes existent comprenant des posologies de 750 ou 1000 mg/m² pour le cyclophosphamide et de 80 ou 100 mg/m² pour le cisplatine.

- Protocole ifosfamide – étoposide – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire et comprend 3 cycles.

Chaque cycle se déroule sur 3 jours et comprend une association d'ifosfamide 2500 mg/m² et d'étoposide 150 mg/m² de J1 à J3. Le cisplatine est administré à la dose de 80 mg/m² à J2. L'intercycle est de 28 jours.

- Protocole cyclophosphamide – doxorubicine – cisplatine

Ce protocole est utilisé dans plusieurs indications : cancers de l'ovaire, de l'utérus, de la sphère ORL, et de la vessie, tumeur épithéliale du thymus non résécable ou métastatique.

Il comprend une administration unique à J1 de cyclophosphamide 200 mg/m², de doxorubicine 30 mg/m² et de cisplatine 90 mg/m² pendant 8 cycles. L'intercycle est de 21 ou 28 jours.

A noter que les posologies peuvent être très variables : cyclophosphamide 200 à 600 mg/m², doxorubicine 30 à 50 mg/m² et cisplatine 40 à 90 mg/m².

- Protocole 5-FU – doxorubicine – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement des cancers de l'utérus et de la vessie.

Chaque cycle se déroule sur 2 jours. Le premier jour (J1) comprend une association de 5-FU à 600 mg/m² suivie d'une administration de doxorubicine à 30 mg/m² et de cisplatine 75 mg/m². Une semaine plus tard (J8), une seconde administration de 5-FU identique à la première aura lieu. L'intercycle est variable : 21 ou 28 jours.

De nombreuses variantes existent en termes de doses.

- Protocole paclitaxel – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le cancer de l'ovaire, ainsi que dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.

Dans le cancer bronchique non à petites cellules, chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de paclitaxel 175 mg/m² et de cisplatine 80 mg/m².

Dans le cancer de l'ovaire, chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de paclitaxel 135 mg/m² et de cisplatine 75 mg/m².

L'intercycle est de 21 jours.

1.1.3 Cancers de la sphère ORL

- Protocole cétuximab – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement des cancers de la sphère ORL uniquement en cas de rechute locale ou au stade métastatique. Le cétuximab est administré à la dose de 400 mg/m² à S1 puis 250 mg/m² de S2 à S10. Le cisplatine quant à lui est administré de S1 à S4 à la dose de 100 mg/m².

- Protocole cisplatine – 5-FU – acide folinique :

Ce protocole est indiqué dans le traitement des carcinomes de la tête et du cou et comprend 3 cycles. Le cisplatine s'administre à la dose de 100 mg / m² à J1, alors que le 5-FU et l'acide folinique sont administrés de J1 à J4, aux doses respectives de 1000 et 500 mg/m².

L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole docétaxel – cisplatine- 5-FU (TPF) :

Ce protocole est indiqué dans le traitement des cancers de la sphère ORL, du cancer gastrique et de l'adénocarcinome de l'œsophage métastatique et comprend 3 cycles.

Le schéma d'administration comprend du docétaxel 75 mg/m² à J1, du cisplatine 100 mg/m², et du 5*FU 750 mg/m² de J1 à J5. L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole 5-FU – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement des cancers des voies aéro-digestives supérieures, du cancer de l'estomac néoadjuvant ou métastatique, et du cancer de l'œsophage en néoadjuvant ou métastatique (sans RT concomitante) ou localement avancé ou métastatique (avec RT concomitante). L'intercycle est variable : 21 ou 28 jours.

- Protocole cyclophosphamide – doxorubicine – cisplatine (précédemment cité)
- Protocole bléomycine – étoposide – cisplatine (BEP) (précédemment cité)
- Protocole étoposide – cisplatine (EP) (précédemment cité)

1.1.4 Cancers digestifs

- Protocole cisplatine – capécitabine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer gastrique avancé ou métastatique. Le cisplatine s'administre par voie IV à la dose de 80 mg/m² à J1 et la capécitabine à 1000 mg/m² par 12 heures de J1 à J14 per os. L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole épirubicine – cisplatine – capécitabine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer gastrique localement ou métastatique et du cancer de l'œsophage.

Le schéma d'administration comprend de l'épirubicine à 50 mg/m² suivie de cisplatine 60 mg/m² à J1. La capécitabine est prise per os en continu de J1 à J 21, à la dose de 625 mg/m² par 12 heures.

- Protocole épirubicine – cisplatine – 5-FU :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer gastrique en néoadjuvant, de l'adénome de l'œsophage métastatique et des tumeurs hépatobiliaires.

Le schéma d'administration comprend de l'épirubicine à 50 mg/m² suivie de cisplatine 60 mg/m² à J1. Le 5-FU s'administre en continu de J1 à J21 par l'intermédiaire d'un diffuseur portable. L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole LV5FU2 - cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer de l'œsophage localement avancé ou métastatique, dans le cancer du pancréas exocrine localement avancé ou métastatique, ainsi que dans le cancer des voies biliaires localement avancé ou métastatique. A J1, le cisplatine s'administre à la dose de 50 mg/m², suivi d'acide folinique 200 mg/m², d'un bolus de 5-FU à 400 mg/m², puis d'une perfusion continue de H2 à H24. A J2, le schéma d'administration est le même que pour J1, sans cisplatine. L'intercycle est de 14 jours.

- Protocole docétaxel – cisplatine- 5-FU (précédemment cité)
- Protocole 5-FU – cisplatine (précédemment cité)

1.1.5 Cancers bronchiques

- Protocole gemcitabine – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique.

Il comprend du cisplatine 100 mg/m² à J1 et de la gemcitabine 1000 mg/m² à J1, J8 et J15 tous les 28 jours. L'intercycle est de 21 jours.

Une variante existe avec adjonction de bévacizumab : chaque cycle comprend alors une association à J1 de bévacizumab à la dose de 7.5 ou 15 mg/kg, de gemcitabine à 1250 mg/m² et de cisplatine 80 mg/m². Une semaine plus tard (J8), une seconde administration de gemcitabine identique à la première aura lieu.

- Protocole cisplatine – étoposide :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules localisé ou disséminé, avec ou sans radiothérapie concomitante, ainsi que dans le traitement des tumeurs germinales. Il est constitué de 6 cycles et l'intercycle est de 21 jours.

Le cisplatine s'administre à J1 à la dose de 100 mg/m². La dose d'étoposide est identique mais il est administré de J1 à J3.

De nombreuses variantes existent, aussi bien en terme de doses que d'intercycle ou de schémas d'administration. S'il y a de la radiothérapie associée, les doses sont fractionnées comme tel : le cisplatine et l'étoposide sont administrés à la dose de 50 mg/m², à J1 et J8 pour le cisplatine, et de J1 à J5 pour l'étoposide.

- Protocole cisplatine – vinorelbine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer bronchique non à petites cellules. Chaque cycle se déroule sur 2 jours. Le premier jour (J1) comprend une association de vinorelbine à 30 mg/m² suivie d'une administration de cisplatine 80 mg/m². Une semaine plus tard (J8), une seconde administration de vinorelbine identique à la première aura lieu.

Plusieurs variantes existent en termes de doses et de schémas d'administration, permettant alors son utilisation dans le cancer de l'endomètre, le cancer du sein ou le carcinome épidermoïde de l'œsophage.

- Protocole cisplatine – vinorelbine + radiothérapie concomitante :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé non résécable ou non opérable. Chaque cycle se déroule sur 2 jours. Le premier jour (J1) comprend une association de vinorelbine à 15 mg/m² suivie d'une administration de cisplatine 80 mg/m². Une semaine plus tard (J8), une seconde administration de vinorelbine identique à la première aura lieu. L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole docétaxel – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de docétaxel à 75 mg/m² et de cisplatine à dose identique. L'intercycle est de 21 jours.

Une variante existe avec du docétaxel 75 mg/m² et cisplatine 100 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 3 cycles, puis toutes les 6 semaines.

- Protocole gemcitabine – cisplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique. Chaque cycle se déroule sur deux jours, avec administration de gemcitabine 1250 mg/m² à J1 suivie de cisplatine 80 mg/m². Une semaine plus tard (J8), une seconde administration de gemcitabine identique à la première aura lieu. L'intercycle est de 21 jours.

Une variante existe avec un intercycle de 28 jours : la gemcitabine voit alors sa dose diminuée à 1000 mg/m² à J1, J8 et J15, et la dose de cisplatine est augmentée à 100 mg/m² toujours à J1.

- Protocole paclitaxel – cisplatine (précédemment cité)

- Protocole cisplatine – pémétréxed :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résécable, du mésothéliome péritonéal et du cancer bronchique non à petites cellules.

Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de pémétréxed à 500 mg/m² et de cisplatine à 75 mg/m². L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole cisplatine – raltitréxed :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résécable. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de raltitréxed à la dose de 3 mg/m² et de cisplatine 80 mg/m². L'intercycle est de 21 jours.

1.1.6 Cancers de la vessie

- Protocole cisplatine – méthotrexate – vinblastine (CMV) :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer de la vessie. Chaque cycle se déroule sur 3 jours : à J1, on administre le méthotrexate à la dose de 30 mg/m² puis la vinblastine à 4 mg/m². Le cisplatine est administré seul à J2 à la dose de 100 mg/m². A J8, une seconde administration de méthotrexate et de vinblastine identique à la première aura lieu.

- Protocoles méthotrexate – vinblastine – doxorubicine – cisplatine (MVAC) et méthotrexate – vinblastine – épirubicine – cisplatine (MVEC) :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer de la vessie et comprend 6 cycles. Le méthotrexate s'administre à la dose de 30 mg/m² à J1, J15 et J22 ; la vinblastine 3 mg/m² à J2, J15 et J22 ; la doxorubicine 30 mg/m² à J2 et le cisplatine 70 mg/m² à J2. L'intercycle est de 28 jours.

Le protocole MVEC est identique, avec remplacement de la doxorubicine par de l'épirubicine, à la même dose et selon le même schéma d'administration.

- Protocole cyclophosphamide – doxorubicine – cisplatine (précédemment cité)
- Protocole 5-FU – doxorubicine – cisplatine (précédemment cité)

1.1.7 Lymphomes

- Protocole cisplatine – cytarabine – dexaméthasone (DHAP) :

Ce protocole est indiqué dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (LNH) en rechute. Il associe de l'aracytine 2000 mg/m² à J1 et J2 avec du cisplatine 100 mg/m² à J1. De la dexaméthasone est également administrée per os de J1 à J4 à 40 mg (dose totale). L'intercycle est de 21 ou 28 jours.

Des variantes existent, avec administration d'aracytine à 2*2000 mg/m² à J2 pour les LNH agressifs, ou en ajoutant du rituximab (R-DHAP) dans le traitement des rechutes de LNH.

- Protocole étoposide – cytarabine – cisplatine – méthylprednisolone :

Lymphome non hodgkinien en rechute.

- Protocole ifosfamide – cisplatine – étoposide (ICE) :

Lymphome non hodgkinien en rechute.

- Protocole cyclophosphamide – doxorubicine – cisplatine (précédemment cité)

1.2 Carboplatine

Le carboplatine s'utilise également dans le traitement des tumeurs solides, mais possède une

AMM plus restreinte que le cisplatine. Il existe trois indications principales :

- carcinome épithélial de l'ovaire,
- cancers du poumon,
- carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures.

Toutefois, en pratique, ces indications peuvent être étendues et le carboplatine peut être utilisé en remplacement du cisplatine lorsque la toxicité rénale est trop importante ou lorsque le cisplatine n'est pas utilisable chez un patient. Le carboplatine peut, par exemple, être substitué au cisplatine pour le traitement des tumeurs ovariennes, pulmonaires, ou des lymphomes (protocole RDHAC).

1.2.1 Carcinome épithélial de l'ovaire

- Protocole carboplatine- paclitaxel :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de carboplatine *area under the curve* (AUC) 5 (selon la formule de Calvert, Chatelut) et de paclitaxel à la dose de 175 mg/m².

L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole carboplatine - cyclophosphamide :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire et est constitué de 6 cycles. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de carboplatine AUC 5 ou 6 (selon la formule de Calvert, Chatelut) et de cyclophosphamide à 600 mg/m². L'intercycle est de 28 jours.

Le cyclophosphamide peut également être prescrit à la dose de 750 mg/m².

Une variante existe, comprenant du carboplatine à 400 mg/m² de J1 à J4 et du cyclophosphamide à 1500 mg/m² de J1 à J4 dans le cadre d'une intensification thérapeutique de l'adénocarcinome ovarien et réinjection de cellules souches périphériques (CSP) 48 h après la perfusion.

- Protocole carboplatine – ifosfamide :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer du col utérin et est composé de 6 cycles. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de carboplatine AUC 5 (selon la formule de Calvert, Chatelut) et d'ifosfamide à la dose de 4000 mg/m².

L'intercycle est de 28 jours.

L'ifosfamide peut également être prescrit à la dose de 5000 mg/m².

1.2.2 Cancers du poumon

Les cancers broncho-pulmonaires représentent la première cause de décès par cancer chez l'homme et sont très étroitement liés au tabagisme.

Parmi eux, les cancers à petites cellules (environ 30 % des cancers des cancers bronchiques) caractérisés par un temps de doublement très rapide et une fréquente dissémination systémique, s'avèrent particulièrement redoutables.

Malheureusement, environ 75 % des cancers bronchiques à petites cellules sont détectés au stade où de nombreuses métastases sont disséminées hors des bronches. Le traitement repose alors sur la chimiothérapie.

Pour les formes diagnostiquées au stade localisé, le traitement associe radiothérapie et chimiothérapie, rarement la chirurgie sauf dans les formes très localisées.

Les différents protocoles de chimiothérapie utilisés sont les suivants :

- Protocole bevacizumab - carboplatine - paclitaxel :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique. Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de bevacizumab à 7.5 ou 15 mg/kg, carboplatine AUC 6 (selon la formule de Calvert, Chatelut) et paclitaxel 200 mg/m². L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole carboplatine – étoposide :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules (localisé ou disséminé), avec ou sans radiothérapie concomitante.

Il comprend une association de carboplatine AUC 5 ou 6 (selon la formule de Calvert, Chatelut) à J1 et d'étoposide à la dose de 100 mg/m² de J1 à J3.

L'intercycle est variable : de 21 à 28 jours.

Il est également possible de rencontrer d'autres posologies : carboplatine AUC 4 à 6 à J1 et étoposide à la dose de 150 mg/m² à J1 et J2.

- Protocole carboplatine – pémétréxed :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du mésothéliome pleural malin non résécable.

Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de pémétréxed à la dose de 500 mg/m² et de carboplatine AUC 5 (selon la formule de Calvert, Chatelut).

L'intercycle est de 21 jours.

- Protocole docétaxel – carboplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique.

Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend une association de docétaxel à 75 mg/m² et de carboplatine AUC 6 (selon la formule de Calvert, Chatelut).

L'intercycle est de 21 jours.

Une variante existe avec du docétaxel à 75 mg/m² et du cisplatine à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 3 cycles puis toutes les 6 semaines.

- Protocole gemcitabine – carboplatine :

Ce protocole est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, ainsi que dans le cancer de la vessie.

Chaque cycle se déroule sur 2 jours. Le premier jour (J1) comprend une association de gemcitabine à 1250 mg/m² suivie d'une administration de carboplatine AUC 5 (selon la formule de Calvert, Chatelut). Une semaine plus tard (J8), une seconde administration de gemcitabine identique à la première aura lieu.

- Protocole carboplatine- paclitaxel :

Identique à celui utilisé dans le traitement du cancer de l'ovaire.

- ❖ Sans radiothérapie concomitante :

- Traitement du cancer bronchique non à petites cellules, en adjuvant et métastatique ; et cancer bronchique à petites cellules, localisé ou disséminé.

Les cycles se déroulent alors sur une journée et comprennent du carboplatine AUC 6 (selon la formule de Calvert, Chatelut) en association avec du paclitaxel à la dose de 200 mg/m².

L'intercycle reste le même.

- Traitement du cancer bronchique non à petites cellules en adjuvant :

Ce protocole est à réserver aux malades présentant un Performance Status (PS) à 0 ou 1, à haut risque de rechute (stades I_B avec tumeur > 4 cm, II et II_A), présentant une contre-indication documentée au cisplatine.

La dose de carboplatine est inchangée, le paclitaxel est prescrit à 225 mg/m², et on associe du cétuximab à J1 à la dose de 400 mg/m² lors du 1^{er} cycle, puis 250 mg/m² aux cycles suivants.

❖ Avec radiothérapie concomitante :

- Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (localement avancé, non résécable ou non opérable).

Chaque cycle se déroule sur une journée et comprend alors une association de carboplatine AUC 2 (selon la formule de Calvert, Chatelut) et du paclitaxel à la dose de 50 mg/m².

1.2.3 Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures

- Protocole docétaxel – carboplatine- 5-FU :

Ce protocole est indiqué dans le traitement des cancers ORL.

Le 1^{er} jour comprend une association de docétaxel à 75 mg/m² en IV d'une heure, de carboplatine AUC 4 (selon la formule de Calvert, Chatelut) en IV d'une heure, et de 5-FU à la dose de 750 mg/m².

L'administration de 5-FU est répétée de J2 à J4 à la même posologie.

L'intercycle est de 21 jours.

1.2.4 Autres indications

Le carboplatine a également fait l'objet de recherches dans d'autres indications ^[32] :

- cancer du col de l'utérus : alternative au cisplatine en cas de néphrotoxicité ou de neurotoxicité ^[33-36],

- cancer du rein de l'enfant ^[33],

- tumeurs cérébrales : il peut être utilisé dans le traitement palliatif de diverses tumeurs cérébrales primitives. Il a notamment démontré son activité dans le traitement des gliomes de bas grade récurrents ou progressifs de l'enfant ^[33, 37, 38], dans les gliomes de l'adulte ^[33, 39, 40] et dans le traitement des médulloblastomes récurrents ^[37].

L'association d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) avec l'étoposide est également utilisée pour le traitement des tumeurs germinales intracrâniennes ^[33, 41].

- neuroblastomes ^[33],
 - cancer du testicule : les protocoles à base de cisplatine (étoposide/cisplatine ou étoposide/cisplatine/bléomycine) sont plus efficaces que ceux contenant du carboplatine (idem avec switch carboplatine) dans le traitement initial des tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques de bon pronostic. Ces derniers ne sont utilisés qu'en cas de mauvaise tolérance du cisplatine ^[42-44].
- Certaines études suggèrent cependant qu'une association étoposide/carboplatine haute dose serait efficace chez des patients atteints de tumeurs germinales réfractaires ou en rechute ^[45, 46].
- cancer de la vessie : utilisé en tant qu'alternative moins toxique au cisplatine ^[47], ou en association au paclitaxel chez des patients présentant un cancer avancé de la vessie ^[48-50],
 - rétinoblastome, en association avec l'étoposide chez des enfants atteints de rétinoblastomes récurrents ou progressifs ^[51],
 - cancer du sein métastatique ^[52].

1.3 Oxaliplatine

L'AMM de l'oxaliplatine comprend deux indications, en association avec le 5-FU et l'acide folinique :

- le traitement adjuvant du cancer du côlon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale,
- le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

Des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) ont également été établis en cancérologie digestive :

- carcinomes des voies biliaires (en association à la gemcitabine) : protocole GEMOX,
- cancer gastrique localement avancé ou métastatique,
- cancer colorectal métastatique en 1^{ère} ligne, en association avec le 5-FU et l'irinotécan (protocoles FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX).

2. Modalités d'administration des sels de platine

2.1 Cisplatine

Le cisplatine s'administre par voie IV, avec des perfusions de durées variables en fonction des protocoles :

- perfusion courte de 30 à 180 minutes (le plus souvent),
- perfusion longue de 6 à 8 heures,
- perfusion continue sur 1 à 5 jours.

Les flacons, seringues et tubulures sont à protéger de la lumière si la durée de la perfusion est supérieure à 1 heure.

Le cisplatine est considéré comme un anticancéreux hautement émétisant (c'est-à-dire que l'incidence des vomissements qu'il induit est supérieure à 90 % sans prise d'anti-émétique associée) lorsque la dose administrée est supérieure à 50 mg/m². Si la dose est inférieure à 50 mg/m², il est alors considéré comme ayant un potentiel émétisant modéré (incidence des vomissements qu'il induit comprise entre 30 et 90 % sans prise d'anti-émétique associée). C'est pourquoi il est recommandé d'instaurer une thérapie anti-émétique avant chaque administration.

Dans le cas d'un protocole moyennement émétisant, on utilisera l'association d'un sétron injectable et de méthylprednisolone 120 mg en IV directe (IVD) dix minutes avant la chimiothérapie, suivie d'un relais per os par sétron pendant 2 à 3 jours.

Dans le cas d'un protocole hautement émétisant, on utilisera l'association d'un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ (sétron), injectable, de méthylprednisolone 80 mg et d'aprépitant 125 mg per os le jour de la chimiothérapie, avec relais per os par aprepitant 80 mg/ jour à J2 et J3.

2.2 Carboplatine

Le carboplatine s'administre en perfusion IV de courte durée de 15 à 60 minutes.

On peut également l'administrer en perfusion continue pendant 24 à 120 heures ou fractionnée sur 5 jours. L'injection par voie intrapéritonéale est également possible, mais ces deux derniers cas sont hors AMM.

Le carboplatine est considéré comme un anticancéreux à potentiel émétisant modéré (c'est-à-dire que l'incidence des vomissements qu'il induit est comprise entre 30 et 90 % sans prise d'anti-émétique associée). C'est pourquoi il est recommandé d'instaurer une thérapie anti-émétique avant chaque administration. On utilise généralement un sétron, en association avec un corticoïde (dexaméthasone).

2.3 Oxaliplatine

L'oxaliplatine s'administre en perfusion IV de 2 (minimum) à 6 heures. Il ne doit pas être administré par voie IV directe.

En cas d'administration avec le 5-FU, il doit être perfusé en premier, et la perfusion d'acide folinique doit être séparée de celle de l'oxaliplatine.

3. Contre-indications des sels de platine

3.1 Cisplatine

Le cisplatine est contre-indiqué en cas de grossesse et allaitement, d'insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min), d'hypersensibilité connue ou de pathologie cardiorespiratoire contre-indiquant une hyperhydratation.

3.2 Carboplatine

3.2.1 Contre-indications absolues

Il existe cinq contre-indications absolues à l'utilisation du carboplatine :

- grossesse : effet tératogène connu chez l'homme,
- allaitement,
- antécédent d'allergie au carboplatine ou à d'autres produits concernant du platine,

- clairance de la créatinine < 60 mL/min,
- en association avec la phénytoïne introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux dont le carboplatine : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique,
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

3.2.2 Contre-indications relatives

- hypoplasie médullaire sévère,
- atteinte auditive.

L'utilisation du carboplatine est également déconseillée en association avec les vaccins vivants atténués.

3.3 Oxaliplatine

L'oxaliplatine est contre-indiqué en cas de grossesse ou allaitement, d'hypersensibilité connue, d'insuffisance médullaire, de neuropathie sensitive périphérique et d'insuffisance rénale sévère.

Une surveillance hépatique et neurologique stricte est recommandée lors de chaque cure.

4. Toxicité des sels de platine

4.1 Cisplatine

Toxicité	Importance	Caractères – Surveillance – Prévention
Digestive - Nausées, vomissements	Fréquent G3	Immédiats mais pouvant persister une semaine

		avec anorexie. Dose-dépendante. Protocole antiémétique indispensable.
Rénale - Nécrose tubulaire, insuffisance rénale aiguë (IRA) oligo-anurique	G2 - G3 Très fréquent	Dose-dépendante, cumulative, +/- réversible. Prévenir par une hyperhydratation et surveillance régulière de la créatininémie pour faire une adaptation de posologie.
Auditive - Acouphènes - Surdité	Fréquent G2 - G3	Cumulative. Audiogramme (> 400 mg/m��). Toxicité irréversible dose-dépendante. Atteinte des hautes fréquences (4000-8000 Hz). Enfants plus sensibles.
Hématologique - Leucopénie - Thrombopénie - Anémie	G1 - G2 G1 - G2 Fréquent G2	- Non cumulative, réversible. Nadir J14-J21. Dose-dépendante. - Cumulative. Administration d'��rythropo��tine.
Neuropathie - Périphérique sensitive - Paresthésie sensitive - Névrite optique et rétrobulbaire uni ou bilatérale	Fréquent G2	Dose-dépendante, cumulative (400-600 mg/m��) initialement transitoire puis évolutive, parfois invalidante, imposant l'arrêt du traitement. +/- réversible, incomplète dans 30 à 50 % des cas. La prise orale de vitamine E à 300 mg/j avant chaque cycle et pendant 3 semaines limiterait cette toxicité.
Oculaire - Rétinopathie	Rare G2	Perte de vision transitoire, dyschromatopsie.
Hypersensibilité - Rash, urticaire, bronchospasme, hypotension	G1	Risque accru après 6 à 8 heures. Prévention par antihistaminiques et corticoïdes.
Alopécie	G1	
Locale - Veinite	G1	Pas d'IV directe ; rinçage de la veine.
Hépatique	Rare G1	élévation des transaminases.
Biologique		

- Hypocalcémie, hypomagnésémie - Hypokaliémie, hyperuricémie		Premiers signes de l'atteinte tubulaire. Apports d'électrolytes. Surveillance de l'ionogramme et de l'uricémie.
Atteinte neurologique centrale	Rare	
Pulmonaire		Fibrose
Cardiaque	Rare	
Stérilité		Aménorrhée, oligospermie.

Tableau 1 : Toxicités du cisplatine ^[12].

Les grades des différentes toxicités sont cotés selon l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (annexe 1).

La principale toxicité du cisplatine redoutée par les cliniciens est la toxicité rénale. En effet, le cisplatine peut provoquer dans 25 à 75 % des cas des insuffisances rénales (IR) par nécrose tubulaire. Elles sont dose-dépendantes (dose par cure et dose totale cumulée, dès 100 mg/m², intervalle de 3 à 4 semaines) et se décomposent en trois phases :

- phase d'induction, qui dure 48h, avec polyurie,
- phase de plateau, de 2 à 7 jours, avec réduction du DFG et du débit sanguin rénal,
- phase de récupération partielle.

L'atteinte rénale peut exceptionnellement être irréversible.

La néphrotoxicité est la conséquence d'une vasoconstriction intrarénale et d'une toxicité cellulaire tubulaire directe. A noter qu'elle semble être aggravée par la persistance des troubles digestifs responsables de déshydratation.

La prévention repose sur :

- la suppression des facteurs de risque associés (médicaments néphrotoxiques, hypovolémie...),
- une hyperhydratation de l'ordre de 100 mL/heure (2 à 4 L/jour) de G5% supplémenté par 6g/L de NaCl. Cette hydratation est mise en place 8 à 12 heures avant la chimiothérapie et poursuivie 36 heures après. La diurèse obtenue doit être supérieure à 100 mL/heure.

Cependant, cette hydratation est parfois contre-indiquée, notamment en cas d'IR ou d'insuffisance cardiaque, condamnant l'utilisation du carboplatine chez certains patients.

Le furosémide présente une utilité pour relancer la diurèse dans les situations d'hypoperfusion rénale.

Le thiosulfate de sodium par voie IV présente un rôle protecteur de la toxicité du cisplatine utilisé par voie intrapéritonéale ou intrapleurale, mais il pourrait atténuer son efficacité clinique. Il ne doit jamais être utilisé si le cisplatine est utilisé par voie veineuse.

4.2 Carboplatine

Plusieurs effets indésirables liés à l'administration de carboplatine ont été rapportés.

Il est important de souligner que la notion de pré-traitement par cisplatine peut être à l'origine d'une augmentation de la fréquence de survenue de ces effets indésirables.

Toxicité	Importance	Caractères – Surveillance – Prévention
Hématologique - Leucopénie	Très fréquent G2 - G3	- Dose-dépendante. Nadir J14-J21, réversible J28-J42. Non cumulative.

- Thrombopénie	G3 - G4	- Dose limitante et dépendante, réversible en 6 semaines. Non cumulative.
- Anémie	G2	- Administration possible d'érythropoïétine.
Digestive	Très fréquent	
- Nausées, vomissements	G3 – G4	Retardés de 6 à 12h. Protocole antiémétique.
Alopécie	Fréquent G1	
Hypersensibilité	Fréquent	Prévention par antihistaminiques et corticoïdes.
Neurologique		
- Ototoxicité	Très fréquent	- Surveillance audiogramme.
- Paresthésies	Fréquent, G2	- Surtout à fortes doses, en cas de pré-traitement par cisplatine ou chez un sujet âgé > 65 ans. Nécessite une surveillance.
- Cécité transitoire	Peu fréquent	- A fortes doses, en cas d'IR.
- Dysgueusie		
Rénale		
- IR		Non limitante. Augmentation de la créatininémie. Troubles électrolytiques. Réversible. Adaptation posologique. Nécessite une surveillance stricte.
Hépatique	Très fréquent	Bilan régulier. A fortes doses.

Tableau 2 : Toxicités du carboplatine ^[12].

Du fait de ses fortes toxicités, il est recommandé de pratiquer un bilan et hématologique et rénal avant et après chaque cure de traitement.

D'une manière générale, la prévention de la toxicité rénale des anticancéreux passe toujours par l'évaluation précise de la fonction rénale, à l'aide de la formule de CG ou de la formule MDRD, et l'adaptation de la dose et du mode d'administration au niveau de DFG. Une bonne hydratation doit être assurée, à l'aide de sérum salé isotonique, l'utilisation de sérum glucosé pouvant être délétère pour la tolérance rénale. La fonction rénale doit être surveillée, ainsi que l'éventuelle survenue d'anomalies du sédiment urinaire, d'une protéinurie et d'une

hypertension artérielle. Les autres traitements néphrotoxiques doivent être évités ainsi que l'injection de produits de contraste iodés.

Mesures générales	
Avant la chimiothérapie	- Évaluation de la fonction rénale (Cockcroft, MDRD, bandelette urinaire confirmée par examen cytobactériologique des urines (ECBU) et protéinurie des 24 heures avant le début du traitement) - Vérification de l'état d'hydratation (examen clinique, ionogramme urinaire, pression artérielle)
Pendant la chimiothérapie	- Hydratation (sérum physiologique 250 mL/h 6 à 8 heures avant la chimiothérapie) - Prévention des complications digestives (anti-émétiques) - Contrôle biologique de la créatininémie, de l'ionogramme - Magnésémie, kaliémie si cisplatine - Surveillance de la diurèse, pression artérielle - Éviter les médicaments néphrotoxiques associés (aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, produits de contraste iodés, bisphosphonates et en particulier le zolédronate)
Après la chimiothérapie	Si traitement ambulatoire, prescrire un contrôle biologique à distance (5 à 8 jours après)
Avant la cure suivante	- Vérifier que la fonction rénale est restée normale ou redevenue normale - Noter l'augmentation de créatinine induite par la cure antérieure pour éventuellement adapter la dose suivante

Tableau 3 : Modalités pratiques de prévention de la toxicité rénale des anticancéreux ^[53].

4.3 Oxaliplatine

Les toxicités de l'oxaliplatine seront moins détaillées que celles des deux molécules précédentes.

Il s'agit principalement d'une toxicité digestive, caractérisée par des nausées et vomissements de grades 2 à 3 (annexe 1), nécessitant la prescription d'un traitement antiémétique puissant. Cette toxicité est relativement fréquente, dose-dépendante et d'apparition rapide.

On observe également une neurotoxicité très fréquente, allant du grade 1 au grade 3 (annexe 1), et qui se manifeste sous différentes formes :

- dysesthésies et paresthésies déclenchées par le contact avec le froid (y compris au niveau des lèvres et de la gorge après absorption de boisson froide, pouvant aller jusqu'à une sensation de sensation de "pseudo-spasme laryngé")
- contractures et crampes musculaires, priapisme,
- faiblesse musculaire.

D. Calcul de la dose de carboplatine

Le carboplatine est le seul médicament anticancéreux dont la dose de chaque patient est individualisée à partir d'une valeur cible d'exposition optimale déterminée par le prescripteur (AUC cible) et la clairance d'élimination prédite pour le patient. En effet, pour toutes les autres molécules la dose est adaptée à la surface corporelle (SC) (elle peut ensuite être adaptée en fonction de divers dosages (suivi thérapeutique pharmacologique (STP))).

Plusieurs études rétrospectives ont démontré, dans le cancer de l'ovaire ou du testicule, qu'une AUC trop faible diminue la probabilité de réponse tumorale ^[54].

Les données « exposition-réponse » permettent de définir un intervalle d'AUC cible permettant d'optimiser l'efficacité en contrôlant la toxicité, car on sait que l'AUC est le facteur prédictif majeur du degré de thrombopénie et leucopénie, quel que soit le protocole envisagé. Cet intervalle est de l'ordre de 5 à 7 mg*min/mL, mais peut être inférieur selon le risque individuel des patients.

De nombreux auteurs ont recherché une formule de calcul de la dose de carboplatine permettant d'atteindre une AUC optimale. Leur approche s'est basée sur l'évaluation de la fonction rénale, puisque cet agent est majoritairement éliminé par le rein ^[55, 56].

1. Formule de Calvert

Parmi ces auteurs, Calvert *et al.* ont établi une corrélation linéaire entre la clairance plasmatique du carboplatine et le DFG chez 18 patients ($r = 0.85$, $p < 0.00001$), qui leur a ensuite permis de proposer dès 1989 une formule simple ^[55] :

$$\text{Formule de Calvert : dose carboplatine (mg)} = \text{AUC cible} * (\text{DFG} + 25)$$

Dans leur étude, le DFG était déterminé par la mesure de la clairance de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) marqué au chrome 51. En pratique clinique quotidienne, le substituent dans l'équation par la clairance de la créatinine calculée selon l'équation de CG (le plus souvent) ou de Jelliffe. Un intervalle de 5 à 7 mg*min/mL pour l'AUC cible mesurée est alors recommandé.

2. Formule d'Egorin

Egorin *et al.* ont pris en considération le taux de plaquettes avant traitement ainsi que le nadir plaquettaire maximal pour déterminer la dose optimale de carboplatine, selon que le patient reçoit sa 1^{ère} cure de chimiothérapie ou a déjà été prétraité (prétt) ^[56] :

❖ Patient non prétraité par chimiothérapie :

$$\text{Dose (mg/m}^2\text{)} = 0,091 \times \frac{\text{Cl}_{\text{cr}} \text{ (ml/min)}}{\text{SC (m}^2\text{)}} \times \frac{(\text{prétt plaq.} - \text{nadir plaq.}) \times 100}{\text{prétt plaq.}} + 86$$

❖ Patient prétraité par chimiothérapie :

$$\text{Dose (mg/m}^2\text{)} = 0,091 \times \frac{\text{Cl}_{\text{cr}} \text{ (ml/min)}}{\text{SC (m}^2\text{)}} \times \frac{(\text{prétt plaq.} - \text{nadir plaq.}) \times 100 - 17}{\text{prétt plaq.}} + 86$$

La clairance de la créatinine est estimée par la formule de CG.

3. Formule de Chatelut

Dès 1995, Chatelut et son équipe ont choisi d'étudier la pharmacocinétique de population du carboplatine pour définir une formule prédictive entre la clairance du carboplatine et les caractéristiques individuelles de chaque patient ^[57]. Pour cela, ils ont recruté 34 patients

recevant 46 cycles de chimiothérapie. Ils ont par la suite revalidé leur formule de façon prospective chez 36 nouveaux patients recevant 49 cycles de chimiothérapie.

L'équation qui présentait la meilleure prédiction était :

Dose carboplatine (mg) =

$$\text{AUC cible} \times (0,134 \times \text{poids} + 218 \times \text{poids} \times (1 - 0,00457 \times \text{âge}) \times (1 - 0,314 \times \text{sexe}) / \text{Scr})$$

En 2002, Dooley *et al.* ont souhaité analyser la performance prédictive de cette équation pour la détermination des doses de carboplatine chez 122 patients, en comparaison avec la formule de Calvert ^[58]. Les résultats obtenus ont montré que la formule de Chatelut surestime la dose de carboplatine chez les hommes (% diff = 22 %, $p < 0.001$) et la sous-estime chez les femmes (% diff = -6%, $p = 0.017$). Un tiers des hommes auraient reçu au moins 20 % de dose supplémentaire que la dose de carboplatine déterminée par la formule de Calvert. Un quart des femmes auraient reçu au moins 20 % de dose en moins que la dose de carboplatine déterminée par la formule de Calvert. Les auteurs ont conclu qu'à la lumière de leurs résultats, il fallait rester prudent quant à l'application en routine de la formule de Chatelut.

4. Suivi thérapeutique du carboplatine

Le groupe de STP de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique a classé le STP du carboplatine comme éventuellement utile, notamment dans le cadre des protocoles d'intensification. En effet, si dans les protocoles standards le carboplatine est administré en une seule injection par cure, chaque cure étant espacée de 2 à 3 semaines, il est en revanche administré de façon quotidienne sur des périodes de 4 à 5 jours lors des protocoles d'intensification hautes doses suivies d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Il est alors possible de réadapter la dose avant la fin du traitement.

En pratique, on recommande l'utilisation de la spectrométrie d'absorption atomique (SAA) four couplé à un effet Zeeman et la chromatographie liquide pour procéder au STP du carboplatine ^[59].

E. Limites d'utilisation des sels de platine

1. Mécanismes communs de résistance

La chimiorésistance peut se définir comme la capacité des cellules cancéreuses à survivre à l'exposition d'agents cytotoxiques. Elle constitue la première cause d'inefficacité de la chimiothérapie. Elle se manifeste soit d'emblée, on l'appelle alors chimiorésistance innée, soit progressivement au cours du traitement, auquel cas elle est dite acquise.

Une résistance croisée existe entre cisplatine et carboplatine, alors que dans certains cas, les phénomènes de résistance ne sont pas croisés entre oxaliplatine et carboplatine.

Les mécanismes de résistance aux dérivés de platine sont multifactoriels. Il en existe trois principaux.

1.1 Diminution de l'incorporation intracellulaire des sels de platine

Une diminution de l'accumulation du cisplatine dans les cellules devenues résistantes a en effet été observée. Les mécanismes possiblement impliqués dans cette diminution de l'accumulation intracellulaire sont les phénomènes d'influx et d'efflux détaillés dans la revue de Rabik ^[60].

1.2 Augmentation de la détoxification

Ce mécanisme se fait par 2 voies différentes : par conjugaison avec le glutathion par l'intermédiaire de la glutathion-S-transférase, ou par les métallothionéines. Ces phénomènes de détoxification sont non spécifiques.

1.2.1 Le glutathion

Il s'agit d'un tripeptide à fonction thiol, capable de se conjuguer avec de nombreux substrats électrophiles en les rendant inactifs et facilement éliminables car hydrosolubles.

Dans le cas des dérivés du platine, il diminue leur cytotoxicité en inhibant la formation d'adduits à l'ADN ^[61].

Deux cas coexistent :

- une plus grande disponibilité en glutathion réduit intracellulaire, par augmentation de sa synthèse,
- une plus grande activité des glutathion-S-transférases.

Des concentrations augmentées de glutathion ont été observées dans des lignées cellulaires résistantes au cisplatine ^[62, 63] et dans des tumeurs issues de patients résistants au cisplatine ^[64, 65].

1.2.2 Les métallothionéines

Ce sont de petites protéines analogues au glutathion, riches en groupement thiol. Elles sont connues de longue date pour leur rôle dans la détoxification des métaux lourds et interviennent dans la détermination de la sensibilité aux dérivés du platine ^[66].

1.3 Augmentation des phénomènes de réparation des lésions induites sur l'ADN

Ce dernier mécanisme est un des facteurs les plus importants de résistance à ces composés. La contribution des enzymes impliquées dans la réparation d'excision de base et des mésappariements est maintenant bien établie, et explique la différence de spectre d'action du cisplatine et de l'oxaliplatine.

Ces mécanismes de réparation de l'ADN sont complexes et font intervenir de nombreuses étapes. Ils sont considérés à priori comme pouvant être responsables de la résistance à l'action des agents alkylants de façon générale, et des dérivés du platine, lorsque leur activité est augmentée.

L'aphidicoline, inhibiteur des ADN-polymérases, a été proposée comme agent de sensibilisation aux alkylants et aux dérivés du platine.

Par ailleurs, deux groupes de protéines reconnaissant les lésions de l'ADN induites par le cisplatine ont été isolées :

- les « mismatch repair (MMR) proteins », qui constituent un système post-réplication qui corrige les nucléotides non ou mal appariés. Les protéines du MMR reconnaissent les adduits formés par le cisplatine et le carboplatine sur l'ADN, mais ne permettent pas de les réparer. Tout au contraire, elles vont induire l'apoptose de la cellule et par conséquent, participer à la

cytotoxicité. Aussi, les cellules déficientes en MMR présentent une résistance au cisplatine et au carboplatine. L'oxaliplatine, en revanche, n'est pas reconnu par le MMR.

- les « high-mobility group (HMG) proteins », qui sont impliquées dans la régulation des gènes et la maintenance de la structure de la chromatine. Elles présentent la spécificité de reconnaître les adduits à l'ADN formés par le cisplatine. Elles peuvent protéger les adduits de platine des enzymes de réparation de l'ADN et contribuer à leur toxicité en se liant à eux, empêchant l'accès aux lésions des protéines du *nucleotide excision repair* (NER) ^[67]. Le NER élimine les mutations induites par les carcinogènes environnementaux.

2. Cisplatine

La néphrotoxicité constitue la toxicité dose-limitante du cisplatine. Cela rend son utilisation très délicate chez des patients présentant une fonction rénale altérée ou fragile. Or, comme nous l'avons mentionné précédemment, plusieurs études comme l'étude IRMA ^[1] ont démontré que les patients atteints de cancer présentent souvent une atteinte de la fonction rénale préexistante d'origine multiple. Ils encourent de ce fait un risque particulièrement élevé d'effets indésirables rénaux iatrogènes, accentué lorsque le protocole de chimiothérapie choisi comprend un ou plusieurs anticancéreux à potentiel néphrotoxique.

Un DFG inférieur à 60 mL/min contre-indique l'utilisation du cisplatine. La surveillance de la fonction rénale constitue donc un enjeu majeur dans l'optimisation de la prise en charge du patient cancéreux traité par cisplatine pour, d'une part, ne pas traiter de patient présentant cette contre-indication, et d'autre part, ne pas priver certains patients d'un traitement optimal. L'intérêt d'une estimation la plus fiable possible du DFG est donc primordial.

Lorsque la fonction rénale se détériore au cours des cures de chimiothérapie, ou si le DFG est d'emblée inférieur à 60 mL/min, il est alors recommandé de remplacer au sein du protocole choisi le cisplatine par le carboplatine. En effet, ces deux sels de platine possèdent le même mécanisme d'action, même s'il n'a pas été démontré que le carboplatine était aussi efficace que le cisplatine, sauf dans le traitement des cancers de l'ovaire ^[68]. Cependant, l'avantage du carboplatine est qu'il présente une toxicité rénale nettement inférieure à celle du cisplatine. Ainsi, un bilan de la fonction rénale sera réalisé avant chaque administration d'un sel de platine, et pour tout patient possédant une clairance inférieure à 60 mL/min, le carboplatine reste une alternative satisfaisante.

3. Carboplatine

La principale limite de l'utilisation du carboplatine est sa myélotoxicité, et plus particulièrement la thrombocytopénie. La diminution des leucocytes et des polynucléaires dans un premier temps, puis des plaquettes dans un second temps, est la première cause d'arrêt du traitement. Il a clairement été démontré que l'efficacité et la toxicité (fréquence et intensité de la thrombopénie) du carboplatine étaient corrélées à l'exposition du patient, traduite par l'AUC des concentrations du platine libre ^[54]. Le carboplatine ne peut donc pas être exploité au maximum de ses possibilités et l'efficacité anti-tumorale n'est par conséquent pas optimale.

Ainsi, l'objectif d'un traitement par carboplatine est donc l'administration de la plus haute dose possible associée à des effets indésirables supportables. Malheureusement, le carboplatine possède un faible index thérapeutique : les doses à administrer sont couramment voisines des seuils toxiques, et les doses thérapeutiques sont proches des seuils d'inefficacité. Cela nécessite donc une adaptation individuelle de posologie, et il est très délicat de réussir à déterminer la dose adéquate pour chaque patient.

De plus, les variabilités de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie sont très importantes. Une même dose peut donc entraîner des réponses différentes. Le carboplatine étant exclusivement administré par voie parentérale, la variabilité des concentrations plasmatiques provient des processus de distribution, métabolisme et/ou élimination. La variabilité interindividuelle est principalement liée à la fonction rénale, elle-même dépendante de facteurs liés au malade (âge, sexe, poids...). A cela s'ajoute une variabilité intra individuelle car au cours du temps, les paramètres pharmacocinétiques d'un patient peuvent se modifier, en fonction des variations de l'état physiopathologique (évolution de la maladie, influence du traitement...).

Une même dose de carboplatine administrée chez trois patients différents peut entraîner trois expositions différentes, comme le montre la figure 26 :

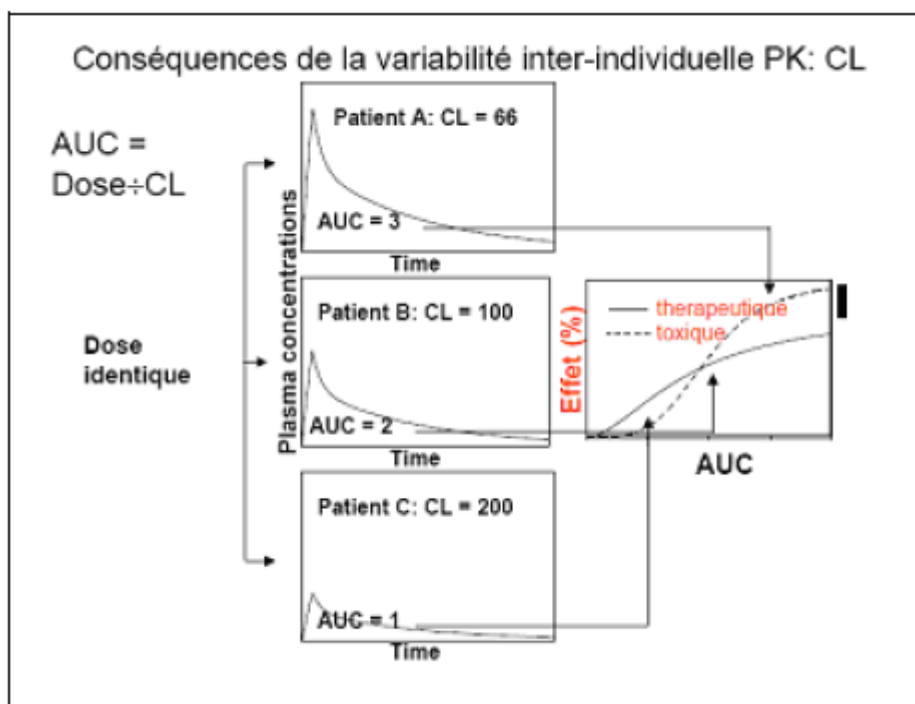


Figure 26 : Conséquences de la variabilité interindividuelle pharmacocinétique ^[30].

Les spécificités concernant la pharmacocinétique et la toxicité des sels de platine influencent donc énormément leurs modalités de prescription. Ces particularités, ainsi que l'évolution des recommandations internationales relatives au calcul de la dose de carboplatine, nous ont conduits à nous interroger sur les bonnes pratiques de prescription de ces anticancéreux au sein de notre CHRU, ainsi que sur les doses de sels de platine administrées à tous les patients pendant une dizaine d'années.

II. Étude de l'impact de l'utilisation de la formule MDRD sur la prescription des sels de platine au CHRU de Tours

A. Formules utilisées pour l'estimation de la clairance de la créatinine

1. Généralités

Le DFG constitue la meilleure évaluation de la fonction rénale ^[69, 70]. Un DFG normal varie entre 120 et 130 mL/min/1.73 m² en fonction de l'âge, du genre et de la taille, et décroît avec l'âge ^[70]. Une diminution de la valeur du DFG est un haut facteur prédictif d'IR, et conduit à une augmentation de la toxicité médicamenteuse par diminution de l'excrétion urinaire du médicament en question ou de ses métabolites actifs. Ceci est d'autant plus vrai que ces derniers sont éliminés majoritairement par voie urinaire. La qualité de l'élimination rénale des médicaments est donc directement liée au DFG.

Le carboplatine appartient à un groupe d'agents anticancéreux bien défini qui sont hautement excrétés dans les urines sous forme inchangée via la filtration glomérulaire. Sa pharmacocinétique conditionne son efficacité, et se trouve donc directement corrélée à la fonction rénale de chaque sujet. La précision de la détermination du DFG constitue donc un enjeu majeur pour les patients recevant un protocole de chimiothérapie à base de carboplatine. La pharmacocinétique du carboplatine, et plus particulièrement son AUC, varie considérablement en fonction des patients. Ceci s'explique principalement par la variabilité interindividuelle de la fonction rénale. De plus, il a été démontré que cette mesure de l'exposition à cet agent anticancéreux était hautement corrélée au degré de myélosuppression ainsi qu'au taux de réponse à la chimiothérapie. L'étroite relation entre la clairance du carboplatine et le DFG a donc conduit au développement d'une formule qui permet le calcul de la dose de carboplatine à administrer, résultant d'une AUC cible déterminée pour chaque patient et différente en fonction des tumeurs, des pathologies sous-jacentes et des protocoles. Une des premières formules mise au point fut proposée par Calvert *et al.* en 1989 ^[55] est encore largement utilisée. Dans cette formule, la détermination du DFG (exprimé en mL/min) est réalisée grâce à un traceur exogène : le ⁵¹Cr-EDTA. Mais la mesure du DFG par cette méthode est une procédure onéreuse, peu pratique et invasive, qui ne peut être réalisée dans tous les établissements de santé « en routine ». De plus, celle-ci requiert le prélèvement d'au moins trois à cinq échantillons de sang à des temps bien déterminés. Elle est donc peu applicable dans la pratique courante.

La manière la plus simple de mesurer la fonction rénale reste alors la détermination du DFG à partir d'une récolte urinaire. Toutefois, cette méthode est considérée fastidieuse et peu précise

en raison du nombre élevé d'artefacts ou d'erreurs lors de sa réalisation (vidange vésicale incomplète, miction jetée, etc.).

Devant les difficultés à mesurer le DFG par des traceurs exogènes, des alternatives utilisant des traceurs endogènes ont été développées. L'urée est historiquement le premier, mais le taux d'urée sanguine dépend de nombreux facteurs comme les apports protidiques ou l'hydratation. Elle subit de plus une réabsorption tubulaire importante, ce qui rend l'interprétation de la clairance de l'urée particulièrement difficile. Cette méthode a donc été totalement abandonnée, et un autre traceur endogène fut alors étudié : la créatinine. Ce marqueur est généralement produit par l'organisme à un taux constant en situation stable (en dehors d'états [cataboliques](#) transitoires comme l'effort sportif ou la fièvre), et varie en fonction de la masse [musculaire](#) pour un individu donné. Lorsque la fonction rénale est normale, elle est excrétée presque exclusivement par le rein et à 90 % par filtration glomérulaire. Elle est donc aujourd'hui le biomarqueur le plus utilisé pour l'estimation du DFG, autrement dit de la fonction rénale ^[71]. Cependant, elle surestime systématiquement le DFG, quelle que soit la valeur de la fonction rénale. C'est pourquoi on utilise en pratique l'estimation du DFG à partir de la créatinine sérique.

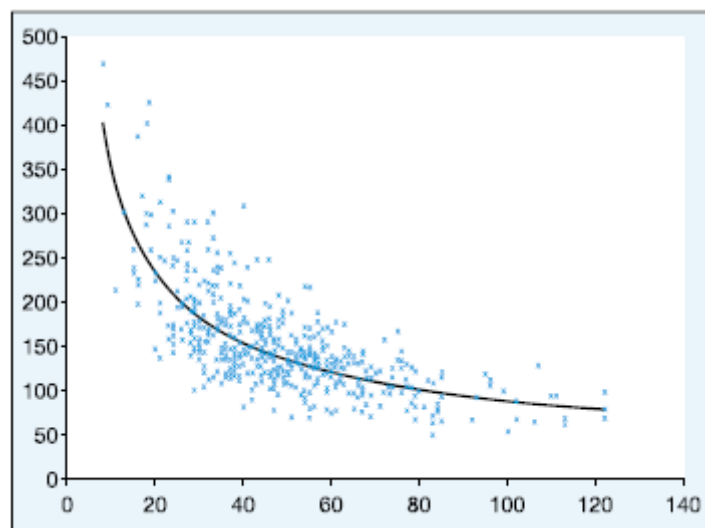


Figure 27 : Relation entre le DFG (en mL/min) et la créatinine sérique (en $\mu\text{mol/L}$) ^[72].

Une des limites importantes de la clairance de la créatinine est l'augmentation de la sécrétion de la créatinine par le rein lors d'insuffisance rénale. En effet, si à fonction rénale normale la part tubulaire de son excrétion est faible (de l'ordre de 10 %), elle dépasse 50 % au stade

terminal de l'insuffisance rénale terminale, ce qui signifie que la clairance de la créatinine peut être le double du DFG réel.

En 2005, les sociétés savantes américaines *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) et internationales *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (K/DIGO) ont préconisé une classification des maladies rénales chroniques (MRC) basées sur la valeur du DFG ^[73] schématisée dans le tableau suivant :

Stades MRC	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Pas d'insuffisance rénale *	≥ 90
2	Insuffisance rénale légère	60-89
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15
MRC : maladie rénale chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire. * Atteinte rénale se manifestant par des anomalies histologiques ou/et biologiques ou/et morphologiques.		

Tableau 4 : Classification des maladies rénales chroniques ^[74].

Toutes ces raisons ont donc conduit les néphrologues à élaborer des formules prédictives qui cherchent à estimer le DFG à partir de la seule concentration plasmatique de la créatinine et de différentes données phénotypiques et biologiques des individus.

Mais cela a imposé la détermination d'une méthode de référence pour le dosage de la créatinine sérique. En effet, en 2004 le groupe de travail de la Société Française de Biologie Clinique a procédé à un état des lieux concernant le dosage de la créatinine sérique ^[75]. Leur étude analysait 14 méthodes commerciales différentes, et concluait à une variabilité technique moyenne interlaboratoires de 14 % dans la gamme de concentrations normales à sub-normales, sans que la standardisation de la calibration puisse réduire cette variabilité de manière satisfaisante. Depuis, l'*Institute for Reference Materials and Measurements* en Europe et le *National Institute of Standards and Technology* américain ont reconnu et imposé

la chromatographie liquide ou gazeuse avec dilution isotopique et couplée à la spectrométrie de masse (IDMS) comme méthode référence de dosage de la créatinine sérique ^[76].

L'ensemble des formules développées pour la détermination de la clairance sont résumées dans le tableau 5 :

Références	Formules
Cockcroft-Gault ^[78]	$([140 - \text{âge}] / [72 / \text{Cr}]) * \text{poids} * (0.85 \text{ si femme})$

MDRD abrégée ^[81, 82] (a : initiale ; b : S _{Cr} corrigée par IDMS)	a : $186 * Cr^{-1.154} * \text{âge}^{-0.203} * (0.742 \text{ si femme}) * (1.21 \text{ si Afro-américain})$ b : $175 * Cr^{-1.154} * \text{âge}^{-0.203} * (0.742 \text{ si femme}) * (1.21 \text{ si Afro-américain})$
CKD-EPI ^[85] (créatinine standardisée)	$DFG = A * (Cr/B)^C * 0.993^{\text{âge}}$ Si Noir-Africain, femme et $Cr \leq 62 \mu\text{mol/L}$: A = 166 ; B = 0.7 ; C = -0.329 Si Noir-Africain, femme et $Cr > 62 \mu\text{mol/L}$: A = 166 ; B = 0.7 ; C = -1.209 Si Noir-Africain, homme et $Cr \leq 80 \mu\text{mol/L}$: A = 163 ; B = 0.9 ; C = -0.411 Si Noir-Africain, homme et $Cr > 80 \mu\text{mol/L}$: A = 163 ; B = 0.9 ; C = -1.209 Si caucasien, femme et $Cr \leq 62 \mu\text{mol/L}$: A = 144 ; B = 0.7 ; C = -0.329 Si caucasien, femme et $Cr > 62 \mu\text{mol/L}$: A = 144 ; B = 0.7 ; C = -1.209 Si caucasien, homme et $Cr \leq 80 \mu\text{mol/L}$: A = 141 ; B = 0.9 ; C = -0.411 Si caucasien, homme et $Cr > 80 \mu\text{mol/L}$: A = 141 ; B = 0.9 ; C = -1.209
Bjornsson ^[86]	Hommes : $(27 - 0.173 * \text{âge}) * \text{poids} * 0.7 / Cr$ Femmes : $(25 - 0.175 * \text{âge}) * \text{poids} * 0.7 / Cr$
Davis ^[87]	$(140 - \text{âge}) / Cr * (0.85 \text{ si femme})$
Edwards ^[88]	Hommes : $94.3 / Cr - 1.8$ Femmes : $69.9 / Cr + 2.2$
Gates ^[89]	Hommes : $89.4 * Cr^{-1.2} + (55 - \text{âge}) * 0.447 * Cr^{-1.1}$ Femmes : $60 * Cr^{-1.1} + (56 - \text{âge}) * 0.3 * Cr^{-1.1}$
Hull ^[90]	$(145 - \text{âge} - 3) / Cr * (0.85 \text{ si femme})$
Jelliffe ^[91]	$98 - (0.8 * [\text{âge} - 20]) / Cr * (0.9 \text{ si femme})$
Mawer ^[92]	Hommes : $\text{poids} * (29.3 - [0.203 * \text{âge}]) * (1 - 0.03 * Cr) / (14.4 * Cr) * (70 / \text{poids})$ Femmes : $\text{poids} * (59.3 - [0.175 * \text{âge}]) * (1 - 0.03 * Cr) / (14.4 * Cr) * (70 / \text{poids})$
Nankivell ^[93]	Hommes : $6700 / (Cr * 88.4) + \text{poids} / 4 - \text{urée} / 2 - (100 / \text{taille}^2) + 35$ Femmes : $6700 / (Cr * 88.4) + \text{poids} / 4 - \text{urée} / 2 - (100 / \text{taille}^2) + 25$
Walser ^[94]	Hommes : $7.57 / (Cr * 0.0884)^{-1} - 0.103 * \text{âge} + 0.096 * \text{poids} - 6.66$ Femmes : $6.05 / (Cr * 0.0884)^{-1} - 0.08 * \text{âge} + 0.08 * \text{poids} - 4.81$
Mayo ^[95]	$\text{Exp}(1.911 + 5.249 / Cr - 2.114 / Cr^2 - 0.00686 * \text{âge} - 0.205 \text{ si femme})$
Salazar ^[96]	Hommes : $([137 - \text{âge}] * 0.285 * \text{poids} + [12.1 * \text{taille}^2]) / (51 * Cr)$ Femmes : $([140 - \text{âge}] * 0.285 * \text{poids} + [12.1 * \text{taille}^2]) / (60 * Cr)$
MDRD7 ^[80]	$170 * Cr^{-0.999} * \text{âge}^{-0.176} * \text{urée}^{-0.170} * \text{albuminémie}^{0.318} * (0.762 \text{ si femme}) * (1.18 \text{ si Afro-Américain})$

Cr : créatinine sérique en $\mu\text{mol/L}$; CKD-EPI : *chronic kidney disease epidemiology*

Tableau 5 : Principales équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)
basées sur la créatinine sérique^[77].

Chaque formule possède des avantages mais aussi des limites dans la fiabilité de l'estimation du DFG via la créatinine sérique. Les formules les plus utilisées à l'heure actuelle sont la formule de CG et la formule de MDRD abrégée (aMDRD).

2. Formules les plus utilisées pour l'estimation de la clairance de la créatinine

2.1. La formule de Cockcroft et Gault

Elle est la plus populaire et est utilisée de façon « empirique ». Cette équation, publiée en 1976, a été développée à partir d'un collectif de 249 sujets canadiens âgés de 18 à 92 ans, dont une majorité d'hommes (seulement 4 % de femmes), avec la clairance de la créatinine mesurée par récolte urinaire comme méthode de référence ^[78].

Cette formule a été développée dans le but d'estimer la clairance de la créatinine en s'affranchissant du recueil urinaire fastidieux et imprécis. Elle donne ainsi une approximation de la clairance de la créatinine et non du DFG. Elle tend donc à surestimer le DFG réel en raison de l'absence de prise en compte de la sécrétion tubulaire de la créatinine.

L'équation prend en compte l'âge (année), le poids (kg), le sexe et la créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$).

La principale limite de cette équation est l'importance donnée au poids et à l'âge : les valeurs sont faussées chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) extrême (très maigres ou très obèses), et chez les patients âgés.

Age : année ; poids : kg ; S_{cr} : ($\mu\text{mol/l}$) ; k homme = 1,23 ; k femme = 1,03.

$$Cl_{\text{créat}} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / S_{cr}] \times k$$

Équation de Cockcroft-Gault

2.2. La formule MDRD

L'équation MDRD a été développée à partir des données de 1070 patients des 1628 sujets inclus dans l'étude MDRD, dont le principal objectif était d'évaluer l'impact de la restriction protéique et de la tension artérielle sur la maladie rénale ^[79]. Ce collectif de patients américains était composé à 88 % de Caucasiens et 12 % de Noirs, d'âge moyen de 50.6 ans (écart-type : 12.7 ans). La population était masculine à 60 %, et l'IMC moyen de 28 kg/m².

Les patients étaient insuffisants rénaux de stade 3 à 4 pour la majorité (DFG mesuré moyen de 39.8 mL/min/1.73 m²), dont 6 % étaient diabétiques. Le DFG de référence a été mesuré par la clairance du ¹²⁵I-iothalamate [80].

La formule initialement proposée en 1999 est nommée MDRD7 et comprend six variables : la concentration de la créatinine sérique, certaines caractéristiques démographiques (âge, sexe et origine ethnique), et des valeurs biologiques comme la concentration en albumine sérique et l'azotémie. En 2000, Levey et son équipe publient une nouvelle formule simplifiée dite « abrégée » (MDRD « 186 ») qui ne comprend plus alors que quatre variables : la créatinine sérique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique [81].

L'équation d'origine à six variables permettait d'obtenir la représentation graphique suivante :

$$DFG = 170 * [S_{Cr}]^{-0.999} * [Age]^{-0.176} * [0.762 \text{ si femme}] * [1.18 \text{ si race noire}] * [SUN]^{-0.17} * [Alb]^{+0.318}$$

(S_{Cr} = créatininémie en mg/dL ; SUN = azotémie en mg/dL ; Alb = albuminémie en g/dL)

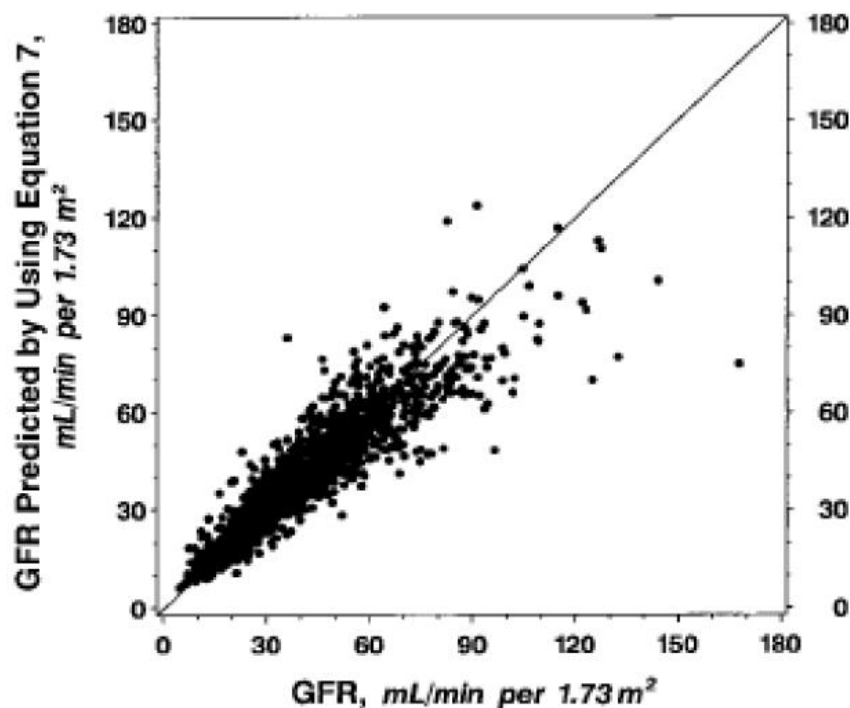


Figure 28 : Relation entre le débit de filtration glomérulaire estimé par l'équation MDRD à 6 variables et le débit de filtration glomérulaire mesuré [80].

Plus récemment, une dernière modification a été réalisée permettant d'utiliser cette formule avec une créatininémie standardisée sur la méthode de dosage de créatinine de référence : l'IDMS. Cette dernière amélioration a toute son importance dans la mesure où la variabilité

analytique liée aux différentes méthodes de dosage de créatinine constitue un facteur d'imprécision maîtrisable dans l'estimation du DFG. Le MDRD à quatre variables a donc été réexprimé (MDRD «175»), en intégrant une valeur de créatinine standardisée S_{cr} ^[82].

S_{cr} : $\mu\text{mol/l}$; âge : année.

$$\text{eDFG} = 175 \times (S_{cr} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742$$

(si femme) $\times 1,212$ (si noir)

Équation MDRD « 175 »

La formule MDRD donne une estimation automatique du DFG en l'indexant à la surface corporelle (unité en mL/min/1.73m²), contrairement à l'équation de CG. Cette mesure lui confère un avantage certain, permettant une estimation plus précise de la fonction rénale des patients de petite ou grosse corpulence.

3. Recommandations

Les recommandations en France adoptées en 2002 par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) préconisaient l'utilisation de la formule de CG. Mais l'équation MDRD a depuis été largement validée, et c'est dorénavant elle qui est recommandée aux États-Unis et en Europe ^[83]. Une modification des recommandations aux biologistes leur demandant de substituer la formule MDRD à la formule de CG a d'ailleurs été proposée aux autorités de tutelle par les sociétés savantes de néphrologie ^[84].

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) est en constante augmentation, touchant également les pays émergents et les pays en voie de développement. Les principales causes de ce phénomène sont le diabète et le vieillissement de la population. C'est pourquoi les comités d'experts américains (NKF-KDOQI) et internationaux (KDIGO) ont modifié les recommandations internationales au profit de l'utilisation de l'équation MDRD pour estimer la fonction rénale. L'enjeu principal de cette mesure est de réduire les complications associées à l'IRC, ainsi que leur coût. En effet, les différentes études ayant confronté les formules de CG et MDRD permettent d'affirmer aujourd'hui que cette dernière équation offre une meilleure estimation du DFG dans la population globale, et permet une classification plus précise des patients selon le stade de MRC. Afin de mieux dépister l'insuffisance rénale, ces experts ont donc recommandé l'implémentation de l'équation MDRD aux laboratoires

d'analyses médicales, permettant ainsi une estimation systématique du DFG à partir du dosage de la créatinine.

Dans le domaine de la cancérologie, l'absence de consensus, l'avantage de la simplicité et la plus grande expérience d'utilisation de la formule de CG conduisent pourtant encore de nombreux établissements à estimer le DFG de leurs patients au moyen de cette dernière. Son utilisation est essentiellement imposée pour l'application des formules de détermination des doses de carboplatine (Calvert, Chatelut...), alors que le statut d'IR contre-indiquant l'utilisation du cisplatine se fait via la formule MDRD. Les conséquences s'avèrent potentiellement lourdes sur la prise en charge des patients cancéreux, lorsque les protocoles choisis comportent des molécules pour lesquelles l'élimination rénale possède un réel impact sur la prescription. Comme nous l'avons détaillé précédemment, c'est sur ce facteur que repose la prescription des sels de platine.

Qu'en est-il alors des doses de carboplatine administrées aux patients ? Quel impact aurait l'utilisation de la formule MDRD sur la prescription des sels de platine ?

B. Présentation de l'étude

1. Contexte

De par l'incidence croissante des cancers et le développement d'outils diagnostiques de plus en plus performants, le nombre de patients traités par chimiothérapies croît d'année en année au CHRU de Tours. L'hôpital Bretonneau comprend l'unité d'oncologie médicale, de radiothérapie, d'hématologie, ainsi que les services de pneumologie et ORL qui sont les principales entités prescriptrices de chimiothérapies à base de sels de platine. Comme nous l'avons détaillé précédemment, le carboplatine possède cette spécificité d'être le seul anticancéreux dont la dose pour chaque patient est individualisée à partir d'une valeur cible d'exposition optimale déterminée par le prescripteur (AUC cible) et la clairance d'élimination prédite pour le patient.

Bien que le laboratoire de biochimie calcule désormais la clairance de la créatinine avec la formule MDRD pour toutes les analyses biologiques, la cancérologie reste un domaine à part pour l'estimation du DFG de ses patients. En effet, la formule de CG continue à être utilisée de façon empirique, comme dans de nombreuses autres unités de cancérologie françaises, car les formules permettant le calcul de la dose de carboplatine n'ont toujours pas été validées avec MDRD bien qu'il soit mondialement reconnu depuis plusieurs années qu'elle est l'équation la plus précise. De plus, contrairement aux recommandations internationales en vigueur, la Haute Autorité de Santé (HAS) préconise l'utilisation de la formule de CG après ajustement à la surface corporelle, bien que cette correction ne soit que rarement effectuée en pratique clinique.

L'objectif de notre étude est, dans un premier temps, de mettre en évidence l'impact de l'utilisation de la formule de MDRD sur le calcul de la clairance de la créatinine des sujets, en extrapolant les données recueillies sur une population traitée par du cisplatine et du carboplatine pendant une dizaine d'années, afin d'estimer les répercussions en terme de sous- ou surexposition à l'un des sels de platine chez ces patients traités. Dans un second temps, les données recueillies nous permettront d'étudier les bonnes pratiques de prescription des sels de platine dans notre CHRU et de proposer de nouvelles adaptations de doses du carboplatine pour des sous-populations particulièrement sur ou sous-exposées. La diffusion de ces adaptations se réalisera via le logiciel de prescription et une fiche de recommandations et bon usage qui sera validée par le Comité du Médicament (COMED) de notre établissement.

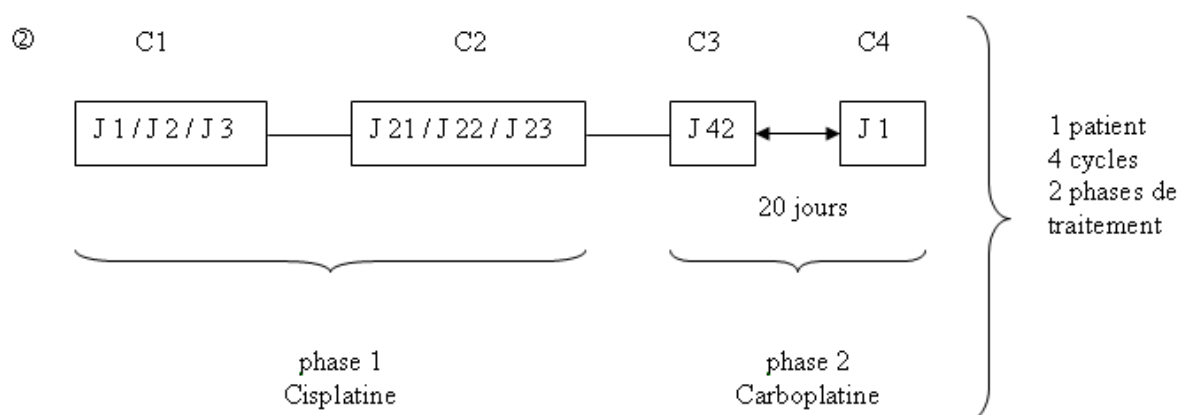
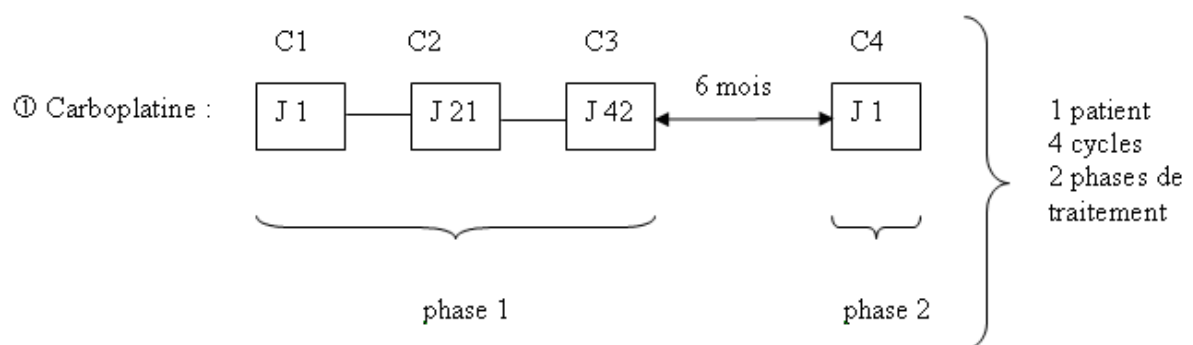
2. Matériel et méthodes

2.1 Termes et définitions

- Prescription : ordonnance de chimiothérapie établie par un médecin via le logiciel de prescription pour un patient donné, validée par la pharmacie, et comportant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine).
- Administration : prescription d'un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) ayant abouti à sa perfusion au patient pendant la durée de l'étude.

- Cycle : un cycle (ou cure) de chimiothérapie est défini comme chacune des périodes qui correspond à l'administration du traitement et à la période de repos qui la suit. Sa durée est établie selon le protocole de chimiothérapie prescrit.
- Intercycle : un intercycle constitue le délai, en jours, entre deux administrations de cisplatine et/ou carboplatine pour un patient.
- Phase : pour chaque patient, le sel de platine administré en fonction du protocole de chimiothérapie prescrit est réévalué tous les trois mois maximum, afin de surveiller plus en détail l'évolution de la fonction rénale du patient ainsi que les autres toxicités liées au traitement, et d'adapter les prescriptions ultérieures en conséquence (choix de la molécule et de la dose). Aussi, nous avons subdivisé chaque prise en charge en phases, le patient passant automatiquement à la phase suivante si le délai sans administration d'un sel de platine atteignait trois mois, ou dès le changement de molécule prescrite.

Exemple :



2.2 Méthodologie de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée entre le 01/01/1999 et le 30/06/2010. Nous avons collecté l'ensemble des données relatives aux patients traités par cisplatine et/ou carboplatine hors protocoles d'essais cliniques à l'hôpital Bretonneau, tous services confondus, durant la période déterminée. Le logiciel de chimiothérapie utilisé au CHRU de Tours est le logiciel Cygal[®], qui permet à la fois les étapes de prescription et de fabrication.

Les données collectées concernent l'identification du patient (date de naissance, sexe, taille, poids, surface corporelle, service d'hospitalisation, créatininémie, clairance calculée selon CG), le protocole de chimiothérapie prescrit (sel de platine choisi, dose de base, numéro du cycle, jour dans le cycle, fractionnement ou non de la dose de base, AUC fixée par le prescripteur), ainsi que la date d'administration. Les paramètres « âge » et « créatininémie » sont ceux enregistrés à l'inclusion.

Caractéristiques de l'étude
- Hôpital Bretonneau, CHRU Tours, tous services confondus - Période : 1999 - 2010 - Inclusion : tout patient ayant reçu du cisplatine et / ou du carboplatine - Extraction des données : du logiciel de prescription / fabrication Cygal[®] directement

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques de l'étude.

Ces données nous ont permis de répartir les patients en deux sous-groupes (SG) en fonction de leur âge, et de calculer l'IMC de chaque patient, pour les stratifier en quatre sous-groupes différents selon les définitions de l'OMS :

IMC (kg/m ²)	Age (années)
SG 1 : IMC < 18,5 Population dite « maigre »	Sujets < 65 ans Population dite « jeune »
SG 2 : $18,5 \leq \text{IMC} \leq 24,9$ Population de corpulence « normale »	
SG 3 : $25 \leq \text{IMC} \leq 29,9$ Population « en surpoids »	Sujets ≥ 65 ans Population dite « âgée »
SG 4 : IMC ≥ 30 Population dite « obèse »	

Tableau 7 : Critères de stratification des sujets en fonction de leur âge et de leur IMC.

Nous avons fixé le cutoff d'âge à 65 ans, car il a été démontré que le taux d'incidence de l'IR était plus que deux fois plus élevé chez les sujets de 65 ans et plus que chez les plus jeunes.

L'ensemble de ces critères nous a ensuite permis de recalculer la clairance de chacun des patients lors de chaque administration d'un sel de platine selon la formule MDRD. Les valeurs obtenues nous ont servi pour comparer les résultats de clairance obtenus avec CG et MDRD, et déterminer :

- la dose de carboplatine que les patients auraient reçu si le calcul de dose avait utilisé le DFG selon la formule MDRD,
- le nouveau statut rénal modifié ou non avec
 - ① Utilisation à tort du cisplatine (toxicité induite)
 - ② Utilisation du carboplatine (perte d'efficacité).

La cotation du degré d'IR a été faite en fonction de la classification suivante des sociétés savantes de néphrologie (K/DOQI) :

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stade 1 : pas d'altération rénale $\text{DFG} \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$; ▪ Stade 2 : altération rénale et IR légère $60 \leq \text{DFG} \leq 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$; ▪ Stade 3 : IR modérée $30 \leq \text{DFG} \leq 59 \text{ mL/min/1.73m}^2$; ▪ Stade 4 : IR sévère $15 \leq \text{DFG} \leq 29 \text{ mL/min/1.73m}^2$; ▪ Stade 5 : IR terminale $\text{DFG} < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ et dialyse. | } | Contre-indication (CI)
du cisplatine |
|---|---|---|

Nous avons également établi un modèle de correspondance de façon arbitraire, validé localement seulement par un radiothérapeute, entre les doses de cisplatine prescrites et les doses théoriques de carboplatine que l'on aurait alors obtenues, selon le tableau suivant :

Dose de cisplatine (mg/m²)	Dose de carboplatine en AUC (mg/mL/min)
$10 \leq \text{dose} < 20$	1.25
$20 \leq \text{dose} < 30$	1.5
$30 \leq \text{dose} \leq 40$	2
$50 \leq \text{dose} \leq 60$	3
$70 \leq \text{dose} \leq 80$	4
$90 \leq \text{dose} \leq 100$	5
$110 \leq \text{dose} \leq 120$	6

Tableau 8 : Modèle de correspondance établi entre les doses de cisplatine prescrites et leurs doses de carboplatine équivalentes.

Chaque phase s'est vue attribuer un numéro de condition selon la classification suivante, en considérant que la formule MDRD était celle à utiliser pour estimer la fonction rénale des patients traités :

Conditions	Cl_{CG} (mL/min)	Cl_{MDRD} (mL/min)	Sel de platine choisi	Interprétation
①	> 60	> 60	Cisplatine	Thérapeutique adaptée
②	< 60	> 60	Cisplatine	Thérapeutique adaptée
③	< 60	< 60	Cisplatine	Patients qui auraient dû recevoir du carboplatine (possible toxicité rénale)
④	< 60	> 60	Carboplatine	Patients qui auraient dû recevoir du cisplatine (peut-être sous-traités)
⑤	> 60	< 60	Cisplatine	Patients qui auraient dû recevoir du carboplatine (possible toxicité rénale)
⑥	> 60	> 60	Carboplatine	Protocoles à base de carboplatine d'emblée
⑦	< 60	< 60	Carboplatine	Thérapeutique adaptée
⑧	> 60	< 60	Carboplatine	Patients dont l'état clinique justifiait l'utilisation de carboplatine
⑨	Patients exclus par le protocole choisi quelle que soit la valeur de la clairance			

Tableau 9 : Classification des différentes phases en conditions, selon l'adéquation entre l'estimation de la fonction rénale et la thérapeutique choisie.

Ceci nous a permis de pouvoir analyser l'ensemble des données de notre base.

Enfin, toutes les données ont fait l'objet d'une analyse biostatistique à l'aide du logiciel de statistiques Statview Abacus concept. Les résultats des tests statistiques sont donnés avec un intervalle de confiance (IC) de 95 %.

3. Résultats

Nous avons procédé à une 1ère extraction de données à partir du logiciel Cygal[®], ce qui nous a permis de recueillir 25539 prescriptions correspondant à 3534 patients. Un nombre de valeurs manquantes nous a conduits à une 2ème extraction après épuration du fichier. Nous les avons ensuite exportées sur un fichier Excel, qui nous a servi de base initiale de données. Nous sommes finalement parvenus à un total de 20139 prescriptions pour 2897 patients. Le nombre total de phases obtenues est de 3494.

Les patients ont reçu en moyenne 3.7 cycles à base de sels de platine.

Le choix de travailler par phases de traitement est peu conventionnel, mais il nous a semblé essentiel de déterminer une unité qui permettait une étude approfondie de la fonction rénale des patients. Pour cela, il était nécessaire de pouvoir visualiser chez un même patient un changement de molécule (impact ou non sur la fonction rénale en fonction du sel de platine choisi) ou un délai sans administration de sel de platine supérieur à 3 mois (durée maximale avant une réévaluation clinique approfondie). Il ne semblait en effet pas logique de considérer que deux administrations espacées d'un délai aussi important soient considérées comme ayant un impact sur le DFG identique à celui de deux administrations espacées de quelques jours ou quelques semaines seulement.

		Nombre
Prescriptions		20139
Patients		2897
Cycles		10609
Phases		3494
Conditions	①	2020
	②	147
	③	84
	④	74
	⑤	40
	⑥	378
	⑦	125
	⑧	30
	⑨	596
Total		3494

Tableau 10 : Résumé des principales données analysées.

Comme cela a été démontré dans plusieurs études, la variabilité dans l'estimation de la fonction rénale d'un patient dépend de trois variables principales : le sexe, l'âge et l'IMC, les deux dernières étant les plus déterminantes dans les variations observées ^[97]. C'est pour cela que nous nous sommes attachés à étudier l'influence de ces paramètres.

3.1 Caractéristiques démographiques de la population étudiée

IMC	Age	Sexe	Molécule prescrite
SG 1 : 275 (8 %)	< 65 ans 2324 (67 %)	Femmes	Cisplatine
SG 2 : 1824 (52%)		1060 (30 %)	2295 (66 %)
SG 3 : 1011 (29 %)	> 65 ans 1170 (33 %)	Hommes	Carboplatine
SG 4 : 384 (11 %)		2434 (70 %)	1199 (34 %)

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée, en nombre de phases.

L'âge moyen de la population est de 59 ans (15.5-85.8), dont 66.14 % des patients âgés de moins de 65 ans (1916) et 33.86 % de plus de 65 ans (981).

La répartition par tranche d'âge se fait de la façon suivante :

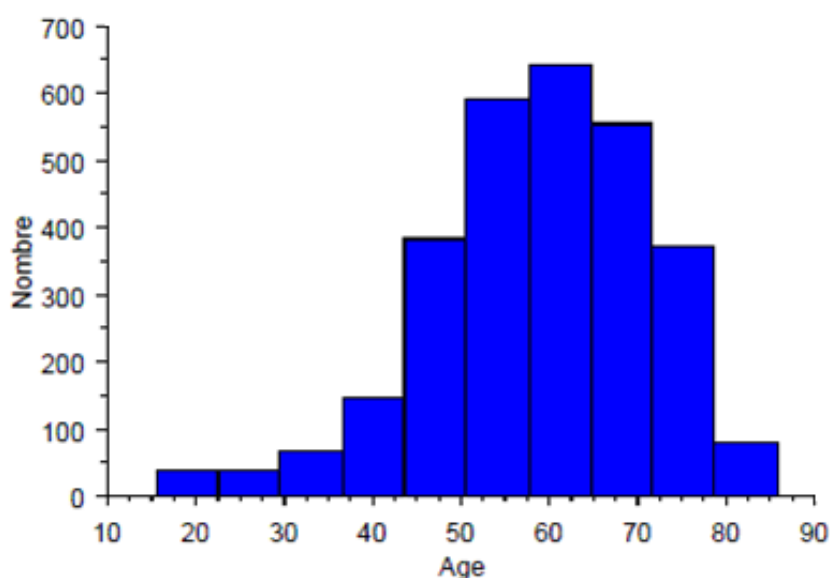


Figure 29 : Répartition de la population étudiée par tranches d'âge.

Les caractéristiques morphologiques de la population sont les suivantes :

- Poids moyen: 69.56 kg (31.61-160.24)
- Taille moyenne : 1.68 m (1.28-1.95)
- SC moyenne : 1.75 m² (1.21- 2.46)
- IMC moyen : 24.5 kg/m² (12.35- 62.59)

(NB : l'IMC de 62.59 kg/m² correspond à un patient de 160 kg mesurant 1.60 m)

Les tumeurs traitées concernent quatre localisations anatomiques majoritaires qui représentent à elles seules plus de 80 % des indications de traitement par un protocole comprenant cisplatine ou carboplatine :

- ① Poumon : 34.31 %
- ② Sphère ORL : 23.23 %
- ③ Tumeurs gynécologiques : 11.74 %
- ④ Tumeurs digestives : 11.43 %

Les autres tumeurs traitées par sels de platine sont de type hématologiques (6.56 %), urologiques (3.35 %), sarcomes (2.62 %), tumeurs de la prostate (1.86 %), du testicule (1.80 %), cérébrales (1.04 %), cutanées (0.17 %), thyroïdiennes (0.20 %), ou encore tumeurs sans primitif (1.69 %).

3.2 Impact sur la fonction rénale

3.2.1 Population générale

L'estimation de la fonction rénale à l'aide de la formule de CG a permis de calculer un DFG moyen à 88.32 mL/min (6.19- 863.26) pour l'ensemble de la population. L'estimation de la fonction rénale à l'aide de la formule de MDRD a quant à elle permise de calculer un DFG moyen à 93.11 mL/min (6.36-1082.38) pour l'ensemble de la population.

Lorsque l'on réalise un test de Student sur séries appariées pour comparer les estimations des deux DFG moyens obtenus avec les équations de CG et MDRD au sein de la population globale, on obtient un écart d'une valeur de - 4.79 mL/min ($p < 0.0001$, ddl = 2896). La différence globale observée est donc hautement significative.

La répartition de la population analysée selon la classification du degré d'IR se fait de la façon suivante, selon les formules de CG et MDRD :

Nombre de phases	Selon CG	Selon MDRD
Fonction rénale normale (stade 1)	1399 (40.04 %)	1622 (46.42 %)
IR légère (stade 2)	1516 (43.39 %)	1503 (43.02 %)
IR modérée (stade 3)	554 (15.85 %)	343 (9.82 %)
IR sévère (stade 4)	17 (0.49 %)	15 (0.43 %)
IR terminale (stade 5)	8 (0.23 %)	11 (0.31 %)

Tableau 12 : Répartition des phases selon le degré d'insuffisance rénale.

CG \ MDRD	DFG normal	IR légère	IR modérée	IR sévère	IR terminale	Totaux CG
DFG normal	1078	316	5	0	0	1399
IR légère	524	912	80	0	0	1516
IR modérée	20	274	252	8	0	554
IR sévère	0	1	6	7	3	17
IR terminale	0	0	0	0	8	8
Totaux MDRD	1622	1503	343	15	11	3494

 écart dans la classification des phases entre les 2 formules ≥ 10 %

Tableau 13 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans la population générale.

☞ Les principales différences de classification obtenues entre les équations de CG et MDRD dans notre population concernent les phases à fonction rénale normale (stade 1) ou ayant une IR modérée (stade 3).

Une analyse de répartition des fréquences observées permet de dire que les équations de CG et MDRD classent les phases analysées dans la même catégorie de fonction rénale (taux de concordance) dans 64.6 % des cas seulement.

L'utilisation de la formule MDRD pour l'estimation du DFG tend à diminuer le nombre de phases en IR.

En utilisant la formule de CG, 6.4 % des phases analysées ont été diagnostiquées IR alors que MDRD leur confère un statut rénal normal. Parmi elles, 70 % comportent un traitement à base de carboplatine alors qu'il aurait pu être prescrit du cisplatine.

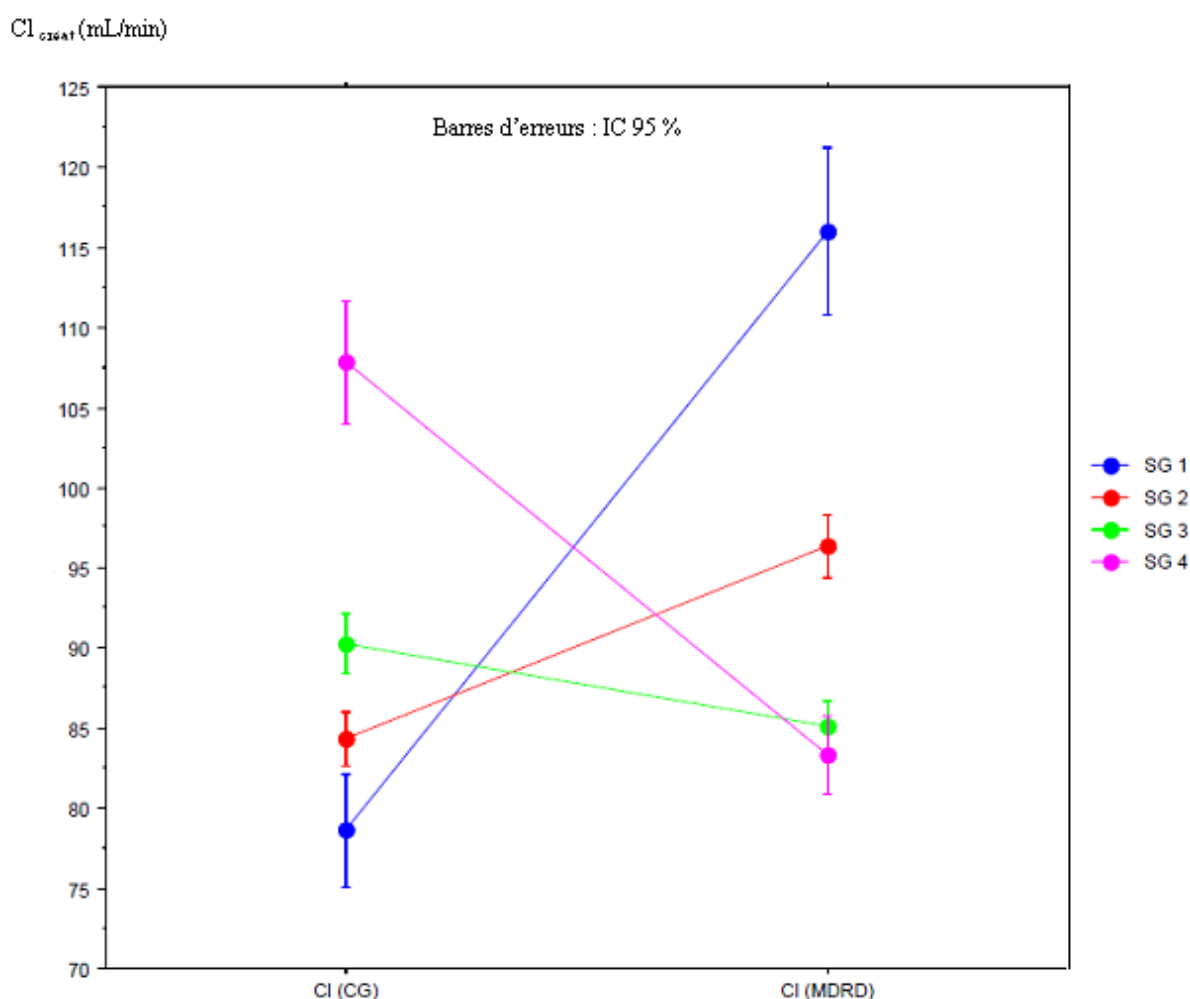
3.2.2 Influence de l'IMC

Lorsque l'on réalise un test de Student sur séries appariées en détaillant les résultats uniquement selon l'IMC, on obtient les résultats suivants, tous significatifs ($p < 0.001$) :

Cl_{CG} → Cl_{MDRD} (mL/min)	Écart moyen (mL/min)	ddl	t	p
Total	+ 4.793	2896	+ 11.218	< 0.0001
SG 1	+ 37.334	226	+ 28.162	< 0.0001
SG 2	+ 11.950	1488	+ 27.826	< 0.0001
SG 3	-5.117	852	-10.297	< 0.0001
SG 4	-24.448	327	-19.282	< 0.0001

Tableau 14 : Écarts obtenus entre les clairances rénales selon CG et MDRD, en fonction de l'âge.

La représentation graphique des écarts est la suivante :



NB : 1) Cette représentation suppose une distribution gaussienne des valeurs.

2) Le chevauchement des intervalles de confiance sur ce graphique ne serait problématique que si l'on testait la différence de clairance entre 2 sous-groupes en utilisant la même équation. Or ici on compare les résultats obtenus avec 2 équations différentes, cela n'a donc pas de signification.

Figure 30 : Représentation des écarts obtenus entre les estimations des clairances rénales des phases selon les équations de CG et MDRD dans les différents sous-groupes d'IMC.

☞ La tendance obtenue dans la population globale est confirmée pour les phases ayant un $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$, chez qui la formule de CG sous-estime la clairance de la créatinine par rapport à la formule de MDRD.

En revanche, pour les phases avec un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, la formule MDRD donne des estimations de la clairance rénale inférieures à celles obtenues par la formule de CG.

On note que les écarts les plus importants s'observent pour les sous-groupes d'IMC extrêmes.

La classification des phases selon leurs stades de MRC et leurs sous-groupes de poids permet d'obtenir les résultats suivants :

CG \ MDRD	DFG normal	IR légère	IR modérée	IR sévère	IR terminale	Totaux CG
DFG normal	69	0	0	0	0	69
IR légère	122	17	0	0	0	139
IR modérée	12	47	3	0	0	62
IR sévère	0	1	1	1	0	3
IR terminale	0	0	0	0	2	2
Totaux MDRD	203	65	4	1	2	275

écart dans la classification des phases entre les 2 formules $\geq 10\%$

Tableau 15 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans le SG 1.

☞ Les principales différences de classification obtenues entre les équations de CG et MDRD dans la sous-population « maigre » concernent les phases à fonction rénale normale (stade 1), ayant une IR légère (stade 2) ou modérée (stade 3).

Une analyse de répartition des fréquences observées permet de dire que les équations de CG et MDRD classent les phases dans la même catégorie de fonction rénale (taux de concordance) dans 33.5 % des cas seulement.

L'utilisation de la formule MDRD pour l'estimation du DFG tend à diminuer le nombre de phases en IR.

En utilisant la formule de CG, 48.7 % des phases analysées ont été diagnostiquées IR alors que MDRD leur confère un statut rénal normal.

CG \ MDRD	DFG normal	IR légère	IR modérée	IR sévère	IR terminale	Totaux CG
DFG normal	575	43	0	0	0	618
IR légère	350	493	10	0	0	853
IR modérée	8	187	145	1	0	341
IR sévère	0	0	5	3	1	9
IR terminale	0	0	0	0	3	3
Totaux MDRD	933	723	160	4	4	1824

■ écart dans la classification des phases entre les 2 formules $\geq 10\%$

Tableau 16 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans le SG 2.

☞ Les principales différences de classification obtenues entre les équations de CG et MDRD dans la sous-population de corpulence normale concernent les phases à fonction rénale normale (stade 1) ou ayant une IR modérée (stade 3).

Une analyse de répartition des fréquences observées permet de dire que les équations de CG et MDRD classent les phases dans la même catégorie de fonction rénale (taux de concordance) dans 66.8 % des cas seulement.

L'utilisation de la formule MDRD pour l'estimation du DFG tend à diminuer le nombre de phases en IR.

En utilisant la formule de CG, 17.3 % des phases analysées ont été diagnostiquées IR alors que MDRD leur confère un statut rénal normal.

CG \ MDRD	DFG normal	IR légère	IR modérée	IR sévère	IR terminale	Totaux CG
DFG normal	311	144	0	0	0	455
IR légère	47	332	40	0	0	419
IR modérée	0	39	86	5	0	130
IR sévère	0	0	0	3	1	4
IR terminale	0	0	0	0	3	3
Totaux MDRD	358	515	126	8	4	1011

 écart dans la classification des phases entre les 2 formules $\geq 10\%$

Tableau 17 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans le SG 3.

☞ Les différences de classification obtenues entre les équations de CG et MDRD dans la sous-population « en surpoids » concernent principalement les phases à fonction rénale normale (stade 1) ou une IR légère (stade 2), bien que l'écart soit légèrement inférieur à 10 %. Une analyse de répartition des fréquences observées permet de dire que les équations de CG et MDRD classent les phases dans la même catégorie de fonction rénale (taux de concordance) dans 72.7 % des cas seulement.

L'utilisation de la formule MDRD pour l'estimation du DFG tend à augmenter le nombre de phases en IR.

En utilisant la formule de CG, 9.6 % des phases analysées ont été diagnostiquées à fonction rénale normale alors que MDRD leur confère une IR.

CG \ MDRD	DFG normal	IR légère	IR modérée	IR sévère	IR terminale	Totaux CG
DFG normal	123	129	5	0	0	257
IR légère	5	70	30	0	0	105
IR modérée	0	1	18	2	0	21
IR sévère	0	0	0	0	1	1
IR terminale	0	0	0	0	0	0
Totaux MDRD	128	200	53	2	1	384

■ écart dans la classification des phases entre les 2 formules $\geq 10\%$

Tableau 18 : Concordance des classifications du degré d'insuffisance rénale selon les équations de CG et MDRD dans le SG 4.

☞ Les principales différences de classification obtenues entre les équations de CG et MDRD dans la sous-population « obèse » concernent les phases à fonction rénale normale (stade 1) ou ayant une IR légère (stade 2).

Une analyse de répartition des fréquences observées permet de dire que les équations de CG et MDRD classent les phases dans la même catégorie de fonction rénale (taux de concordance) dans 54.9 % des cas seulement.

L'utilisation de la formule MDRD pour l'estimation du DFG tend à augmenter le nombre de phases en IR.

En utilisant la formule de CG, 33.6 % des phases analysées ont été diagnostiquées à fonction rénale normale alors que MDRD leur confère une IR.

En résumé :

- dans le SG 1, environ 22 % de phases supplémentaires auraient pu être à base de cisplatine,
- dans le SG 2, environ 10 % de phases supplémentaires auraient pu être à base de cisplatine,
- dans le SG 3, on n'observe pas de différence,
- dans le SG 4, environ 9 % de phases supplémentaires auraient pu être à base de carboplatine.

3.2.3 Influence de l'âge

Lorsque l'on réalise un test de Student sur séries appariées mais en considérant à présent uniquement la stratification de la population en fonction de l'âge, on obtient les résultats suivants :

Cl_{CG} → Cl_{MDRD} (mL/min)	Écart moyen (mL/min)	ddl	t	p
Total	+ 4.823	3493	+ 12.704	< 0.0001
< 65 ans	+ 1.679	2323	+ 3.340	0.0009
≥ 65 ans	+ 11.066	1169	+ 22.681	< 0.0001

Tableau 19 : Écarts obtenus entre les clairances rénales selon CG et MDRD, en fonction de l'âge.

☞ La différence obtenue entre les clairances rénales selon CG et MDRD est significative pour les 2 groupes, mais davantage chez les plus de 65 ans ($p < 0.0001$) que chez les moins de 65 ans ($p = 0.0009$). La formule de CG sous-estime la clairance rénale par rapport à la formule de MDRD lorsque l'on ne considère que le paramètre âge.

3.2.4 Influence combinée de l'IMC et de l'âge

L'analyse détaillée des clairances dans les différents sous-groupes répartit les phases de la façon suivante :

Cl _{cr} selon CG (mL/min)	SG 1	SG 2	SG 3	SG 4
< 65 ans Stade MRC	80.68 stade 2	90.09 stade 1	99.97 stade 1	121.74 stade 1
> 65 ans Stade MRC	57.46 stade 3	65.10 stade 2	72.84 stade 2	87.83 stade 2

Tableau 20 : Détermination de la clairance de la créatinine moyenne des phases par la formule de CG et cotation du degré d'insuffisance rénale (répartition fonction de l'âge et de l'IMC).

Cl _{cr} selon MDRD (mL/min)	SG 1	SG 2	SG 3	SG 4
< 65 ans Stade MRC	116.54 stade 1	98.36 stade 1	87.62 stade 2	85.60 stade 2
> 65 ans Stade MRC	99.05 stade 1	84.63 stade 2	78.08 stade 2	78.83 stade 2

 Changement de statut rénal

Tableau 21 : Détermination de la clairance de la créatinine moyenne des phases par la formule de MDRD et cotation du degré d'insuffisance rénale (répartition fonction de l'âge et de l'IMC).

☞ Les plus de 65 ans possèdent une clairance de la créatinine plus faible que les moins de 65 ans (83.17 mL/min en moyenne contre 95.18 mL/min respectivement), ce qui témoigne d'une fonction rénale physiologiquement plus altérée.

Les estimations des clairances rénales obtenues avec la formule de CG sont globalement inférieures à celles obtenues par la formule MDRD.

Pour le SG 1, l'utilisation de la formule MDRD permet de rétablir un statut rénal normal. L'impact est d'autant plus significatif pour les phases de patients « maigres âgés », qui passent d'une IR modérée à un statut de non IR.

Le statut rénal des phases de corpulence normale n'est pas modifié par le changement d'équation.

Pour les phases « en surpoids », la différence ne s'observe que chez les « jeunes » et est relativement minime.

En revanche, pour les phases « obèses jeunes », la formule de CG tend à considérablement surestimer le DFG et le statut rénal. Elle est donc à l'origine d'un surdosage réel en sels de platine, associé aux effets indésirables rénaux du cisplatine et hématologiques du carboplatine. L'utilisation de la formule MDRD concoure à la protection de ce sous-groupe de patients.

Si l'on combine à présent les facteurs âge et IMC au sein d'un même test de Student sur séries appariées, on obtient à nouveau une différence entre les clairances rénales selon CG et MDRD très significative ($p < 0.0001$) pour chaque sous-groupe.

Cl_{CG} → Cl_{MDRD} (mL/min)	Age (années)	Écart moyen (mL/min)	ddl	t	p
Total		+ 4.823	3493	+ 12.704	< 0.0001
SG 1	< 65	+ 35.861	234	+ 28.683	< 0.0001
	≥ 65	+ 41.588	39	+ 15.569	< 0.0001
SG 2	< 65	+ 8.265	1278	+ 18.492	< 0.0001
	≥ 65	+ 19.526	544	+ 34.768	< 0.0001
SG 3	< 65	-12.350	595	-23.655	< 0.0001
	≥ 65	+ 5.237	414	+ 11.373	< 0.0001
SG 4	< 65	-36.145	213	-24.164	< 0.0001
	≥ 65	-9.006	169	-9.53	< 0.0001

Tableau 22 : Écarts obtenus entre les clairances rénales selon CG et MDRD, en fonction de l'IMC et de l'âge.

La représentation graphique de la répartition des écarts obtenus est la suivante :

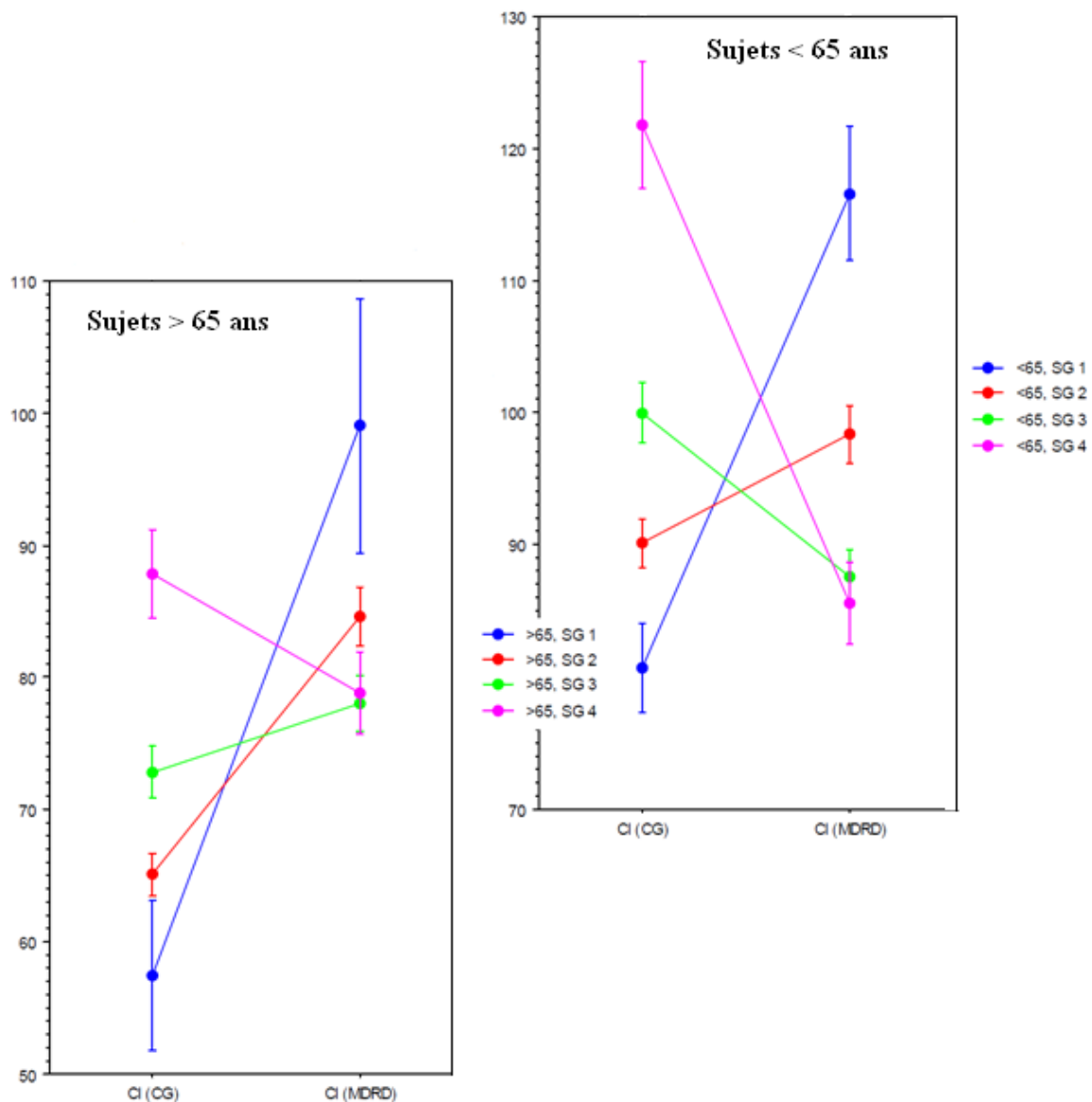


Figure 31 : Représentation des écarts obtenus entre les estimations des clairances rénales selon les équations de CG et MDRD dans les différents sous-groupes d'âge et d'IMC combinés.

☞ Lorsque l'on compare les évolutions des écarts obtenus entre les estimations des clairances rénales selon les équations de CG et MDRD chez les phases de sujets « âgés » et chez les phases de sujets « jeunes », on constate qu'elles sont identiques pour chacun des sous-groupes d'IMC, à l'exception de la sous-population « en surpoids » (SG 3) : en effet, chez les moins de 65 ans, la clairance de la créatinine estimée avec la formule de MDRD est plus faible qu'avec la formule de CG ; alors que chez les plus de 65 ans, on observe l'inverse.

Si l'on ne considère que les résultats obtenus dans la sous-population « âgée », on remarque que l'utilisation de la formule de CG pour l'estimation du DFG donne des résultats toujours inférieurs à ceux fournis par l'équation MDRD, sauf pour le sous-groupe des phases « obèses ».

Chez les moins de 65 ans en revanche, cela ne s'observe que pour les phases ayant un IMC inférieur à 25 kg/m². Dès que la population « jeune » présente un surpoids même modéré, la clairance de la créatinine estimée avec la formule de MDRD est plus faible qu'avec la formule de CG.

3.3 Impact sur la dose de sel de platine reçue

La dose de carboplatine à administrer est directement corrélée à la fonction rénale d'un sujet (rappel : dose carboplatine (mg) = AUC cible * (DFG + 25) selon la formule de Calvert, le DFG étant estimé grâce à l'équation de CG). Il en résulte que les différences d'estimations de clairances obtenues en utilisant les formules de CG et MDRD sont à l'origine d'écarts de dose pour chaque patient. Ainsi, si la clairance rénale de l'ensemble de notre population avait été estimée au moyen de l'équation MDRD, comme le recommandent les sociétés savantes de néphrologie, la dose administrée lors de chaque cure de chimiothérapie aurait été différente de celle reçue. Selon les cas, les patients ont alors potentiellement été sous-traités (statut rénal dévalué avec CG et sous-dosage en sel de platine), ce qui suppose une efficacité moindre de leur traitement et éventuellement une perte de chance ; ou sur-traités (statut rénal surévalué avec CG et surdosage en sel de platine), et la chimiothérapie a pu alors engendrer des toxicités éventuellement évitables.

Comme nous avons recalculé les clairances pour chaque phase avec l'équation MDRD, nous avons pu déterminer les doses théoriques de carboplatine que les patients auraient reçu si leur fonction rénale avait été appréciée par cette méthode. Cela nous a ensuite permis de calculer l'écart de dose obtenu pour chaque phase de traitement de l'ensemble des patients et d'évaluer l'importance de ces écarts en fonction des différentes caractéristiques physiologiques données.

Les écarts de dose ont été calculés selon la formule suivante :

$$\text{Écart dose}_{\text{MDRD}} / \text{dose}_{\text{CG}} (\%) = (\text{dose}_{\text{MDRD}} - \text{dose}_{\text{CG}}) / \text{dose}_{\text{CG}}$$

3.3.1 Influence de l'IMC

Les moyennes des doses administrées par cycle pour les différents sous-groupes, avec la formule de CG, sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	SG 1	SG 2	SG 3	SG 4
Dose moyenne (mg / cycle)	256	267	284	347

Tableau 23 : Moyennes des doses administrées par cycle pour les quatre sous-groupes d'IMC.

Les moyennes d'écarts de dose obtenues en fonction des différents sous-groupes d'IMC sont significativement différentes les unes des autres lorsque l'on procède à une analyse de variance ANOVA ($p < 0.0001$) (annexe 3). Ce type d'analyse statistique permet en effet de comparer les moyennes de plusieurs groupes afin d'inférer une relation entre ceux-ci et une variable dépendante quantitative.

☞ L'IMC a un impact significatif sur l'écart de dose de sel de platine obtenu dans la population globale, selon la formule choisie pour l'estimation des clairances rénales.

L'étude de cet impact en détaillant les résultats en fonction de la stratification d'IMC établie permet d'obtenir les écarts de dose de carboplatine moyens suivants :

Écart dose CG → MDRD	Nombre	Moyenne (%)	Déviati on standard	Erreur standard
SG 1	275	+ 43.1	0.328	0.020
SG 2	1824	+ 14.5	0.225	0.005
SG 3	1011	- 1.9	0.158	0.005
SG 4	384	- 13.1	0.229	0.012

Tableau 24 : Moyennes des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.

Les écarts obtenus peuvent être représentés schématiquement de la façon suivante :

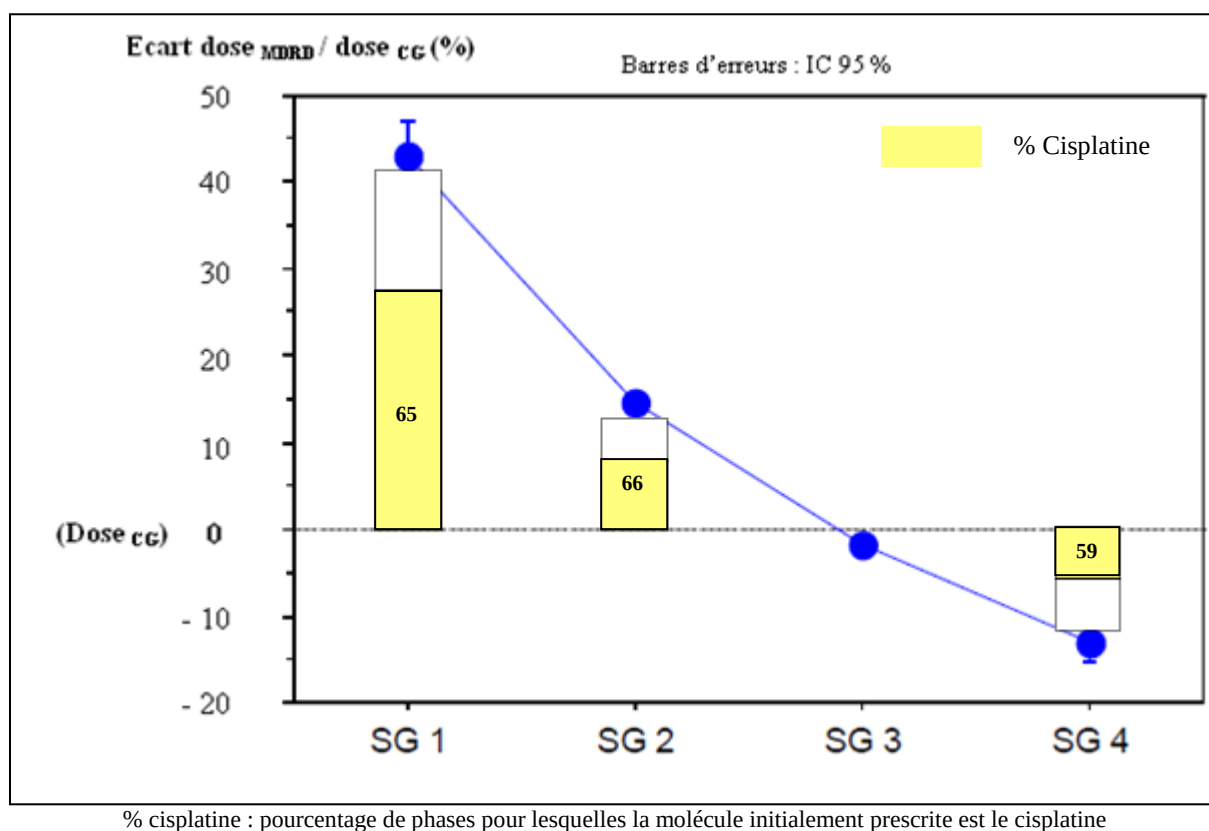
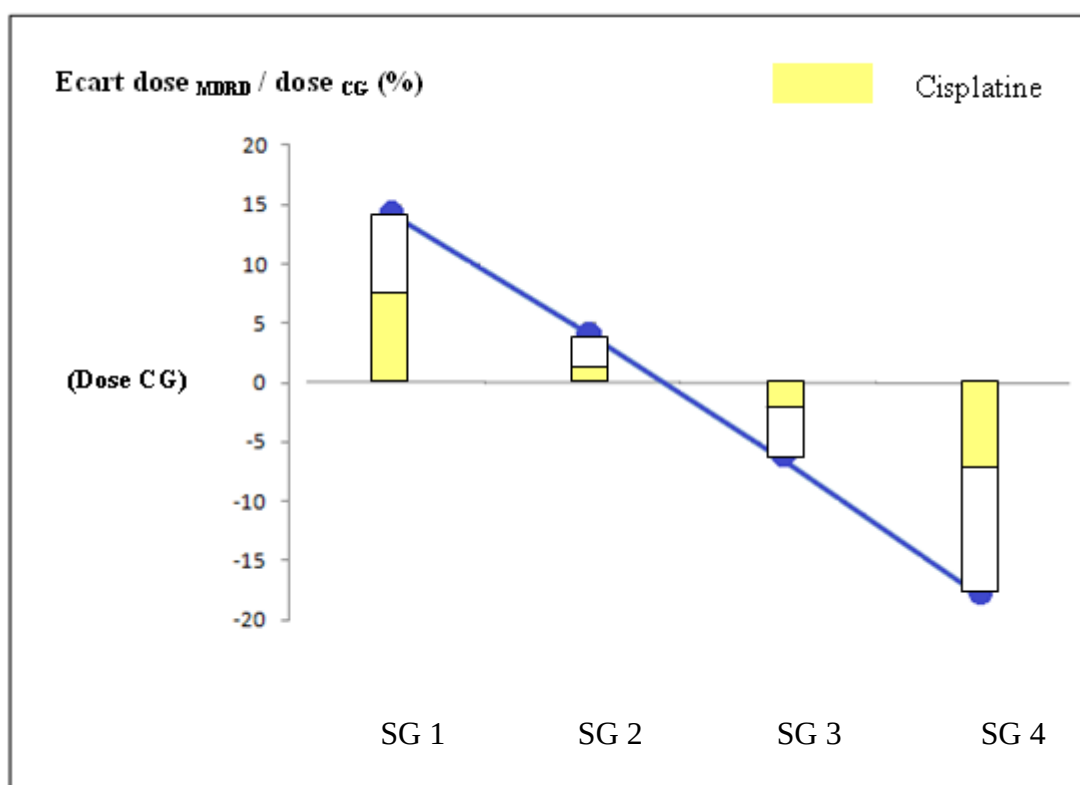


Figure 32 : Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.

☞ L'écart de dose le plus important s'observe pour les phases de patients « maigres » (SG 1). Pour la sous-population de corpulence normale (SG 2), les doses obtenues lorsque le DFG des sujets est calculé avec la formule de CG sont inférieures à celles qui auraient été administrées si le DFG avait été calculé avec l'équation MDRD.

Pour les sous-populations « en surpoids » (SG 3) ou « obèse » (SG 4), c'est le phénomène inverse qui s'observe, sachant que l'écart de dose est plus important pour le SG 4 que pour le SG 3.

Lorsque parmi les écarts de dose obtenus, on ne tient désormais compte que des phases pour lesquelles MDRD fournit une estimation du DFG inférieure à 60 mL/min, on obtient les résultats suivants :



% cisplatine : pourcentage de phases pour lesquelles la molécule initialement prescrite est le cisplatine

Figure 33 : Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC, pour une estimation de la clairance rénale estimée par MDRD inférieure à 60 mL/min.

☞ Lorsque l'on ne tient compte que des phases pour lesquelles MDRD fournit une estimation du DFG inférieure à 60 mL/min (369 phases), les tendances sont conservées par rapport à la population générale (figure 32). On constate un écart de dose moyen de 14.4 % pour le SG 1, 4.3 % pour le SG 2, - 6.2 % pour le SG 3 et - 17.6 % pour le SG 4.

Toutes ces phases devraient normalement être à base de carboplatine, selon les contre-indications de prescription / administration du cisplatine. Cependant, on constate que pour 57 % du SG 1, 33 % des SG 2 et 3 et 36 % du SG 4, du cisplatine a été administré.

La comparaison des différents sous-groupes entre eux donne les résultats suivants :

Écart de dose entre les SG	Écart moyen (%)	ddl	t	p	IC (95 %)
SG 1 / SG 2	28.6	2097	18.333	< 0.0001	[25.5 ; 31.7]
SG 1 / SG 3	45.0	1284	32.098	< 0.0001	[42.2 ; 47.7]
SG 1 / SG 4	56.2	657	25.946	< 0.0001	[51.9 ; 60.5]
SG 2 / SG 3	16.4	2833	20.477	< 0.0001	[14.8 ; 17.9]
SG 2 / SG 4	27.6	2206	21.763	< 0.0001	[25.1 ; 30.1]
SG 3 / SG 4	11.2	1393	10.425	< 0.0001	[9.1 ; 13.4]

Tableau 25 : Comparaison des moyennes des écarts de doses obtenus entre les différents sous-groupes d'IMC, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.

☞ Les écarts sont significatifs entre chacun des sous-groupes ($p < 0.0001$).

3.3.2 Influence de l'âge

Les moyennes d'écarts de dose obtenues en fonction des différents sous-groupes d'âge sont significativement différentes les unes des autres lorsque l'on procède à une analyse de variance ANOVA ($p < 0.0001$) (annexe 4).

☞ L'âge a un impact significatif sur l'écart de dose de sel de platine obtenu dans la population globale, selon que les clairances rénales ont été estimées avec les formules de CG ou MDRD.

Lorsque l'on étudie cet impact en détaillant les résultats chez les plus et les moins de 65 ans, les écarts de dose de carboplatine moyens obtenus sont les suivants :

Écart de dose entre les SG	Nombre	Moyenne	Déviation standard	Erreur standard
< 65 ans	2324	+ 6.8	0.282	0.006
> 65 ans	1170	+ 13.4	0.202	0.006

Tableau 26 : Moyennes des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.

Les écarts obtenus peuvent être représentés schématiquement de la façon suivante :

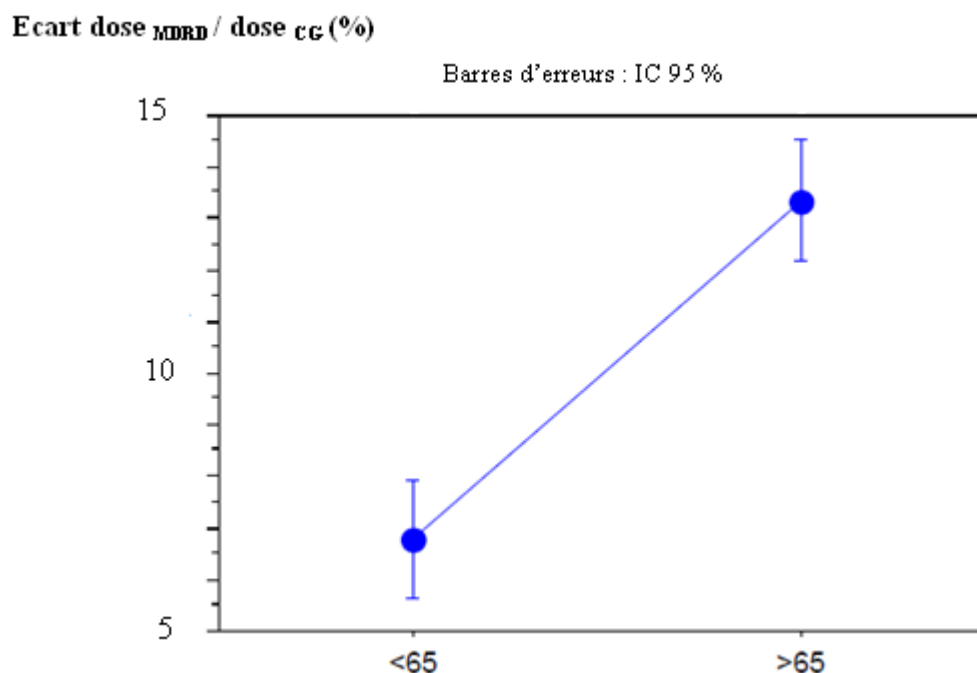


Figure 34 : Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'âge, selon la formule choisie pour l'estimation des clairances rénales.

☞ Quel que soit l'âge, les doses de carboplatine obtenues lorsque le DFG est calculé avec la formule de CG sont inférieures à celles qui auraient été administrées si le DFG avait été calculé avec l'équation MDRD.

L'écart de dose est plus important chez les plus de 65 ans que chez les moins 65 ans.

3.3.3 Influence combinée de l'IMC et de l'âge

Les moyennes d'écarts de dose obtenues en fonction des différents sous-groupes d'IMC combinés à l'âge sont significativement différentes les unes des autres lorsque l'on procède à une analyse de variance ANOVA ($p < 0.0001$).

	Age (années)	Nombre	Moyenne (%)	Déviati on standard	Erreur standard
SG 1	< 65	235	+ 41.0	0.333	0.042
	> 65	40	+ 55.7	0.263	0.042
SG 2	< 65	1279	+ 11.4	0.239	0.007
	> 65	545	+ 21.9	0.169	0.007
SG 3	< 65	596	- 7.2	0.154	0.006
	> 65	415	+ 5.8	0.128	0.006
SG 4	< 65	214	- 19.1	0.265	0.018
	> 65	170	- 5.5	0.139	0.011

Tableau 27 : Moyennes des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC combinés à l'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.

Les écarts obtenus peuvent être représentés schématiquement de la façon suivante :

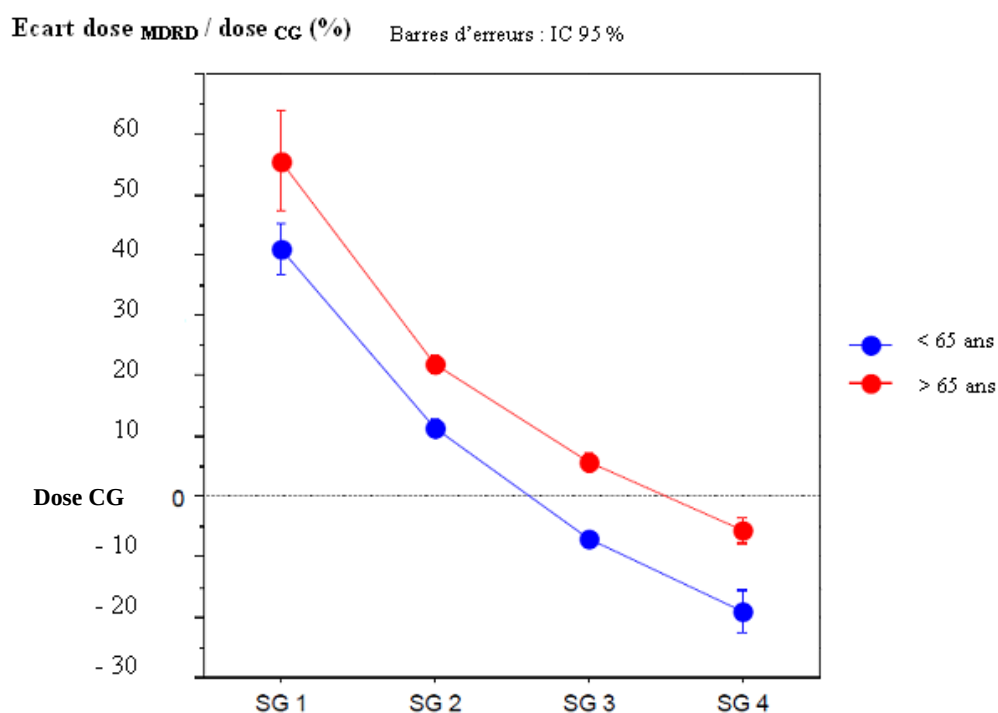


Figure 35 : Représentation des écarts de dose de carboplatine obtenus pour les différents sous-groupes d'IMC combinés à l'âge, selon la formule choisie pour l'estimation de la clairance rénale.

☞ Pour les phases de patients « maigres » (SG 1), les écarts de doses obtenus sont très importants quel que soit l'âge. Ces résultats laissent sous-entendre que cette sous-population a pu être sous-dosée de façon considérable lors de l'administration de leur sel de platine.

La sous-population de corpulence normale (SG 2) aurait dû recevoir une dose plus élevée de carboplatine si la clairance rénale avait été estimée par la formule de MDRD.

Pour la sous-population « en surpoids » (SG 3), les écarts de dose obtenus sont globalement mineurs.

Enfin, la sous-population « obèse » (SG 4) aurait dû recevoir une dose moins élevée de carboplatine si la clairance rénale avait été estimée par la formule de MDRD. On peut donc supposer une éventuelle toxicité induite potentiellement évitable.

Par ailleurs, on peut constater que l'âge amplifie les écarts, les écarts de dose étant globalement plus importants chez les plus de 65 ans, sauf pour la sous-population « obèse ».

3.4 Analyse de la fonction rénale dans les sous-populations pour lesquelles l'utilisation de la formule de CG a potentiellement induit une néphrotoxicité

Un des objectifs de notre étude était d'analyser si l'estimation du DFG au moyen de la formule de CG a potentiellement engendré l'administration d'un sel de platine non adapté et ce, quelle que soit l'estimation du DFG donnée par l'équation MDRD.

Nous avons donc ciblé les patients qui ont reçu du cisplatine, alors que le DFG estimé avec la formule de CG et /ou MDRD donnait un résultat inférieur à 60 mL/min. Ces patients auraient alors dû se voir administrer du carboplatine.

L'utilisation de la classification résumée dans le tableau 9 nous a permis de cibler deux sous-populations d'intérêt :

- Condition ③ : phases pour lesquelles les formules de CG et MDRD estimaient le DFG inférieur à 60 mL/min, et qui ont abouti à une administration de cisplatine.
- Condition ⑤ : phases pour lesquelles la formule de CG estimait le DFG supérieur à 60 mL/min, alors que l'équation MDRD donnait un résultat inférieur à 60 mL/min, et qui ont abouti à une administration de cisplatine.

On dénombre 84 phases correspondant à 82 patients que nous avons classés dans la catégorie ③, et 40 phases correspondant à 39 patients en catégorie ⑤.

La répartition suivant les sous-groupes d'IMC et d'âge se fait de la façon suivante :

IMC	Age	Condition ③	Condition ⑤
SG 1	< 65 ans	3	0
	> 65 ans	1	0
SG 2	< 65 ans	33	6
	> 65 ans	17	0
SG 3	< 65 ans	5	10
	> 65 ans	23	6
SG 4	< 65 ans	0	10
	> 65 ans	2	8
Total		84	40

Tableau 28 : Répartition des conditions ③ et ⑤ dans les différents sous-groupes de population.

Les marqueurs de surdosage de cisplatine (fonction rénale) et/ou carboplatine (taux de plaquettes) pourraient nous informer au cas par cas des réelles conséquences d'une orientation erronée de la prescription.

L'étude de la potentielle néphrotoxicité induite par l'utilisation à tort du cisplatine avec la formule de CG nécessitant une analyse statistique complexe par le biais de modèles linéaires généralisés, fera l'objet d'un travail ultérieur à celui-ci.

Concernant la toxicité du carboplatine, l'extraction ne nous a pas permis de croiser les données biologiques et d'initier des analyses complémentaires.

3.5 Respect des bonnes pratiques de prescription des sels de platine

Une clairance rénale inférieure à 60 mL/min constitue une contre-indication absolue à l'administration de cisplatine chez un patient. On choisit alors de lui administrer du carboplatine, moins néphrotoxique. Bien que cette attitude thérapeutique ne permette pas de garantir le même niveau d'efficacité (en dehors du cancer de l'ovaire), elle permet de préserver la fonction rénale du patient.

Nous avons donc étudié le respect des bonnes pratiques de prescription du cisplatine et du carboplatine dans notre établissement à partir de notre base de données.

Pour ce faire, nous avons classé les phases correspondant à chaque patient ayant une clairance rénale strictement inférieure à 60 mL/min selon la formule de CG, puisque c'est celle que nous utilisons en pratique en cancérologie dans notre CHRU, en six catégories :

Les résultats obtenus sont les suivants :

Administrations de cisplatine malgré un DFG < 60 mL/min	Nombre de phases	Pourcentage
A : $0 < \text{DFG} < 10 \text{ mL/min}$	3	1.3
B : $10 \leq \text{DFG} < 20 \text{ mL/min}$	4	1.7
C : $20 \leq \text{DFG} < 30 \text{ mL/min}$	2	0.9
D : $30 \leq \text{DFG} < 40 \text{ mL/min}$	10	4.4
E : $40 \leq \text{DFG} < 50 \text{ mL/min}$	44	19.1
F : $50 \leq \text{DFG} < 60 \text{ mL/min}$	167	72.6
Total	230	100

Tableau 29 : Nombre de phases à base de cisplatine malgré une clairance rénale estimée par CG inférieure à 60 mL/min, selon les catégories déterminées.

La répartition obtenue peut être représentée schématiquement de la façon suivante :

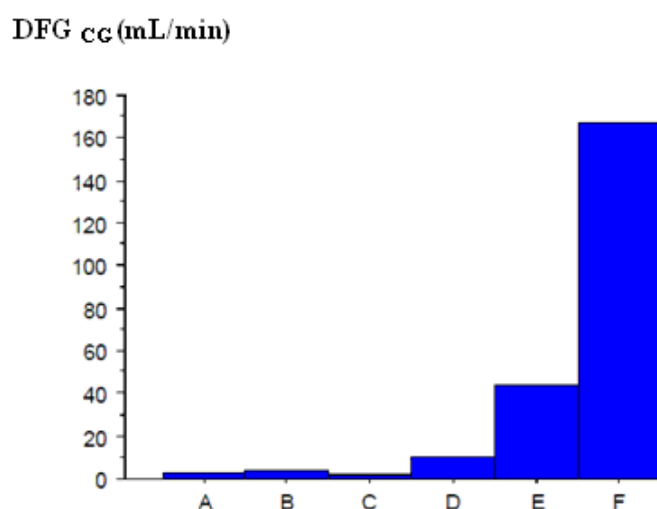


Figure 36 : Répartition des phases à base de cisplatine malgré une clairance rénale estimée par CG inférieure à 60 mL/min, selon les catégories déterminées.

☞ Sur une période d'un peu plus de 10 ans, on obtient donc 230 phases de prescription de cisplatine sur 3494, malgré une clairance rénale inférieure à 60 mL/min, soient 6.6 % des phases.

Malgré tout, plus de 70 % de ces phases concernent des patients ayant un DFG supérieur à 50 mL/min.

Au total, 6.6 % des phases de cisplatine étaient non conformes aux bonnes pratiques pendant la période de notre étude, témoignant de la rigueur de la pharmacie qui a donc validé relativement peu de prescriptions de cisplatine chez des patients avec un DFG < 60 mL/min.

En revanche, pour tous les phases à base de carboplatine alors que l'estimation du DFG avec la formule de CG était supérieure ou égale à 60 mL/min, il s'agit de protocoles à base de carboplatine d'emblée (condition ⑥), de patients dont l'état clinique justifiait l'utilisation de carboplatine (condition ⑧) ou de patients exclus par le protocole (condition ⑨).

C. Discussion

La communauté scientifique et le corps médical sont sensibilisés depuis longtemps sur l'enjeu essentiel que constitue l'estimation du DFG. De nombreuses études ont été publiées, essayant de développer les formules d'estimation du DFG les plus fiables possibles, et d'analyser dans quels sous-groupes de population leur utilisation était la plus appropriée. Parmi les formules les plus étudiées, on peut citer la formule de CG, celles de Wright, Jelliffe et MDRD.

A mesure des différentes études réalisées, deux formules se sont démarquées : d'une part, celle de CG, utilisée de façon empirique, et d'autre part, celle de MDRD qui semble être celle dont la performance prédictive s'avère la plus juste.

En 2009, 70 % des laboratoires d'analyses utilisaient déjà MDRD pour estimer le DFG. En 2011, on estime ce pourcentage à 92 % aux États-Unis.

Un des principaux facteurs qui différencie les équations de CG et MDRD, en termes de résultats d'estimation du DFG, est l'unité dans laquelle ils sont exprimés. En effet, la formule MDRD rapporte le DFG à une surface corporelle standardisée de 1.73 m², ce qui n'est pas le cas de la formule de CG. Il s'agit d'une différence importante, car il a été démontré qu'une personne de grande taille a généralement des reins plus gros et un DFG (en mL/min) plus

élevé qu'une personne de petite taille ayant des reins dans le même état fonctionnel ^[98]. La figure 37 illustre l'effet de la standardisation à la surface corporelle et ses répercussions :

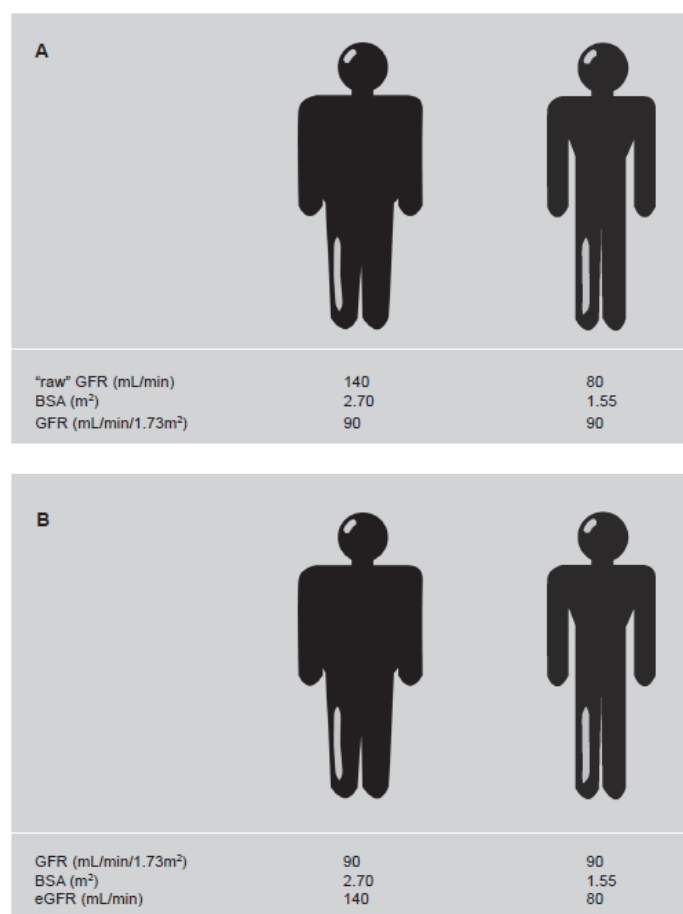


Figure 37 : Représentation schématique des effets de l'application (A) ou non (B) de la standardisation à la surface corporelle chez des sujets de corpulences très différentes ^[98].

1. Supériorité incontestable de l'équation MDRD sur CG pour l'estimation du DFG

1.1. Dans la population générale

Nombreuses sont les différentes études qui ont comparé les performances prédictives de ces deux formules et qui ont conclu à la supériorité de l'équation MDRD.

De façon générale, le terme de « biais » moyen désigné par la suite dans les différentes études correspond à la moyenne globale de la différence individuelle entre la méthode testée et le DFG réel, ce qui permet dans une population de savoir si la méthode en moyenne surestime, sous-estime ou est égale au DFG.

Flamant *et al.* ont rapporté que selon leurs données, les formules MDRD et CG avaient un biais moyen d'environ + 1 et + 8 mL/min/1.73m² respectivement dans la population générale [99]. Ils ont étudié l'*average within 50 %* (AW50), qui permet d'évaluer le pourcentage de patients dont la valeur obtenue par estimation est entre -25 et +25 % de la valeur réelle de DFG, et obtiennent ainsi un AW50 de 95 % pour MDRD et de 80 % pour CG. Cela revient à dire que dans une population dont la valeur de DFG réel est de 50 mL/min/1.73m², la valeur obtenue par estimation est supérieure à 75 mL/min/1.73m² ou inférieure à 25 mL/min/1.73m² dans 20 % des cas en utilisant CG, et dans seulement 5 % des cas avec MDRD. Ils ont donc conclu que les performances de la formule MDRD étaient supérieures à celles de la formule de CG et qu'il n'y avait désormais plus d'indication à utiliser la formule de CG, celle-ci devant être abandonnée au profit de la formule MDRD.

Froissart *et al.* avaient obtenu quelques années auparavant des résultats légèrement différents, démontrant que la formule de CG surestimait le DFG de 1.94 mL/min/1.73 m², contrairement à MDRD qui avait tendance à le sous-estimer de 0.99 mL/min/1.73 m² [100]. En revanche, les conclusions étaient identiques et là encore plus que favorables à l'utilisation de la formule MDRD.

Une équipe italienne a analysé la relation entre différentes covariables et les équations de CG corrigée (estimations par CG corrigée = estimations par CG / 1.16, facteur correctif déterminé par Levey *et al.* [80]) et MDRD simplifiée [97]. Les estimations obtenues avec MDRD ont tendance à sous-estimer le DFG chez les femmes, comme le montre la figure 38 :

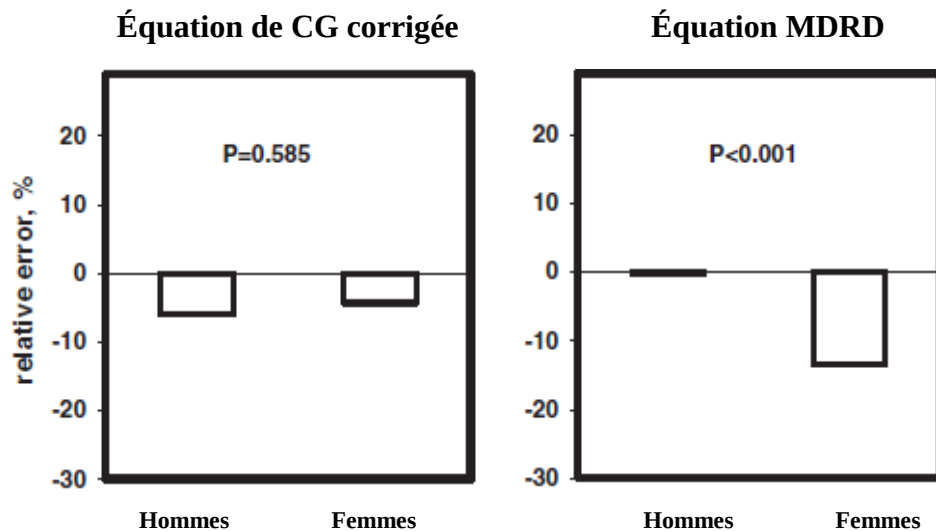


Figure 38 : Moyennes d'erreur relative (DFG estimé – DFG mesuré/ DFG mesuré *100) par sexe pour l'équation de CG corrigée et l'équation de MDRD ^[97].

Ces résultats ont également été constatés par Froissart *et al.*, qui ne retrouvent pas de différence avec la formule de CG et une discrète sous-estimation du DFG par MDRD chez les femmes de moins de 65 ans (-3 mL/min/1.73 m²) ^[100].

1.2. Généralités chez les patients cancéreux

Les chercheurs se sont particulièrement focalisés sur les patients traités par sels de platine, tout d'abord car la valeur du DFG établit une contre-indication à l'administration de cisplatine (DFG < 60 mL/min), et ensuite car la corrélation entre le carboplatine libre et le DFG est très étroite (figure 39).

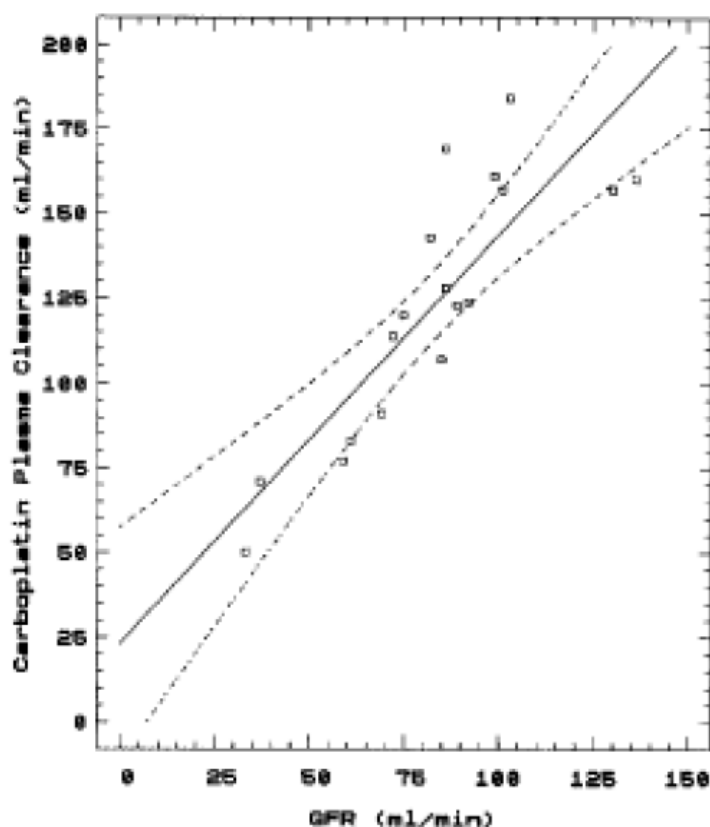


Figure 39 : Corrélation entre le carboplatine libre et l'estimation du débit de filtration glomérulaire ^[55].

La nécessité de standardiser la formule d'estimation du DFG pour calculer la dose de carboplatine s'est rapidement manifestée, afin de pouvoir réaliser des études aux résultats comparables ^[101].

Une étude de 2002 rapportait, alors que la formule MDRD n'était pas encore utilisée en routine, qu'aucune des quatre formules d'estimation du DFG testées (CG, Jelliffe, Martin et Wright) ne s'avérait fiable chez les patients cancéreux ^[102].

Les premiers articles recommandant l'utilisation de la formule MDRD pour l'estimation du DFG des patients cancéreux, et notamment pour ceux traités par carboplatine, ont été écrits peu de temps après la publication de la formule MDRD dite simplifiée ^[103]. En effet, l'équation de CG s'avère nettement moins fiable, avec une spécificité estimée à seulement 54 % contre 68 % pour MDRD selon Barraclough *et al.* ^[104].

Plus récemment, Howleger *et al.* ont conseillé d'utiliser préférentiellement la formule MDRD chez les patients cancéreux qui ont un DFG compris entre 45 et 95 mL/min selon ^[105].

Barry *et al.* recommandent, quant à eux, de ne pas utiliser la formule MDRD pour les patients cancéreux ayant un DFG ≥ 60 mL/min/1.73 m², mais concluent à sa grande utilité chez les insuffisants rénaux ^[106].

☞ De façon globale, l'estimation du DFG des patients cancéreux s'avère plus précise en utilisant la formule MDRD, et davantage pour les patients insuffisants rénaux.

1.3. Performances des estimations du débit de filtration glomérulaire selon MDRD et CG dans différentes populations

Les erreurs d'estimation ne varient pas seulement en fonction du DFG, mais aussi en fonction du sexe, de l'âge, de l'IMC, et d'autres facteurs associés. La performance des équations de CG et MDRD dépend fortement de la population dans laquelle elles sont évaluées.

1.3.1. Sujets en surpoids ou obèses

L'obésité conduit à une perte de proportionnalité entre le gain de masse maigre et celui de masse grasse, se répercutant ainsi sur les taux de créatinine plasmatique et entraînant des variations du DFG estimé par rapport au DFG réel. Par ailleurs, elle est sans conteste associée au risque de développer à long terme une MRC, et de majorer la progression d'une MRC préexistante ^[107-108]. Dans notre étude, près de 41 % des sujets ont un IMC ≥ 25 kg/m².

L'avantage de la formule MDRD est que, contrairement à la formule de CG, elle ne prend pas en compte le poids. Ainsi, une augmentation moyenne de 10 % du poids ne semble pas occasionner de variation du DFG mesuré par la clairance de l'iothalamate (-0.1 mL/min/1.73 m²), ni de variation du DFG estimé par MDRD ^[109]. En revanche, une variation moyenne de +5 % du DFG estimé par CG est observée.

Selon Flamant *et al.* ^[99], chez les patients d'IMC supérieur à 25 kg/m², le biais moyen est de +0.8 mL/min/1.73 m² pour MDRD et de +11 mL/min/1.73 m² pour CG. Bien que nous ne possédions pas les valeurs du DFG de référence, ces résultats sont en accord avec les nôtres, puisque nous avons démontré que la formule de CG surestime le DFG des patients avec un IMC ≥ 25 kg/m² par rapport à MDRD (figure 30).

De même, lorsque Froissart *et al.* ont analysé l'impact de l'IMC sur les estimations du DFG, la formule MDRD s'est avérée plus précise et avec un biais moins important dans tous les sous-groupes, à l'exception des sujets dits « maigres » ($\text{IMC} < 18.5 \text{ kg/m}^2$) pour lesquels elle surestime largement la fonction rénale (figure 40) ^[100]. Le biais observé pour ce sous-groupe ($12.2 \pm 24.8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) était significativement plus élevé que celui observé pour toutes les autres classes d'IMC.

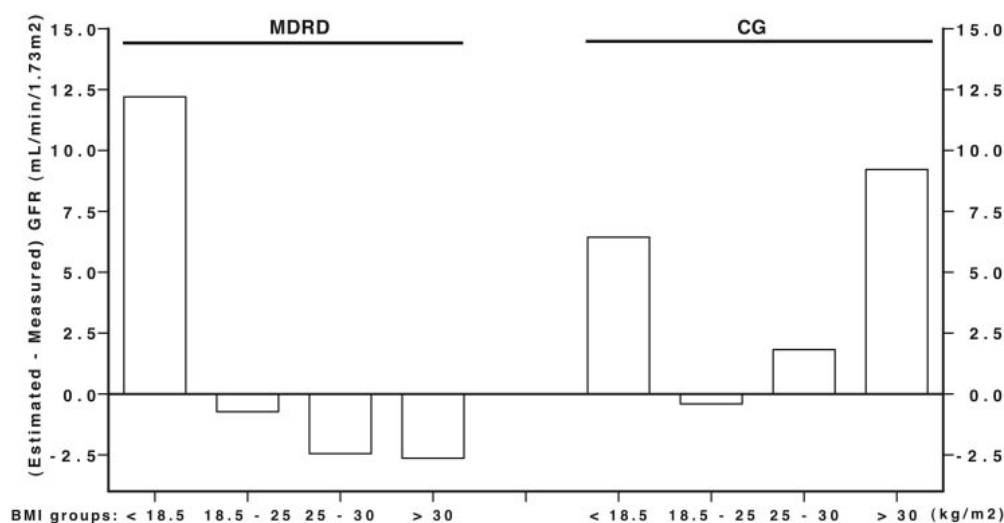


Figure 40 : Représentation de la différence moyenne entre le DFG mesuré et le DFG estimé au moyen des formules de MDRD et CG, en fonction de l'IMC ^[100].

Ces résultats corroborent ceux de notre étude, où nous avons observé que le DFG estimé par CG était inférieur à celui estimé par MDRD chez les sujets avec un $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$, et supérieur chez les sujets avec un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Ils nous incitent en revanche à nuancer les écarts de DFG et de doses obtenus dans notre étude pour le SG 1 (+ 43 % en moyenne quel que soit l'âge (tableau 23)). En effet, la population « maigre » semble désormais être l'unique dans laquelle la formule de CG possède une supériorité sur MDRD.

Une autre étude de 2010 réalisée par Michels *et al.* a proposé de comparer le DFG mesuré par la méthode de la clairance plasmatique à l' I^{125} -iothalamate aux DFG obtenus grâce aux trois formules d'estimation du DFG les plus utilisées à l'heure actuelle : CG, aMDRD, et CKD-EPI

^[110]. La seule formule qui présente un biais absolu à la masse corporelle est celle de CG. En effet, pour les sujets avec un IMC standard, la précision obtenue avec la formule de CG est comparable à celle obtenue avec MDRD (de l'ordre de 70 %). En revanche, la précision diminue à 57 % pour CG et augmente à 97 % pour MDRD chez les sujets aux IMC supérieurs à 25 kg/m². Les auteurs ont donc conclu, en tenant compte des biais et des précisions évalués par la méthode de Bland-Altman, que les deux formules à utiliser pour déterminer en toute sécurité le DFG chez le sujet obèse étaient celles de MDRD et CKD-EPI.

D'autres études antérieures avaient déjà fait état du biais et du manque de précision de la formule de CG dans certains groupes de patients spécifiques comme les sujets obèses, recommandant de ne plus l'utiliser pour estimer le DFG dans cette population ^[111 -112].

Pour nuancer ces résultats, certains auteurs ont essayé d'améliorer les performances prédictives de la formule de CG en proposant un facteur correctif à l'équation initiale. Ainsi, Cirillo *et al.* ont proposé une formule de CG corrigée (estimations par CG corrigée = estimations par CG / 1.16) ^[97]. Mais leurs résultats ont montré que l'erreur relative observée en utilisant cette équation demeurerait plus importante qu'avec MDRD. Le DFG était surestimé chez les patients obèses et sous-estimé chez les patients maigres, comme le montre la figure 41.

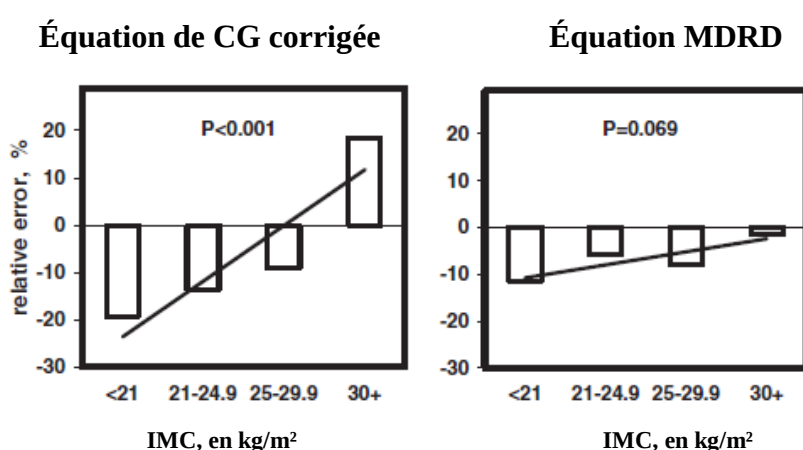


Figure 41 : Moyennes et tendance linéaire d'erreur relative (DFG estimé – DFG mesuré / DFG mesuré * 100) stratifié en fonction de l'IMC pour l'équation de CG corrigée et l'équation de MDRD ^[97].

Les auteurs ont conclu que la correction apportée à la formule de CG ne permettait pas d'atteindre le niveau de précision obtenu lorsque le DFG est estimé grâce à MDRD.

Pour les patients cancéreux avec un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ et recevant une chimiothérapie à base de carboplatine, l'impact de l'utilisation d'une formule d'estimation du DFG fiable est d'autant plus important. Continuer à utiliser la formule de CG conduit à un risque significatif de surdosage, et donc de toxicité, comme l'ont démontré Ekhart *et al.* ^[113]. En effet, chez les sujets en surpoids ou obèses, le surplus de poids est principalement lié à une augmentation de la masse grasse. Or, dans la formule de CG, le poids prend essentiellement en compte la masse musculaire. Ainsi, le DFG estimé est plus élevé que ce qu'il n'est réellement et l'AUC du carboplatine plus haute que prévue, conduisant ainsi à l'administration d'une dose injustement majorée. C'est ce que nous avons retrouvé dans nos résultats, avec une surestimation de dose d'environ 13 % dans le sous-groupe de patients « obèses » (SG 4) avec l'utilisation de la formule de CG.

Ces auteurs n'ont pas étudié la formule MDRD, mais s'accordent à dire que la formule de CG telle quelle ne doit plus être utilisée chez ces patients. Ils concluent que pour continuer à utiliser la formule de CG dans cette population, il est nécessaire de la modifier en remplaçant le poids réel par le poids idéal ajusté afin d'obtenir l'estimation la plus juste du DFG. Le poids idéal ajusté est défini de la façon suivante :

Poids idéal (hommes) = $50 \text{ kg} + (\text{nombre de cm au-delà de } 152.5 \text{ cm} * 0.91)$

Poids idéal (femmes) = $45.5 \text{ kg} + (\text{nombre de cm au-delà de } 152.5 \text{ cm} * 0.91)$

Poids idéal ajusté (kg) = $\text{poids idéal} + 0.4 * (\text{poids réel} - \text{poids idéal})$

Une autre étude proposait également de procéder de cette manière ^[114], en étayant ses recommandations d'un exemple éloquent tiré d'un cas réel : chez un patient atteint d'obésité morbide ($IMC = 47$) et recevant une chimiothérapie à base de carboplatine, l'AUC cible totale souhaitée était de 12 mg/mL/min après une période de 4 jours. Le fait d'utiliser le poids réel du patient dans la formule de CG a conduit à l'obtention d'une AUC de 25.5 mg/mL/min au lieu des 12 mg/mL/min attendus. Et cette valeur aurait pu être encore plus haute si la perfusion n'avait pas été arrêtée au bout du 3^{ème} jour, après avoir découvert cette AUC beaucoup trop élevée.

Les résultats les plus performants sont aujourd'hui en faveur de l'utilisation de la formule MDRD, qui concoure selon toute vraisemblance à une optimisation manifeste de la prise en charge des patients obèses, en limitant l'évolution vers une MRC de haut grade et la survenue de complications cardiovasculaires.

☞ Il est désormais clairement établi qu'il n'est plus possible d'utiliser la formule de CG d'origine chez les patients en surpoids et obèses, et d'autant plus pour les patients cancéreux recevant une chimiothérapie à base de carboplatine, sous peine d'engendrer un surdosage conséquent et les toxicités associées.

1.3.2 Sujets âgés

1.3.2.1 Généralités

Du fait du vieillissement démographique et de l'augmentation de l'incidence du cancer avec l'âge, le nombre de personnes âgées atteintes de cancers ne cesse d'augmenter. La mortalité spécifique par cancer des sujets âgés demeure élevée, d'une part car le diagnostic est souvent fait à un stage plus avancé que chez les personnes plus jeunes, et d'autre part du fait de l'existence fréquente de comorbidités et d'une polymédication associée ^[115].

Les modifications de la masse corporelle chez le sujet âgé sont caractérisées par un accroissement de la masse grasseuse de 15 à 30 % du poids corporel et par une décroissance de l'eau intracellulaire. Cette modification implique, pour les médicaments plus hydrophiles, un volume de distribution plus faible et un pic de concentration plasmatique plus élevé. A l'inverse, les médicaments lipophiles ont un volume de distribution accru, un taux de concentration plasmatique diminué et une demi-vie terminale sans doute allongée. Dans notre population, l'écart de poids moyen observé n'est que de 3.2 % entre les sujets de moins de 65 ans et de plus de 65 ans.

D'une manière générale, les principales modifications cinétiques liées au vieillissement (tableau 29) et ayant un impact clinique non négligeable intéressent majoritairement les phases de distribution et d'élimination. En effet, l'anémie et la dénutrition sont relativement fréquentes chez les personnes âgées. Dans le premier cas, la toxicité des médicaments qui se

lient à l'hémoglobine est majorée. Dans le second cas, la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine augmente et accroît alors le risque de toxicité. Enfin, l'altération physiologique de la filtration glomérulaire est à l'origine de l'accumulation des médicaments éliminés majoritairement par le rein, et donc d'une toxicité potentielle.

	Absorption	Distribution	Métabolisme	Excrétion
Description	↓ mobilité gastro-intestinale ↓ vascularisation splanchnique ↓ sécrétions gastriques	↓ masse maigre ↓ eau corporelle ↑ masse grasse	↓ flux sanguin hépatique (0,6 % par an) ↓ masse hépatique ↓ activité cytochrome P450 (30 %)	↓ filtration glomérulaire (1 mL/an à partir de 40 ans)
Conséquences	↓ absorption médicaments per os	modification du Vd des médicaments ↓ Vd médicaments hydrosolubles ↑ Vd médicaments liposolubles	toxicité accrue des médicaments à métabolisme hépatique Risque accru d'interactions médicamenteuses	réduction de l'excrétion des médicaments à élimination rénale, toxicité accrue
Vd : volume de distribution.				

Tableau 30: Principales modifications pharmacocinétiques liées à l'âge ^[115].

La fonction rénale est fréquemment altérée chez le sujet âgé. Sa décroissance physiologique avec l'âge se fait à hauteur d'1 mL/min/an environ, pouvant conduire jusqu'à une diminution de 40 % à l'âge de 70 ans. Une fonction rénale altérée peut contre-indiquer l'administration d'une chimiothérapie, temporairement ou définitivement, ou exiger une adaptation de dose.

Age (années)	DFG moyen estimé (mL/min/1.73 m ²)	DFG moyen estimé dans notre population (mL/min/1.73 m ²)
20 – 29	116	101
30 – 39	107	93
40 – 49	99	106
50 -59	93	97
60 - 69	85	86
70 +	75	79

Tableau 31 : Estimation du débit de filtration glomérulaire moyen en fonction de l'âge ^[116].

Ces valeurs sont concordantes avec les valeurs du DFG estimé par MDRD dans les différentes tranches d'âge de notre population, bien que les estimations observées soient légèrement supérieures pour les plus de 40 ans dans la population étudiée par Coresh *et al* ^[116].

L'évaluation de la fonction rénale est très difficile chez la personne âgée, car les concentrations de créatinine plasmatique sont affectées en raison de la perte musculaire liée à l'âge. Néanmoins, il convient de l'estimer de façon la plus précise possible car il s'agit d'une population particulièrement à risque. Jusqu'à l'âge de 50 ans, les valeurs de DFG obtenues pour un même patient avec les formules MDRD et CG sont en moyenne relativement comparables (figure 42). Au-delà de cette valeur seuil, on observe une forte dissociation des valeurs obtenues avec les deux formules, s'expliquant par la sous-estimation systématique du DFG par CG. Bien que n'étant pas en possession du DFG de référence des patients que nous avons étudiés, et si l'on considère que la formule MDRD fournit des estimations plus proches du DFG réel que CG, il semble que ce phénomène se confirme dans notre étude, où l'on a constaté une sous-estimation moyenne du DFG de 11.1 mL/min chez les sujets de plus de 65 ans avec CG par rapport à MDRD (tableau 18).

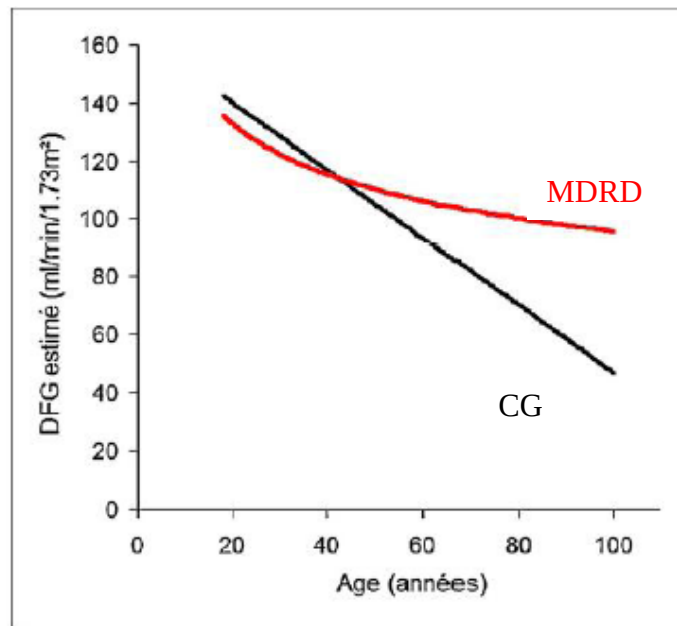


Figure 42 : Modélisation de l'évolution avec l'âge du débit de filtration glomérulaire estimé à partir des formules MDRD et CG ^[99].

La tendance de ce modèle s'applique aux résultats de notre étude, puisque nous avons retrouvé une sous-estimation moyenne de -4.79 mL/min avec CG dans la population globale, et des écarts moyens de DFG de -1.68 mL/min chez les moins de 65 ans et -11.07 mL/min chez les plus de 65 ans avec CG par rapport à MDRD.

1.3.2.2 Études cliniques

Les sujets âgés représentent une population peu étudiée dans les différentes études et essais cliniques. Cependant, de par le vieillissement de la population, il est indispensable de posséder des données spécifiques relatives à ces personnes aux caractéristiques particulières.

Du fait de la grande prévalence de la dénutrition et de la sarcopénie en gériatrie, bien que la formule de CG soit relativement simple d'utilisation, elle semble peu adéquate dans cette population. D'autant que de nombreux patients sont alités, rendant difficile l'estimation de leur poids alors que ce facteur peut entraîner une estimation incorrecte du DFG. L'équation MDRD possède l'avantage de ne prendre en compte que des paramètres biologiques, et

surtout de tenir compte de l'albuminémie, marqueur de la dénutrition, dans la version « MDRD 7 ». Il est donc évident de supposer qu'elle est plus adaptée que CG pour l'estimation du DFG des sujets âgés.

Selon Froissart et *al.*, le poids de l'âge sur l'estimation du DFG par la formule de CG semble excessif après 70 ans, et rend la formule inutilisable au-delà de 80 ans ^[117]. Les auteurs ont montré que la formule de CG sous-estime le DFG de façon conséquente après 65 ans chez les hommes (-14.5 mL/min/1.73 m² versus +3.2 mL/min/1.73 m² avant 65 ans), avec un effet semblable chez les femmes ayant un DFG élevé ^[100].

	MDRD GFR		CG GFR	
	Male	Female	Male	Female
High GFR ^b				
age ≥65 y	-5.9/-8.0 12.1/16.2 (13.5)	-1.6/-1.0 11.5/14.2 (11.6)	-14.5/-19.7 10.4/13.4 (17.9)	-10.7/-12.4 12.2/13.5 (16.2)
age <65 y	-0.6/-0.2 16.4/18.6 (16.4)	-6.1/-5.4 19.3/20.7 (20.3)	3.2/4.1 17.1/19.2 (17.4)	2.5/3.7 22.2/22.7 (22.3)
Low GFR ^c				
age ≥65 y	0.5/5.6 6.7/31.4 (6.7)	1.2/7.6 8.2/34.1 (8.3)	-2.3/-0.2 7.2/32.0 (7.6)	-0.1/7.6 8.0/36.2 (8.0)
age <65 y	1.4/7.0 8.2/27.5 (8.3)	2.3/10.5 10.7/41.6 (10.9)	5.9/24.8 8.8/35.2 (10.6)	8.7/32.8 10.5/43.6 (13.6)
Overall	-0.2/2.7 12.2/25.1 (12.2)	-2.2/1.5 15.6/30.6 (15.7)	1.5/8.0 13.7/30.7 (13.7)	2.5/10.7 17.6/34.5 (17.7)

^aData are presented as bias (absolute/relative), precision (absolute/relative), and (CRMSE), all in mL/min per 1.73 m² or in %.

^bGFR ≥60 mL/min per 1.73 m².

^cGFR <60 mL/min per 1.73 m².

Tableau 32 : Performance des formules MDRD et CG, en fonction du sexe, de l'âge et du niveau de fonction rénale ^[100].

L'analyse de la précision globale des deux formules pour estimer le DFG en fonction du niveau de DFG (DFG < ou ≥ 60 mL/min/1.73 m²), du sexe et de l'âge a démontré que MDRD était au moins aussi précise que CG. La formule de CG semblait manquer principalement de précision chez les sujets de moins de 65 ans ayant un DFG < 60 mL/min/1.73 m², alors que la précision de MDRD était beaucoup plus uniforme. Par ailleurs, la formule MDRD présentait

une précision et une exactitude plus importantes que celles de CG dans tous les sous-groupes, la seule exception étant celui des femmes de plus de 65 ans ayant un DFG < 60 mL/min/1.73 m².

Le biais de la formule MDRD était très faible dans l'ensemble des sous-groupes étudiés, à l'exception des femmes de moins de 65 ans (biais = -3.1 ± 17.2 mL/min/1.73 m²), alors que les biais de la formule de CG étaient toujours significativement plus grands ($p < 0.0001$). Les différences moyennes entre le DFG estimé et le DFG mesuré en fonction de l'âge et du sexe sont représentées dans la figure 43.

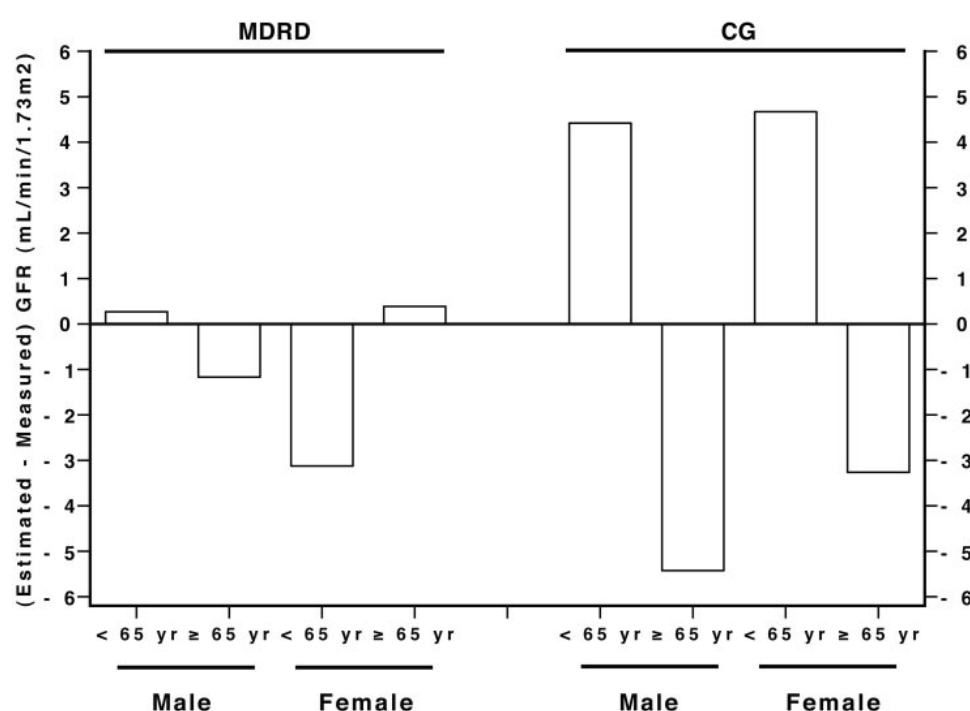


Figure 43 : Représentation de la différence moyenne entre le DFG mesuré et le DFG estimé au moyen des formules de MDRD et CG, en fonction de l'âge et du sexe ^[99].

Dans une autre étude incluant 46 patients âgés de 69 à 92 ans, une équipe anglaise a retrouvé un biais à -11.1 mL/min/1.73 m² avec la formule de CG, alors qu'il n'était que de -2.0 mL/min/1.73 m² avec MDRD ^[118].

Les résultats de Cirillo *et al.* ont montré que le DFG était surestimé chez les patients âgés, malgré le facteur correctif apporté à l'équation de CG ^[97].

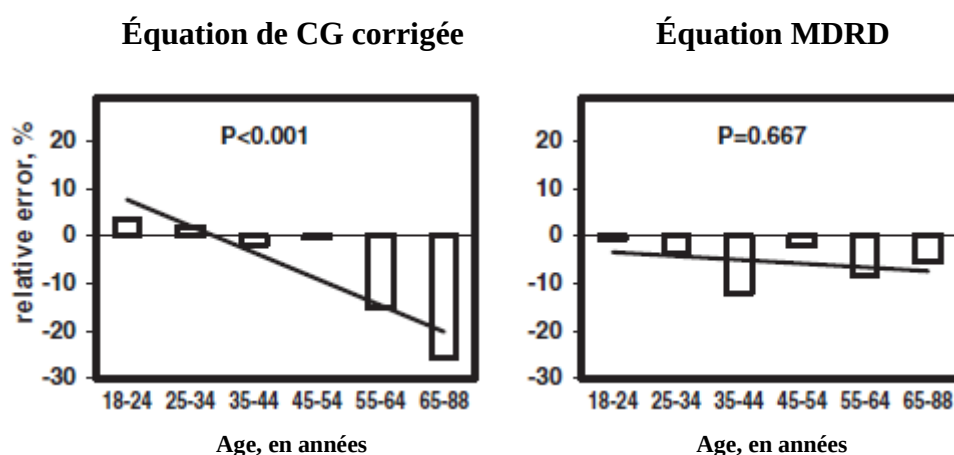


Figure 44 : Moyennes et tendance linéaire d'erreur relative (DFG estimé – DFG mesuré/ DFG mesuré *100) stratifié en fonction de l'âge pour l'équation de CG corrigée et l'équation de MDRD ^[97].

En 2004, Marx *et al.* ont voulu évaluer les performances prédictives des formules de CG, Jelliffe et Wright pour l'estimation du DFG chez des patients âgés cancéreux ^[119]. L'équation de CG montrait un biais important, et les auteurs recommandaient déjà de remplacer son utilisation au profit de la formule de Wright dans cette population.

En 2007, un article publié par Lamb *et al.* dans le journal « Age and Ageing » réanalysait les données d'une précédente étude, et concluait qu'en comparaison avec le ⁵¹Cr-EDTA DFG, le DFG estimé au moyen de l'équation MDRD ne montrait pas de biais significatif et une précision raisonnable dans une population où la moyenne d'âge est de 80 ans ^[120]. En revanche, la formule de CG s'avérait imprécise et sous-estimait significativement le DFG (biais moyen de – 11.2 mL/min/1.73 m²). Ces résultats remettaient totalement en cause ceux de leur étude de 2003, qui concluait à la supériorité, en terme de précision, de la formule de CG par rapport à celle de MDRD ^[121]. Les auteurs n'avaient en effet pas utilisé la bonne méthode de dosage de la créatinine sérique dans leur premier travail.

La sous-estimation systématique du DFG avec CG entraîne donc forcément la détermination d'une dose plus faible de carboplatine pour les patients cancéreux. C'est ce que démontrent nos résultats, avec une dose moyenne de -13.5 % administrée chez les plus de 65 ans.

Plus récemment, une équipe française dirigée par Carbonnel a réalisé une étude sur des patients de plus de 70 ans hospitalisés dans un service de court séjour gériatrique ^[122]. Il en est ressorti que la formule de CG sous-estimait de façon constante le DFG par rapport à MDRD, indépendamment du stade d'IR. De plus, une analyse par sous-groupe a confirmé la supériorité de MDRD, à l'exception du sous-groupe de femmes de plus de 65 ans ayant un DFG inférieur à 60 mL/min. Ces résultats contrastent avec l'étude de Froissart *et al.*, pour qui le DFG estimé par MDRD est beaucoup plus fiable qu'avec CG dans ce sous-groupe ^[100]. Malgré cela, les auteurs ont conclu que la formule MDRD était la plus concordante chez le sujet âgé.

Ces différentes études ont conduit la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG) à émettre trois recommandations principales concernant l'évaluation de la fonction rénale chez les sujets âgés cancéreux ^[123-124] :

- évaluer et optimiser l'état d'hydratation et évaluer l'adaptation la fonction rénale afin de procéder aux adaptations posologiques éventuellement nécessaires avant toute prescription,
- utiliser la formule aMDRD, qui s'avère plus précise que celle de CG chez la personne âgée,
- estimer la fonction rénale avant chaque cure ou chaque administration de cytotoxique.

Ces recommandations adaptées aux personnes âgées cancéreuses sont essentielles quand on sait que 60 % de l'incidence de la totalité des cancers affectent des patients de plus de 65 ans. De même, 70 % des décès liés au cancer surviennent dans cette population.

Il n'existe en revanche aucune recommandation sur l'adaptation de la formule de Calvert pour l'ajustement des doses de carboplatine.

☞ La formule de CG doit être abandonnée au profit de l'équation MDRD, qui a nettement démontré sa supériorité chez le sujet âgé.

1.3.3 Insuffisants rénaux

La MRC est définie par une valeur de DFG inférieure à 60 mL/min/1.73 m². Comme nous l'avons précédemment évoqué, la prévalence de l'IRC augmente dans les pays occidentaux. Ce phénomène est dû, d'une part au vieillissement de la population, et d'autre part à l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2. Le stade de MRC conditionne de façon directe la prise en charge thérapeutique des patients et les mesures de néphroprotection associées. Ainsi, la valeur du DFG concourt au choix du traitement, aux adaptations posologiques, et à la contre-indication de produits néphrotoxiques comme les produits de contraste par exemple, ou dans le cas présent, le cisplatine.

Malgré la forte prévalence de patients cancéreux atteints d'insuffisance rénale, 80 % d'entre eux reçoivent des médicaments potentiellement néphrotoxiques ^[125]. Là encore, l'enjeu de la détermination la plus fiable du DFG n'est plus à démontrer.

1.3.3.1 Études cliniques généralisées

Contrairement à la formule de CG, la formule initiale MDRD a été développée dans une population insuffisante rénale chronique modérée. Elle est donc plus juste aux valeurs intermédiaires de DFG avec un biais à +2.6 mL/min/1.73 m² entre 20 et 60 mL/min/1.73 m² selon Flamant *et al.* ^[99]. En revanche, elle tend à surestimer les valeurs de DFG inférieures à 20 mL/min/1.73 m², pouvant être à l'origine d'un retard à la décision de mise en place de l'hémodialyse. D'autres études n'ont pas remarqué cette distinction aux valeurs faibles de DFG et estiment que la performance de l'équation MDRD est supérieure à celle de CG quel que soit le stade d'IR ^[126], et que l'IR soit secondaire au diabète ou non ^[108].

Maillard *et al.* ^[77] ont synthétisé les résultats de plusieurs études récentes évaluant les deux formules chez les patients insuffisants rénaux chroniques (DFG < 60 mL/min/1.73 m²), confirmant la supériorité de MDRD qui s'avère plus performante que CG ^[97, 100, 109, 126, 127]. Pour étayer cette affirmation, ils ont analysé la P30 de chacune des équations (P30 : proportion pour 30 % du DFG, également appelée justesse 30 %). Celle-ci s'étend de 62 % à 88 % pour MDRD contre 49 % à 79 % pour CG. La formule MDRD tend à une discrète sous-estimation dans cette population (-0.5 à -6.1).

Stevens *et al.* ont évalué l'équation MDRD chez plus de 5500 patients ^[126]. La population choisie était très hétérogène, composée de sujets diabétiques ou non, transplantés ou non, d'ethnies diverses et de divers stades d'IR, afin d'être la plus représentative possible. La formule MDRD montrait un biais faible pour les patients avec un DFG < 60 mL/min/1.73 m², ce qui confirme là encore sa précision chez les sujets IR. En revanche, elle sous-estimait le DFG lorsque celui-ci était compris entre 60 et 119 mL/min/1.73 m² et le surestimait lorsqu'il était supérieur à 120 mL/min/1.73 m².

En 2011, une équipe écossaise a comparé les performances prédictives des formules de CG, MDRD et Wright chez des patients cancéreux insuffisants rénaux (DFG mesuré au moyen de Tc^{99m}-DTPA ≤ 60 mL/min) recevant ou non du cisplatine ou du carboplatine ^[128]. Selon eux, la formule MDRD permettait une estimation du DFG aussi fiable que la formule de CG, mais plus fiable que la formule de Wright. En revanche, dans le sous-groupe de patients traités par un sel de platine, la formule MDRD apparaissait de loin plus précise que celle de CG. Les auteurs suggéraient cependant que, la population traitée par sel de platine étant majoritairement féminine, les résultats pourraient s'avérer différents si la cohorte de patients comportait davantage de sujets masculins. Mais une précédente étude américaine dans laquelle les hommes étaient plus représentés et également traités par cisplatine concluait également au manque de fiabilité de la formule de CG ^[129]. Ces conclusions incitaient les auteurs à encourager d'autres études sur les populations cancéreuses pour valider leurs résultats.

Une autre étude effectuée dans une population de patients cancéreux traités par carboplatine et dans laquelle plus de 80 % des sujets avaient un DFG > 60 mL/min suggérait que la formule MDRD estimait le DFG de façon plus précise que CG ^[130], contrastant avec d'autres observations dans la population générale qui stipulaient que l'équation MDRD fournissait une estimation peu précise pour cette même catégorie de DFG ^[126].

1.3.3.2 Classification de la maladie rénale chronique

La capacité d'une formule à classer les patients selon le stade approprié d'IR suivant la classification K/DOQI (tableau 4) représente un enjeu majeur, car cela conditionne directement la thérapeutique et la prise en charge globale des patients. Stevens *et al.* estiment

à 78 % le taux de concordance pour MDRD contre seulement 73 % pour CG, après comparaison au DFG réel ^[131]. Dans l'étude réalisée par Froissart *et al.*, seulement 70.8 % des sujets sont classés dans la catégorie appropriée avec MDRD contre 67.6 % avec CG. Ainsi, les auteurs concluent à la supériorité incontestable de l'estimation de la fonction rénale avec MDRD, bien qu'il soit évident, au vu des faibles résultats, que les deux formules ont leurs limites ^[100]. Par exemple, 28.8 % et 16.7 % des patients de stade 4 sont classés insuffisants rénaux de stade 3 selon CG et MDRD respectivement, pouvant conduire à des retards à la mise en œuvre des protocoles de transplantation rénale. A l'inverse, approximativement 20 % des patients ayant un DFG mesuré ≥ 60 mL/min/1.73 m² sont classés insuffisants rénaux de stade 3 avec les deux formules, pouvant conduire à des explorations inutiles de leurs fonctions rénales et à des adaptations thérapeutiques injustifiées.

N'étant pas en possession des valeurs du DFG de référence pour les patients de notre étude, nous n'avons malheureusement pas pu étudier le taux de concordance entre ce dernier et le DFG estimé par chacune des équations. En revanche, le taux de concordance de 64.6 % entre les deux équations semble correspondre avec les données des deux études précédentes.

Une étude canadienne a comparé le degré de divergence entre les estimations du DFG par les formules de CG et MDRD dans une population âgée, multiethnique et de différents niveaux de fonction rénale ^[132]. Les résultats ont montré une discordance d'environ 60 % entre les deux équations, classant ainsi les patients à des stades différents d'IR, comme le montre la figure 45 :

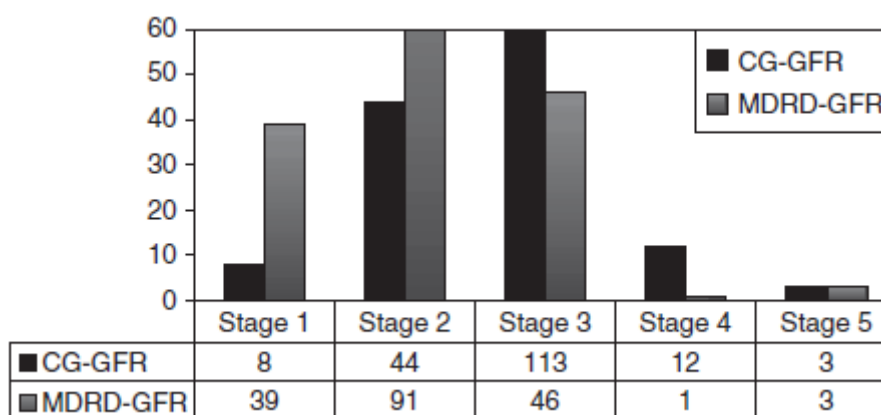


Figure 45 : Distribution des patients selon les stades de maladie rénale chronique par CG et MDRD ^[132].

Leurs observations montrent que 54.6 % des sujets considérés initialement comme insuffisants rénaux de stade 2 (IR légère) avec CG sont reclassés insuffisants rénaux de stade 1 (DFG normal) avec MDRD. 6.3 % des patients considérés comme insuffisants rénaux de stade 3 (IR modérée) par CG sont reclassés insuffisants rénaux de stade 1 (DFG normal), et 62.5 % reclassés insuffisants rénaux de stade 2 (IR légère) avec MDRD. 91.7 % des patients considérés initialement comme insuffisants rénaux de stade 4 (IR sévère) avec CG sont reclassés insuffisants rénaux de stade 3 (IR modérée) avec MDRD. Ainsi, l'utilisation de l'équation MDRD pour estimer le DFG chez les sujets âgés conduit à une diminution conséquente de la prévalence de l'IRC dans cette population.

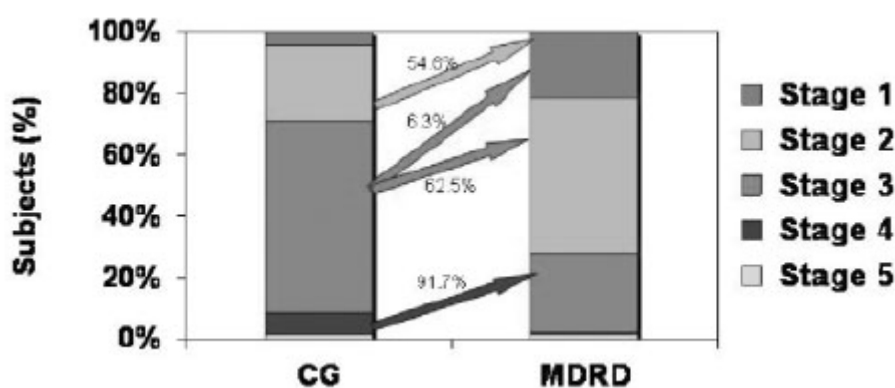


Figure 46 : Impact de l'utilisation de l'équation MDRD sur les stades de maladie rénale chronique déterminés par CG ^[132].

Ces résultats corroborent ceux que nous avons obtenus dans notre population générale, où l'estimation du DFG à l'aide de la formule MDRD diminue la prévalence de l'IRC (tableau 12). En revanche, les principales différences en terme de classification des patients selon les stades de MRC concernent les stades 1 et 3 dans notre population. Ici ce sont majoritairement les stades 3 et 4 qui sont impactés. Cette différence peut s'expliquer par le fait que seuls les sujets âgés, qui possèdent généralement un DFG inférieur aux sujets jeunes, sont étudiés ici par Gill *et al.*

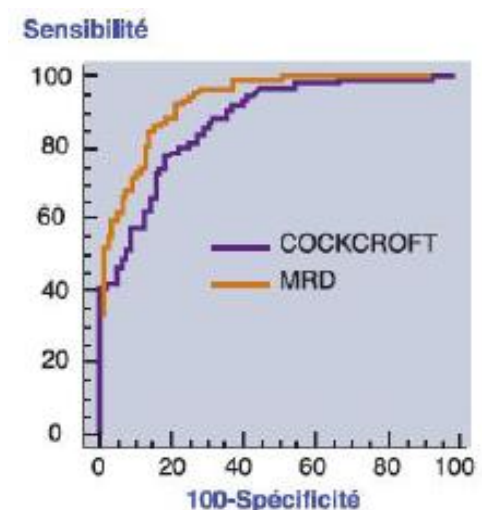
☞ En conclusion, la supériorité de l'équation MDRD chez les patients insuffisants rénaux a été unanimement reconnue. Il s'agit d'une des populations dans laquelle elle fournit les estimations du DFG les plus fiables. Elle devrait donc désormais être la seule utilisée pour une estimation précise du DFG dans cette population, qui conditionne de façon considérable la prise en charge et la thérapeutique associée.

1.3.4. Patients diabétiques

La néphropathie diabétique affecte environ un tiers des patients atteints de diabète, et elle est la première cause d'IR terminale dans la plupart des pays ^[133]. Les paramètres critiques déterminés par l'American Diabetes Association et la National Kidney Foundation pour la détection et le suivi de la MRC chez les patients diabétiques sont l'albuminurie et le DFG, estimé au moyen de la créatinine sérique grâce aux équations de CG ou MDRD.

En 2005, la publication de Poggio *et al.* a affirmé que la formule MDRD était beaucoup plus précise que celle de CG et possédait un faible biais dans la population d'insuffisants rénaux diabétiques qu'ils avaient étudiée ^[109].

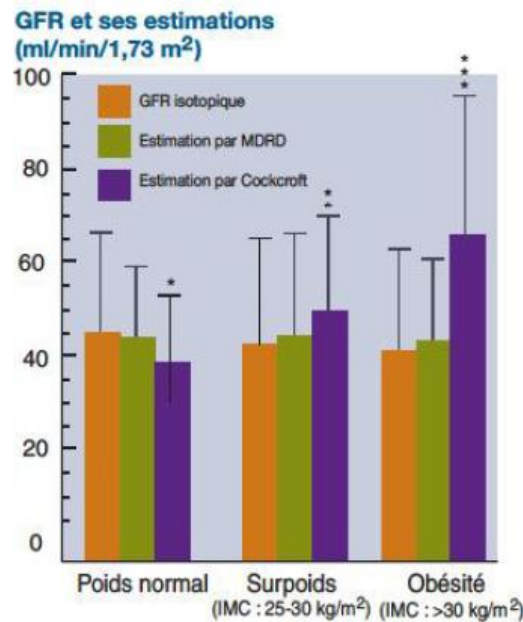
Plus récemment, Rigalleau *et al.* ont souhaité comparer les performances prédictives des équations MDRD et CG chez 160 patients atteints des deux types de diabète (50 patients diabétiques de type 1 et 110 patients diabétiques de type 2), en utilisant le ⁵¹Cr-EDTA pour mesurer le DFG de référence ^[134]. Dans cette étude, la formule MDRD offrait une estimation mieux corrélée au DFG que celle de CG ($r = 0.81$ et $r = 0.74$ respectivement). Par ailleurs, les courbes d'analyses ROC (*receiver operating characteristic*) obtenues et comparant la formule de CG et l'équation MDRD pour le diagnostic de l'IR modérée montraient une meilleure précision diagnostique pour MDRD.



$p < 0.05$ entre les aires sous la courbe

Figure 47 : Courbes ROC comparant la formule de CG et l'équation MDRD pour le diagnostic d'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/min/1.73 m²) chez 160 patients diabétiques ^[134].

Par ailleurs, la faible précision de la formule de CG conduisait à une surestimation du DFG chez les patients en surpoids ou obèses, et à une sous-estimation chez les patients maigres ou dénutris.



* = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.005$ pour Cockcroft et Gault vs i-GFR

Figure 48 : Débit de filtration glomérulaire mesuré par ^{51}Cr -EDTA (i-GFR) chez 122 patients diabétiques néphropathes répartis selon leur IMC ^[135].

En conclusion, les auteurs ont confirmé que la formule de CG n'était pas assez précise, surtout chez les patients diabétiques obèses. L'équation MDRD est de loin plus fiable, mais elle sous-estime systématiquement le DFG lorsque celui-ci est supérieur à 60 mL/min/1.73 m². Ce biais est unanimement reconnu, et les mêmes auteurs l'avaient déjà observé quelques années auparavant lors d'une précédente étude chez 200 sujets diabétiques ^[136], tout comme Chudleigh *et al.* ^[137].

☞ Bien que la formule MDRD sous-estime fréquemment le DFG des patients diabétiques à fonction rénale peu altérée, elle semble là encore être la plus adaptée cette population.

1.3.5. Patients transplantés

1.3.5.1 Transplantation cardiaque

L'IRC est une complication fréquente chez les patients transplantés cardiaques. La prévalence de l'IR terminale varie de 3 % à 10 % dans cette population.

Delanaye *et al.* ont comparé la précision et l'exactitude des formules de CG, MDRD et Mayo pour l'estimation du DFG dans la population de patients transplantés cardiaques ^[138]. La différence entre le DFG estimé par l'équation MDRD et le DFG mesuré à l'aide du ⁵¹Cr-EDTA est supérieure à 20 mL/min/1.73 m² dans 14 % de la population étudiée, alors que ce pourcentage atteint 51 % avec la formule de CG et 55 % avec celle de Mayo. Ces résultats sont donc sans conteste en faveur de l'équation de MDRD, bien que la précision globale reste peu satisfaisante (biais systématique atteignant + 12 mL/min/1.73 m²).

☞ Bien que la formule MDRD offre une estimation du DFG bien meilleure que les autres équations existantes chez les patients transplantés cardiaques, son exactitude reste malgré tout loin d'être parfaite et il convient de l'utiliser avec prudence dans cette population.

1.3.5.2 Transplantation rénale

Bien que la valeur du DFG soit un des éléments d'évaluation du succès de la transplantation rénale, il est extrêmement difficile de l'évaluer chez les patients transplantés rénaux.

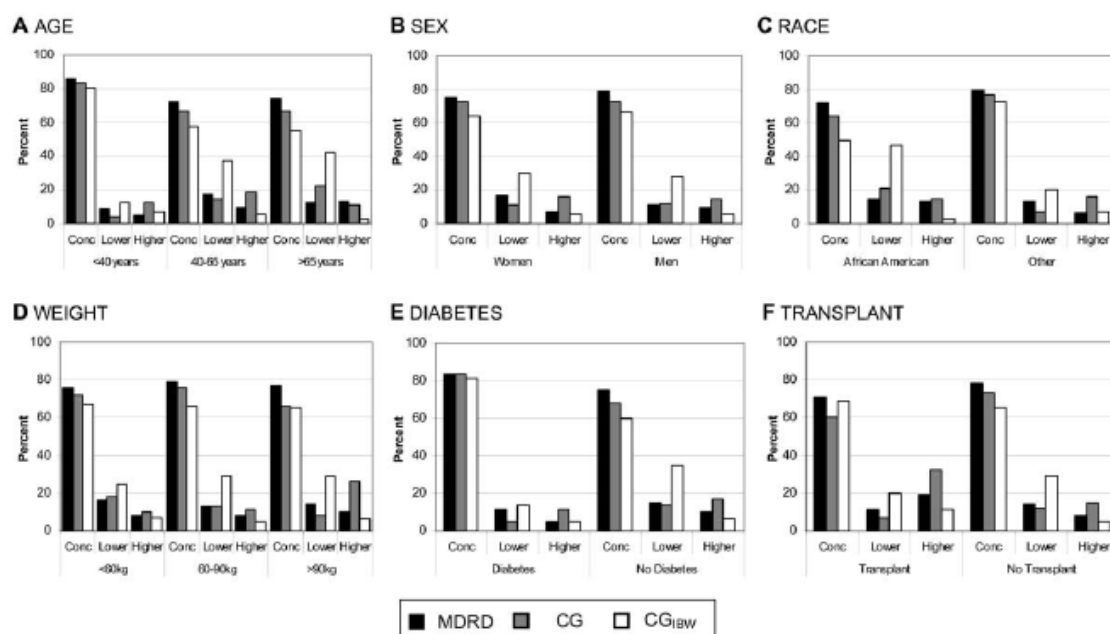
Une étude française dirigée par Mariat *et al.* en 2005 a analysé les performances prédictives des équations de CG et MDRD (MDRD 7 et aMDRD), en utilisant la clairance de l'inuline comme référence, selon les recommandations K/DOQI, chez 284 patients transplantés rénaux ^[139]. Chacune des équations surestime le DFG réel (biais moyen absolu de + 6.6 mL/min/1.73m² pour CG à + 2.1 mL/min/1.73m² pour MDRD7). Pour l'ensemble de la population, les équations MDRD s'avèrent significativement plus précises que la formule de CG : plus de 70 % des DFG estimés au moyen des équations MDRD et aMDRD sont compris dans un intervalle de 30 % de la valeur mesurée par la clairance de l'inuline, alors que ce pourcentage atteint seulement 59 % lorsque le DFG est estimé à l'aide de la formule de CG.

Les auteurs ont également évalué la capacité de ces trois formules à classer les patients dans le stade d'IR approprié selon la classification de la MRC. En utilisant la formule de CG, seulement 57 % des sujets sont affiliés au bon stade d'IR. Les équations MDRD fournissent de meilleurs résultats avec 62.5 % pour aMDRD et 65 % pour MDRD7.

☞ Aucune des formules ne permet de prédire avec précision la fonction rénale du greffon chez les patients transplantés rénaux. Pourtant, la détermination du DFG est essentielle, car son évolution entre trois mois et un an est prédictive de la survie à long terme du greffon. Il serait sans doute souhaitable de mettre au point une équation d'estimation du DFG spécifique. En attendant, l'utilisation des formules MDRD fournit une meilleure estimation du DFG que CG.

1.3.6. Synthèse des recommandations

La figure 49, extraite de l'étude de Stevens *et al.*, résume les différences moyennes observées entre les équations MDRD, CG et CG ajustée selon le poids idéal (CG_{IBW}) pour la répartition des patients en sous-groupes en fonction de catégories d'IR ^[132].



Conc : concordance ; Lower : fonction rénale plus basse ; Higher : fonction rénale plus élevée

Figure 49 : Concordance des équations MDRD, CG et CG ajustée selon le poids idéal (CG_{IBW}) avec le DFG mesuré pour la répartition des patients en sous-groupes en fonction des catégories d'insuffisance rénale ^[132].

L'équation MDRD présente un taux de concordance plus élevé pour chacun des sous-groupes testés. Il est important de noter que l'apport de la correction du poids par le poids idéal dans la formule de CG n'améliore pas la performance de l'équation, les résultats obtenus semblent même moins bons.

Par ailleurs, Stevens *et al.* ont prouvé, en utilisant une base de données de plus de 5000 sujets, que pour 15 médicaments pour lesquels une adaptation posologique à la fonction rénale est recommandée par la Food and Drug Administration (FDA), l'équation MDRD identifie correctement la diminution de posologie nécessaire dans 88 % des cas, contre 85 % lors de l'utilisation de CG, en comparaison au DFG de référence mesuré grâce au ^{125}I -iothalamate [131]. D'autres études sont nécessaires pour corroborer ces résultats, mais il semble désormais plausible de se référer également à l'équation MDRD pour procéder aux adaptations posologiques des médicaments.

2. Biais et limites

Concernant l'étude que nous avons réalisée, plusieurs remarques doivent être formulées. Du fait des limites d'une étude rétrospective sur une longue période, nous n'avons pas pu évaluer l'ensemble des différents paramètres qui ont pu influencer les taux de créatinine sérique et la fonction rénale, comme par exemple le statut nutritionnel des patients, leurs régimes alimentaires, les co-morbidités rénales ou les traitements néphrotoxiques associés, ainsi que d'autres données physiopathologiques comme l'indice de masse musculaire. Il est également regrettable de ne pas disposer des valeurs de DFG de référence pour comparer l'exactitude et la précision des deux formules étudiées.

Il semble clair que la population de corpulence normale, tous âges confondus, a été sous-dosée (- 14.5 % en moyenne (tableau 23)), laissant supposer un manque d'efficacité de la chimiothérapie des patients concernés, et donc une perte de chance potentielle. Il est cependant difficile d'évaluer les conséquences de ce sous-dosage sans recueil prospectif de données résultant d'une étude clinique. Bien que deux études aient démontré une relation entre la réponse au traitement et l'AUC [54, 140], il est délicat d'attribuer le manque de réponse au traitement ou la progression de la maladie à une dose insuffisante de carboplatine. Il aurait cependant été intéressant de pouvoir corrélérer les DFG estimés des différentes formules avec la fréquence et la gravité des effets indésirables (thrombopénie, néphrotoxicité).

Par ailleurs, nous n'avons pas inclus le facteur de correction pour les patients de race noire dans la formule de calcul MDRD, les données relatives à ce critère étant impossibles à recueillir à postériori. Cela correspond malgré tout à environ 21 % de clairance sous-estimée par MDRD dans cette sous-population. Mais d'une manière générale, on estime à moins de 5 % la population africaine traitée en cancérologie dans notre CHRU. Le biais apporté par cette considération est donc jugé comme existant mais faible.

Le modèle d'équivalence cisplatine / carboplatine, bien qu'ayant été validé localement par un radiothérapeute, peut être discuté.

Enfin, notre étude recense toutes les administrations de cisplatine et carboplatine, indépendamment des différents protocoles prescrits. La différence entre les schémas d'administration comparés pour l'étude de la toxicité rénale aura alors un impact certainement non négligeable.

A notre connaissance, aucune étude n'a profité de la détermination rétrospective du DFG par MDRD sur sa cohorte de patients pour évaluer les bonnes pratiques de prescription dans son établissement.

3. Conclusion

En conclusion, la supériorité de l'équation MDRD pour la prédiction du DFG a été largement démontrée, et ce quelles que soient les populations étudiées. En dehors de la population à faible IMC, l'utilisation de la formule de CG n'a désormais plus lieu d'être et doit être abandonnée au profit de la formule MDRD.

D. Plusieurs perspectives d'avenir

1. La cystatine C : un marqueur d'avenir du débit de filtration glomérulaire

1.1. Généralités

La cystatine C (Cys C), anciennement appelée gamma-trace, est un polypeptide non glycosylé, basique (pH = 9,3), composé de 122 acides aminés et dont le poids moléculaire est de 13 260 daltons. Elle appartient à la famille des cystatines, qui sont des inhibiteurs naturels des cystéines protéinases. Ces dernières interviennent dans les phénomènes de catabolisme intracellulaires des peptides et des protéines, lors de la protéolyse des proenzymes et prohormones, dans la destruction du collagène et dans l'effraction des membranes basales par les cellules cancéreuses.

Les premières études mettant en exergue le possible intérêt de la Cys C comme marqueur biologique de la fonction rénale remontent à une trentaine d'années ^[141]. Elle se présente en effet comme un marqueur endogène du DFG idéal, grâce à ses différentes caractéristiques :

- elle est produite à taux constant par l'ensemble des cellules nucléées de l'organisme chez l'homme,
 - il n'existe pas de variation nycthémérale de sa concentration,
 - elle n'est pas sécrétée au niveau tubulaire,
 - sa faible masse moléculaire ainsi que son absence de liaison aux protéines plasmatiques et sa charge positive lui confèrent la propriété d'être filtrée sans contrainte par les glomérules rénaux. Elle est ensuite entièrement réabsorbée au niveau des tubules proximaux, où elle est presque totalement catabolisée, ce qui l'empêche de rejoindre le compartiment sanguin.
- Son mécanisme d'élimination a principalement été étudié chez le rat par Tenstad et son équipe ^[142].

Deux techniques de mesures sont communément employées pour le dosage de la Cys C : les méthodes « *particle enhanced turbidimetric immunoassay* » (PETIA) et « *particle enhanced nephelometric immunoassay* » (PENIA), qui possèdent l'avantage d'être précises, rapides et reproductibles.

1.2. Facteurs physiologiques influencent la production de cystatine C.

1.2.1 Sexe et âge

Il a été démontré que chez les adultes sains de moins de 60 ans, les concentrations de Cys C sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes. Ainsi, les valeurs sériques de référence sont de 0.74 ± 0.10 mg/L chez l'homme, et de 0.65 ± 0.09 mg/L chez la femme. Cette différence disparaît après 60 ans.

Les valeurs de Cys C sont physiologiquement plus élevées chez les nouveau-nés et les prématurés, quels que soient le sexe, le poids ou la taille. Elles décroissent à la naissance, pour retrouver des concentrations identiques à celles de l'adulte à partir de 4 ans. Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation des dosages de Cys C chez les très jeunes enfants, car des valeurs élevées peuvent refléter un DFG bas dans un contexte de maturation rénale ^[143].

Chez l'adulte, des variations de concentrations s'observent à partir de 50-60 ans ^[144-145]. On retrouve alors des taux de l'ordre de 0.83 ± 0.10 mg/L.

1.2.2 Masse musculaire

Le principal facteur limitant dans l'interprétation de la créatininémie est que sa production dépend de la masse musculaire. Elle est en effet [issue](#) du catabolisme de la chaîne azotée, synthétisée par les cellules musculaires.

Au départ, Vinge et son équipe ont publié une étude qui démontrait l'indépendance de la cystatinémie vis-à-vis de la masse musculaire ^[146]. D'autres études plus récentes et dont la méthodologie était plus fiable ont depuis démontré le contraire ^[147].

Cependant, la dépendance partielle de la Cys C vis-à-vis de la masse musculaire demeure inférieure à celle de la créatinine, ce qui lui confère un réel avantage.

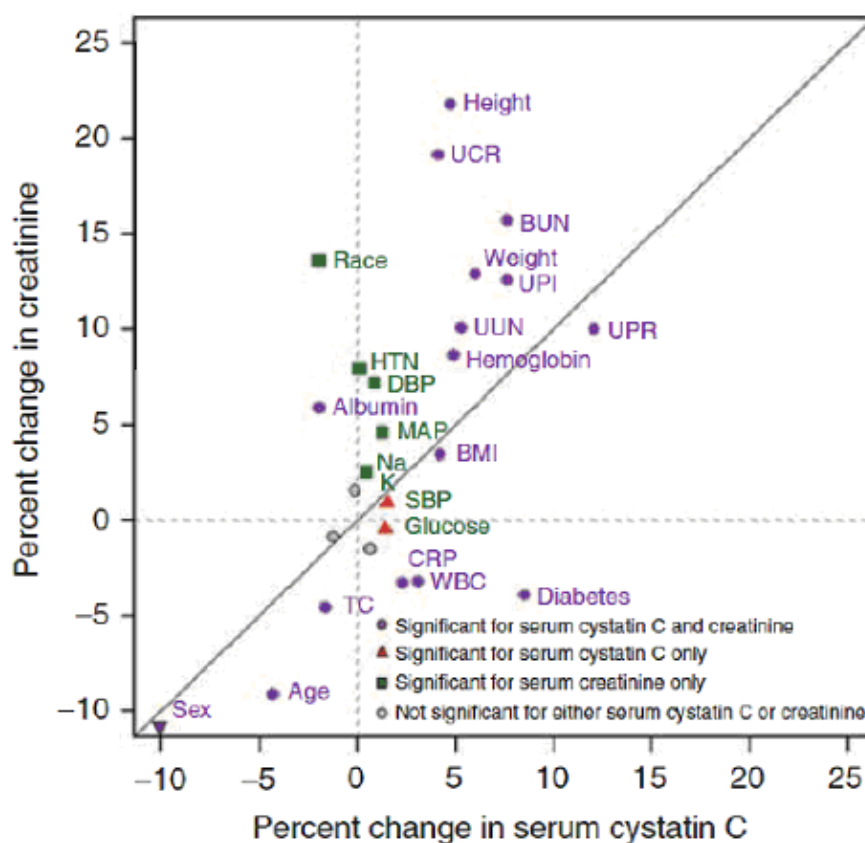
1.2.3 Hormones thyroïdiennes

Deux études publiées en 2003 ont démontré que les concentrations sériques en Cys C augmentent en cas d'hyperthyroïdie ^[148-149]. L'utilisation de la Cys C n'est donc pas recommandée dans les cas de dysthyroïdies.

1.2.4 Autres facteurs

Il semble que l'inflammation joue un rôle dans la production de Cys C. L'augmentation de la C reactive protein (CRP) induirait en effet une augmentation des concentrations de Cys C ^[150]. Il en va de même pour le diabète, qui semble être associé à des valeurs plus élevées de Cys C. D'autres facteurs comme le tabagisme ou la consommation d'alcool semblent avoir une influence sur les valeurs de ce marqueur, et mériteraient d'être étudiés plus en détails ^[151-152].

Les principaux facteurs ayant une influence sur les taux sériques de Cys C et créatinine sont résumés dans la figure 50 :



BUN : blood urea nitrogen, UCR : urine creatinine, UPI : urine phosphate, UUN : urine urea nitrogen, UPR : urine protein, HTN : hypertension, DBP : diastolic blood pressure, MAP : mean arterial pressure, BMI : body mass index, SBP : systolic blood pressure, CRP : C reactive protein, TC : total cholesterol, WBC : white blood cells.

Figure 50 : Facteurs affectant les taux de créatinine et cystatine C sériques, autres que le débit de filtration glomérulaire ^[150].

2. De nombreuses études aux résultats prometteurs

Ce sont Grubb *et al.* qui, en 1985, ont mené les premières études qui ont permis de démontrer que la Cys C et la mesure du DFG par ^{51}Cr -EDTA étaient étroitement corrélées ^[153]. Une dizaine d'années plus tard, Kyhse-Andersen et son équipe ont confirmé l'intérêt de ce marqueur dans le dépistage de l'IR, notamment aux stades débutants ^[154]. Puis en 2000, Rosenthal *et al.* sont parvenus à démontrer une supériorité du dosage de la Cys C par rapport à la créatinine comme marqueur endogène du DFG ^[155]. Ces résultats sont confirmés en 2002 grâce à une méta-analyse réalisée par Dharnidharka *et al.* ^[156].

Ainsi, bien que la Cys C ne soit pas un parfait marqueur du DFG, elle semble globalement plus fiable que la créatinine, notamment pour dépister les formes débutantes d'IR.

Plus récemment, d'autres auteurs ont évoqué l'intérêt d'une formule qui associerait à la fois la Cys C et la créatinine afin d'estimer le DFG ^[157-162].

Tout comme pour la créatinine sérique, de nombreuses formules d'estimation du DFG se basant sur la Cys C plasmatique ont été élaborées. Les principales sont répertoriées dans le tableau 32 :

Références	Population	Formules
Bökenkamp ^[163]	Pédiatrie	$(162/\text{CysC}) - 30$
Tan ^[164]	Diabétiques et sains	$(87.1/\text{CysC}) - 6.87$
Hoek ^[165]	Divers	$(80.35/\text{CysC}) - 4.32$
Larsson ^[166]	Divers	$77.24 * \text{CysC}^{-1.2623}$
Filler ^[167]	Pédiatrie	$91.62 * (1/\text{CysC})^{1.123}$
Le Bricon ^[168]	Greffés	$(78 * [1/\text{CysC}]) + 4$
Sjostrom ^[169]	Divers	$(124/\text{CysC}) - 22.3$
Grubb ^[170]	Divers + pédiatrie	$84.69 * \text{CysC}^{-1.68} * 1.384$ si moins de 14 ans
Rule ^[157]	Divers sauf greffés	$66.8 * \text{CysC}^{-1.3}$ $([66.8 * \text{CysC}^{-1.3}] * [273 * \text{Cr}^{-1.22} * \text{âge}^{-0.299} * 0.738 \text{ si femme}])^{0.5}$
	Greffés	$76.6 * \text{CysC}^{-1.16}$
MacIsaac ^[171]	Diabétiques	$(84.6/\text{CysC}) - 3.2$
Bouvet ^[158]	Pédiatrie	$63.2 * (\text{Cr}/96)^{-0.35} * (\text{CysC}/1.2)^{-0.56} * (\text{poids}/45)^{0.3} * (\text{âge}/14)^{0.4}$
Zappitelli ^[159]	Pédiatrie	- si greffé rénal : $75.94/(\text{CysC}^{1.17}) * 1.2$ - si autre : $(43.82 * e^{0.003 * \text{taille}}) / (\text{CysC}^{0.635} * \text{Cr}^{0.547})$
Ma ^[160]	Divers, Chinois	$169 * \text{Cr}^{-0.608} * \text{CysC}^{-0.63} * \text{âge}^{-0.157} (*0.83 \text{ si femme})$
Stevens ^[161]	Maladie rénale chronique	CKD-EPI- CysC1 = $76.7 * \text{CysC}^{-1.19}$ CKD-EPI- CysC2 = $127.7 * \text{CysC}^{-1.17} * \text{âge}^{-0.13} - (0.91 \text{ si femme}) * (1.06 \text{ si Noir Africain})$ CKD-EPI mixte = $177.6 * \text{Cr}^{-0.65} * \text{CysC}^{-0.57} * \text{âge}^{-0.20} * (0.82 \text{ si femme}) * (1.1 \text{ si Noir africain})$

Cr : créatinine sérique en mg/dL

Tableau 33 : Principales formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire basées sur la cystatine C plasmatique ^[77].

Mais d'une manière générale, ces formules n'ont été que relativement peu validées dans des populations autres que celles à partir desquelles elles ont été conçues. Dans la population générale, il ne semble pas y avoir d'intérêt majeur à utiliser ces formules en comparaison de la formule MDRD, qui est désormais devenue la formule de référence d'estimation du DFG. Néanmoins, elles pourraient trouver leur utilité dans certaines sous-populations spécifiques au sein desquelles les formules basées sur la créatinine se sont montrées relativement peu exactes, comme en pédiatrie, en transplantation, en gériatrie ou chez les patients dénutris.

2.1 Sujets en surpoids ou obèses

Plusieurs études ont montré la corrélation entre un IMC élevé et une augmentation des concentrations de Cys C sérique ^[172-174]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une possible sécrétion de ce marqueur par les adipocytes ^[175, 176].

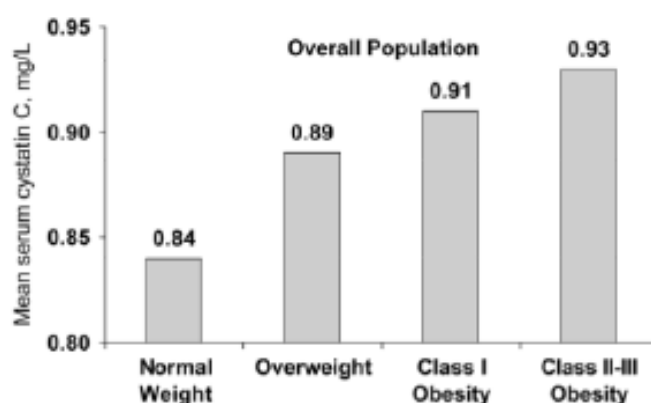


Figure 51 : Concentrations moyennes de cystatine C sérique par catégories d'indice de masse corporelle ^[174].

Bien que quelques auteurs considèrent que l'estimation du DFG à l'aide de la Cys C permette d'obtenir des résultats plus précis et plus spécifiques que les équations basées sur la créatinine sérique ^[177], la corrélation établie entre la concentration de Cys C sérique et l'IMC ne semble pas permettre une utilisation aisée de ce marqueur dans cette sous-population.

2.2 Patients âgés

A partir de quarante ans, l'être humain perd en moyenne 1 à 2 % de sa masse musculaire chaque année. Une diminution des fonctions physiques associée liée au vieillissement est qualifiée de sarcopénie. Celle-ci s'accompagne physiologiquement d'une diminution de la production de créatinine, puisqu'elle est directement corrélée à la masse musculaire. De nombreux facteurs associés comme la dénutrition, l'adynamie ou l'inflammation pouvant être dues à de nombreuses affections chroniques comme les pathologies rhumatismales, peuvent également accentuer les anomalies du métabolisme musculaire du sujet âgé, et ainsi avoir un impact sur l'estimation de leur fonction rénale via les équations prédictives basées sur la créatinine ^[117].

La Cys C semble être un marqueur endogène de la filtration glomérulaire moins sensible aux facteurs métaboliques et extrarénaux que la créatinine chez le sujet âgé ^[178]. Elle permettrait également de dépister plus précocement les altérations modérées du DFG dans cette population ^[166, 179], bien que ces résultats restent à confirmer dans des études de plus grande ampleur.

2.3 Patients diabétiques

La néphropathie diabétique est l'une des principales causes d'IR terminale en Occident. Elle est une des complications les plus fréquentes et les plus redoutables du diabète sucré, qui fait craindre l'évolution vers une IRC. Elle concerne à la fois le diabète de type 1 et de type 2.

Plusieurs études ont souligné l'utilité du dosage de la Cys C chez le diabétique ^[180-181]. En 2003, ces résultats ont été confirmés par Buysschaert et ses collaborateurs, qui ont démontré que la Cys C permettait une meilleure discrimination des patients diabétiques de type 1 et de type 2 selon le DFG que la mesure conventionnelle de la créatinine sérique ^[182]. Plus récemment, ces résultats ont à nouveau été confirmés par une équipe de Saint-Etienne ^[183].

Il semblerait donc que chez les patients diabétiques, le dosage de la Cys C ait un intérêt particulier.

2.4 Patients transplantés

Dans l'ensemble, les équations qui prennent en compte les concentrations sériques de Cys C apporteraient une meilleure performance prédictive du DFG, que ce soit pour les transplantés hépatiques ^[184], les transplantés cardiaques ^[185] ou les transplantés rénaux ^[186-188]. Cependant, l'impact du bénéfice clinique corrélé à leur utilisation reste à démontrer.

Les équations qui semblent être les plus performantes dans les populations transplantés sont celles de Rule ^[157] et Le Bricon ^[168].

2.5 Patients cirrhotiques

La cirrhose est une affection chronique irréversible et diffuse du foie, caractérisée par une fibrose cicatricielle évolutive ou non qui désorganise l'architecture lobulaire normale et la formation de nodules. Il en résulte trois conséquences : une insuffisance hépatocellulaire, une hypertension portale et un état précancéreux.

En 2002, Randers et son équipe ont exposé l'intérêt du dosage de la Cys C comme alternative à la mesure de la filtration glomérulaire chez les patients cirrhotiques ^[189].

2.6 Pédiatrie

Comme nous l'avons décrit précédemment, plusieurs auteurs ont établi que les valeurs de référence de la Cys C étaient très proches pour les adultes et les enfants âgés de plus de un an. Il semblerait que cette molécule permette de détecter l'IR de manière anticipée par rapport à la créatinine dans la population pédiatrique. Cependant, les résultats des différentes études restent contradictoires, certains démontrant l'intérêt de la Cys C ^[163, 190-194], alors que d'autres mettent en évidence le fait qu'elle n'apporte aucun bénéfice ^[195-197]. Plusieurs auteurs ont malgré tout mis au point des formules d'estimation du DFG basées sur les concentrations de Cys C plasmatique (tableau 32) élaborées au sein d'échantillons pédiatriques, mais celles-ci n'ont été que peu validées dans d'autres populations que celles dans lesquelles elles ont été élaborées.

2.7 Patients ayant un terrain cardiovasculaire à risque

La MRC est un important facteur de risque de pathologie cardiovasculaire. Koenig et son équipe ont démontré en 2005 que la Cys C était un marqueur de pronostic important chez les patients atteints de pathologie cardiovasculaire ^[198]. La même année, d'autres auteurs publiaient une étude qui rapportait que la Cys C était un marqueur plus puissant que la créatinine pour évaluer le risque de décès ou d'évènement cardiovasculaire dans la population âgée ^[199].

2.8 Quelle place pour la cystatine C en cancérologie ?

Comme nous l'avons détaillé précédemment, l'intérêt d'un marqueur fiable du DFG est essentiel en cancérologie, notamment pour le calcul des doses individuelles de carboplatine.

En 2005, Thomas *et al.* ont démontré, grâce au développement d'une nouvelle formule basée sur la valeur de la Cys C dans un petit échantillon de population (45 patients) recevant un protocole de chimiothérapie à base de carboplatine, que la Cys C était un marqueur au moins aussi performant que la créatinine pour estimer le DFG ^[200]. Un an plus tard, la même équipe toulousaine publiait dans *Medical Oncology* que chez les patients cancéreux, cette molécule s'avérait être un marqueur plus sensible du DFG que la créatinine sérique, mais que sa performance diagnostique était plus faible que la clairance de la créatinine estimée par CG ^[201].

La principale limite de l'équation de CG est qu'elle n'est pas fiable pour les sujets de poids extrêmes. Elle surestime en effet la clairance du carboplatine à la fois chez les patients obèses et chez les patients cachectiques ^[114]. La formule de Thomas modifiée serait donc la première équation capable de déterminer les doses de carboplatine pour chaque patient, quelles que soient ses variables morphologiques, et avec un biais minime.

2.9 La cystatine C en pratique aujourd'hui

La Cys C se présente donc comme un marqueur endogène du DFG d'intérêt, qui apparaît aujourd'hui comme une alternative crédible à la créatinine sérique. Son utilisation supplantera peut-être celle de la créatinine dans les années à venir, sous réserve que d'autres études

permettent de valider sa supériorité. Certains établissements ont décidé d'utiliser une méthode mixte, se basant à la fois sur l'équation MDRD et sur le dosage de la Cys C pour estimer le mieux possible le DFG ^[202].

Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation quant à la standardisation de sa technique de dosage. Or, ce facteur est essentiel afin d'éviter une hétérogénéité des valeurs mesurées par les différents laboratoires, comme cela s'est produit avec la créatinine avant la standardisation IDMS. Enfin, le coût du dosage de la Cys C reste nettement supérieur à celui de la créatinine, rendant pour l'instant son utilisation délicate dans la pratique quotidienne au sein des établissements de santé.

2. Une nouvelle équation émergente : CKD-EPI

2.1. Développement de la formule

La principale limite de l'équation MDRD est qu'elle surestime systématiquement le DFG des sujets possédant une fonction rénale correcte ^[127]. Pour tenter d'atténuer les nombreuses imperfections de la formule de CG et afin d'améliorer les performances prédictives de la formule MDRD pour des DFG supérieurs à 60 mL/min/1.73 m², une nouvelle formule a été récemment développée. Cette formule, CKD-EPI, a été élaborée en se basant sur un échantillon de 8254 patients issus de 10 études différentes ^[85]. Les études utilisées pour le développement de cette équation étaient limitées à celles qui utilisaient la clairance urinaire de l'iothalamate comme mesure de référence du DFG. L'échantillon était d'âge moyen 47 ans et d'IMC moyen 28 kg/m². Il était composé d'un peu plus de 30 % de sujets Noirs. Le DFG moyen était aux alentours de 68 mL/min/1.73 m². Ainsi, la population étudiée était relativement hétérogène, bien que les sujets de plus de 65 ans et les sujets Noirs fussent peu représentés. L'équation a ensuite été validée dans 16 études sur près de 3900 sujets. L'équation CKD-EPI utilise les mêmes quatre variables que l'équation MDRD abrégée, et les résultats d'estimation du DFG qu'elle fournit s'expriment également en mL/min/1.73 m².

	créatinine	
Africains	$\mu\text{mol/l (mg/dl)}$	
Femmes	$\leq 62 (\leq 0,7)$	$\text{GFR} = 166 \times (\text{créat}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	$> 62 (> 0,7)$	$\text{GFR} = 166 \times (\text{créat}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Hommes	$\leq 80 (\leq 0,9)$	$\text{GFR} = 163 \times (\text{créat}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	$> 80 (> 0,9)$	$\text{GFR} = 163 \times (\text{créat}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Autres		
Femmes	$\leq 62 (\leq 0,7)$	$\text{GFR} = 144 \times (\text{créat}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	$> 62 (> 0,7)$	$\text{GFR} = 144 \times (\text{créat}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Hommes	$\leq 80 (\leq 0,9)$	$\text{GFR} = 141 \times (\text{créat}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	$> 80 (> 0,9)$	$\text{GFR} = 141 \times (\text{créat}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Tableau 34 : Équation CKD-EPI.

Les résultats de cette étude ont permis de démontrer que l'équation CKD-EPI est aussi précise que l'équation MDRD pour les patients aux DFG $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, et considérablement plus précise pour les patients avec un DFG $> 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. D'après Levey *et al.*, la sensibilité et la spécificité des DFG estimés $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ étaient de 91 % et 87 % respectivement avec CKD-EPI, et de 95 % et 82 % respectivement avec MDRD ($p < 0.001$).

La concordance entre les stades d'IRC, basée sur la différence entre les DFG estimé et mesuré, est de 69 % en utilisant l'équation CKD-EPI, contre 64 % pour l'équation MDRD. La classification des patients selon les stades de DFG estimés est différente avec les équations CKD-EPI et MDRD, avec une reclassification à des valeurs significativement plus élevées grâce à CKD-EPI ($p < 0.001$) à partir du stade 3 de MRC (tableau 4) et pour des valeurs de DFG supérieures. Pour les résultats qui diffèrent entre les deux équations, la classification obtenue avec CKD-EPI est plus souvent correcte que la classification fournie par MDRD (63 % contre 34 % respectivement, $p < 0.001$). Ces résultats indiquent une meilleure classification des patients selon les stades de MRC grâce à l'utilisation de l'équation CKD-EPI, conduisant à une diminution de la prévalence estimée de l'IRC (11.5 % contre 13.1 % avec MDRD, soit approximativement 3 millions de personnes en moins sur la population américaine), principalement due à une réduction de la prévalence du stade 3 de MRC (6.3 % avec CKD-EPI contre 7.8 % avec MDRD).

Les auteurs concluent donc à une nouvelle méthode d'estimation du DFG, plus fiable que toutes celles déjà connues, et notamment que l'équation MDRD, grâce à un biais plus fiable, notamment pour les valeurs élevées de DFG, bien que la précision ne soit pas optimale.

2.2. Performances des estimations du débit de filtration glomérulaire selon CKD-EPI dans différentes populations

En 2010, Stevens *et al.* ont publié un article comparant les performances des équations CKD-EPI et MDRD pour estimer les DFG > 60 mL/min/1.73 m² [203]. Le tableau 34 compare les biais des deux équations selon le niveau de DFG estimé.

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Equation	No.	Median Bias (95% CI)	Median % Bias (95% CI)
Overall	CKD-EPI	3896	2.2 (1.8, 2.6)	4.4 (3.7, 5.1)
	MDRD	3896	5.4 (5.0, 5.9)	10.3 (9.7, 11.1)
>120	CKD-EPI	220	-2.9 (-5.1, -0.1)	-2.4 (-4.2, -0.1)
	MDRD	159	-8.0 (-9.8, -2.7)	-6.7 (-7.9, -2.0)
90-119	CKD-EPI	784	1.9 (0.2, 4.0)	1.9 (0.3, 3.9)
	MDRD	513	10.0 (6.9, 11.3)	8.6 (6.3, 10.2)
60-89	CKD-EPI	990	4.2 (3.2, 5.5)	5.6 (4.1, 6.9)
	MDRD	1124	11.9 (11.0, 13.0)	14.3 (12.9, 11.3)
30-59	CKD-EPI	1293	2.1 (1.6, 2.7)	4.8 (3.6, 6.0)
	MDRD	1450	4.9 (4.4, 5.5)	10.2 (9.2, 11.3)
16-29	CKD-EPI	469	1.9 (1.1, 2.5)	7.6 (4.8, 9.8)
	MDRD	509	2.0 (1.3, 2.6)	8.1 (5.2, 10.2)
< 15	CKD-EPI	140	0.9 (0.3, 1.7)	8.9 (2.6, 13.9)
	MDRD	141	0.8 (0.3, 1.4)	6.7 (2.7, 12.0)

Note : le biais est calculé de la façon suivante : mGFR – eGFR ; % biais est calculé 100 * (mGFR – e GFR)/mGFR

Tableau 35 : Comparaison des performances des équations CKD-EPI et MDRD pour estimer le DFG [203].

Lorsque le DFG atteint un niveau inférieur à 30 mL/min/1.73 m², les deux équations ont un biais similaire. Au dessus de ce seuil, l'équation CKD-EPI présente un biais inférieur.

Depuis, d'autres auteurs ont évalué l'apport de l'équation CKD-EPI par rapport aux formules déjà existantes dans diverses sous-populations. En 2010, Michels *et al.* ont comparé la performance des formules de CG, MDRD et CKD-EPI en fonction de l'âge, du DFG et du poids ^[204]. Le biais moyen pour l'ensemble de la population est plus faible avec l'équation MDRD, alors que la meilleure précision est obtenue avec CKD-EPI, bien qu'elle ne soit pas significativement différente de celle obtenue avec MDRD.

La classification des patients selon les stades de MRC en fonction des DFG mesurés et estimés est correcte dans 63 % des cas lors de l'utilisation de la formule de CG. Dans 29 % des cas, CG sous-estime la fonction rénale, et la surestime dans 8 % des cas. Avec MDRD, 65 % des patients sont classés de façon correcte, avec une sous-estimation de la fonction rénale dans 15 % des cas et une surestimation dans 20 % des cas. L'équation CKD-EPI est la plus performante, avec 69 % de patients affiliés aux bons stades de MRC (sous-estimation dans 23 % des cas et surestimation dans 8 % des cas). Elle fournit la plus haute précision chez les patients avec une IRC de stade 1 (92.7 %) ; cependant sans différence statistique significative de la précision obtenue avec CG (87.8 %) ou MDRD (89.0 %). Dans le groupe de patients ayant les plus bas DFG, MDRD présente une meilleure précision, bien que proche de celle obtenue avec CKD-EPI. Les auteurs se sont également intéressés à l'effet du sexe sur les formules d'estimation du DFG, obtenant la meilleure précision avec l'équation MDRD chez les hommes (86.4 %), alors que chez les femmes elle est atteinte avec CKD-EPI (84.3 %). La formule de CG fournit des résultats bien inférieurs (76.3 % pour les hommes et 72.5 % pour les femmes). Cependant, MDRD et CKD-EPI ne diffèrent pas vraiment l'une de l'autre (84.7 % chez les hommes avec CKD-EPI et 77.1 % chez les femmes avec MDRD).

L'âge semble avoir une influence plus limitée sur la précision des trois formules, atteignant 82.6 % avec MDRD et CKD-EPI contre 69.7 % avec CG chez les sujets jeunes ; et 81.8 % avec MDRD et CKD-EPI contre 75.0 % avec CG chez les sujets âgés.

L'étude de l'influence de l'IMC permet de confirmer la supériorité de MDRD pour l'estimation du DFG chez les sujets obèses, avec une précision évaluée à 97.0 %. Ce résultat diffère de façon considérable de celui obtenu avec CG (57.1 %), mais pas de celui donné par CKD-EPI (87.0 %). En revanche, chez les patients maigres, CG fournit la meilleure précision (80.0 % contre 66.7 % pour MDRD et 60.0 % pour CKD-EPI). En conclusion, Michels et ses collaborateurs confirment que le biais absolu de chacune des formules d'estimation du DFG est influencé par l'âge. Les équations MDRD et CKD-EPI sont également influencées par le DFG. Le poids et l'IMC ont un impact majoritaire sur CG.

Une autre équipe américaine s'est principalement intéressée à l'impact de l'utilisation de l'équation CKD-EPI sur la prévalence de l'IRC et les comorbidités associées ^[205]. Leur étude confirme les résultats de Stevens *et al.* ^[203], démontrant que l'utilisation de l'équation CKD-EPI permet de classer 10 % de patients en moins dans les stades de MRC 3 à 5, contribuant ainsi à une diminution de la prévalence de l'IRC. Le nombre de patients de moins de 60 ans considérés insuffisants rénaux chroniques en se basant sur le DFG estimé diminue de 35 % avec CKD-EPI par rapport à MDRD. Ces résultats sont corroborés par Matsushita *et al.*, qui publient en 2012 une étude dans laquelle environ un quart des participants sont reclassés dans une catégorie de DFG plus haute avec CKD-EPI qu'avec MDRD, diminuant la prévalence de l'IRC dans toutes les cohortes, à l'exception des sujets âgés ^[206]. Ils démontrent que l'équation CKD-EPI est un meilleur prédicteur de risque que MDRD chez les patients insuffisants rénaux, ainsi que chez les sujets ayant un DFG plus élevé. De même, CKD-EPI estime le risque clinique plus précisément que MDRD chez les Asiatiques. Pour les sujets Noirs, la performance de CKD-EPI est au moins aussi bonne que MDRD, voire même légèrement supérieure. Les auteurs concluent ainsi que l'équation CKD-EPI permet une estimation du DFG plus juste en diminuant la prévalence de l'IRC dans la population globale, sans générer d'augmentation de coûts pour les laboratoires d'analyses. Cette nouvelle équation permettrait donc une prévention plus efficace et ciblée, ainsi qu'un meilleur suivi des comorbidités liées à l'IRC.

Jones considère même que la formule la plus appropriée pour procéder aux adaptations posologiques de médicaments selon le DFG est celle de CKD-EPI ^[98].

Chez les sujets diabétiques de type 2, Iliadis *et al.* ont démontré que les équations MDRD et CKD-EPI surestiment le DFG mesuré (10.0 % et 9.5 % respectivement) ^[207]. La capacité des deux formules à détecter l'IR moyenne et modérée est la même. En revanche, l'équation CKD-EPI semble plus fiable pour estimer le DFG des patients ayant une fonction rénale normale. La même année, une équipe italienne a démontré qu'estimer le DFG de patients diabétiques de type 2 avec CKD-EPI, en comparaison avec MDRD, fournit une meilleure définition du poids de la maladie cardiovasculaire globale, en terme de prévalence et de score de risque de maladie coronarienne, de par la diminution de la prévalence de l'IRC ^[208].

Chez les sujets cirrhotiques en revanche, l'équation MDRD à 6 variables semble estimer le DFG plus précisément que CKD-EPI ^[209].

2.3. Conclusion

Au regard des résultats de ces différentes études, bien qu'il soit établi que la nouvelle équation CKD-EPI améliore l'estimation du DFG par rapport à MDRD (notamment pour les patients possédant un DFG supérieur à 60 mL/min/1.73 m²), cette évolution reste très limitée face à sa sophistication mathématique.

Conclusion

La valeur biologique « DFG » n'est pas seulement un marqueur de la fonction rénale, il s'agit de l'élément central du système de classification de la maladie rénale chronique. Son évaluation constitue donc un enjeu majeur et déterminant pour l'adaptation posologique des médicaments, et plus particulièrement des anticancéreux.

Chez le patient cancéreux, la détermination du niveau de fonction rénale par l'estimation du DFG permet une meilleure prise en charge à la fois sur le plan clinique mais aussi thérapeutique. L'adaptation posologique au niveau de fonction rénale limite la survenue de surdosage et donc d'effets toxiques dose-dépendants, fréquents lors de chimiothérapies.

Les sels de platine, et notamment le cisplatine, participent à la dégradation de la fonction rénale. La prescription de ce dernier et le recours ou non au carboplatine reposent sur une simple estimation du DFG, avec une valeur seuil définie selon la formule MDRD. En cas d'indication du carboplatine, la dose est calculée par la formule de Calvert selon une estimation définie par l'équation de CG, ce qui constitue un paradoxe de taille. Celle-ci peut alors s'avérer très erronée, entraînant des écarts de doses selon les formules allant de -20 % à plus de 50 % dans les sous-populations étudiées. L'impact du choix de la méthode d'estimation du DFG en termes de toxicités induites et de pertes de chance potentielles pour le patient ne peut être ignoré.

L'idéal pour une évaluation optimale de la fonction rénale serait de pouvoir déterminer la valeur du DFG par clairance isotopique, méthode de référence cependant impossible à appliquer dans la pratique clinique courante. Par ailleurs, il ne semblerait pas judicieux de recourir à cette méthode imprécise et coûteuse pour des écarts de doses moyens de 6 % seulement pour les patients aux IMC > 18.5 kg/m². Il est donc essentiel de posséder des outils d'estimation fiables et adaptés. L'équation MDRD remplit ce rôle de façon significativement plus efficace que les autres formules existantes. Son principal atout est qu'elle permet une meilleure reconnaissance de l'insuffisance rénale, pathologie reconnue pour avoir un effet délétère sur le pronostic vital du patient cancéreux. Elle a largement démontré sa supériorité sur la formule de CG quelle que soit la catégorie de patients analysée. Ses seules limites d'utilisation sont les valeurs très élevées de DFG et les patients avec un faible IMC, qui représentent une faible proportion des patients traités en cancérologie. C'est pourquoi il existe aujourd'hui un consensus autour de l'équation MDRD, qui a véritablement supplanté la formule de CG.

Les nouvelles équations CKD-EPI améliorent, certes légèrement l'estimation du DFG, mais trop peu en regard de leur sophistication mathématique. Il en va de même pour les estimateurs

intégrant la Cys C, pour lesquels le problème majeur demeure la standardisation de mesure de ce marqueur.

L'équation MDRD, dans la version à quatre variables et corrigée pour être utilisée avec une créatininémie standardisée IDMS, est actuellement l'estimateur de référence du DFG car le plus performant. Il convient donc désormais de standardiser son utilisation pour l'adaptation individuelle des doses de carboplatine, afin de permettre à chaque patient traité de bénéficier d'une thérapeutique optimale, aussi bien en termes d'efficacité que de préservation de sa fonction rénale.

Références

^[1] Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, *et al.* Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1376-84.

^[2] Site de l'Institut National du Cancer

<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html> (MAJ 29/11/11)

Sources :

Période 1980 à 1985 : Belot A, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008; 56(3): 159-175.

Période 1990 à 2011 : HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2011. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011.

^[3] Site de l'Institut National du Cancer

<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/22-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html> (MAJ 29/11/11)

Sources :

Période 1984 à 2008 : InVS. Mortalité observée par cancer en France métropolitaine entre 1984 et 2008.

HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm. Projection d'incidence et de mortalité par cancer en France en 2011.

^[4] Site de l'INSERM

<http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/enjeux/enjeux-medicaux>

^[5] Site de l'Institut National du Cancer

Rapport Situations de la chimiothérapie des cancers en 2010 INCA

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Situation_de_la_chimiotherapie_des_cancers_en_2010-3.pdf

^[6] Site de l'Institut National du Cancer

<http://www.e-cancer.fr/les-cancers/generalites/la-division-cellulaire> (MAJ 21/10/09)

^[7] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.

^[8] La cellule cancéreuse et le tissu cancéreux (chapitre 8) V. Costes, F.P. Chatelet. Mai 2005 Site d'oncologie générale de la faculté de médecine de Caen

<http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/umvf/anapath/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Chapitre8/leconimprim.pdf>

^[9] Campbell, N.A, (1993) Biologie, p. 233

^[10] Site d'illustration médicale et scientifique – Biologie cellulaire.

<http://www.illustration-medicale.fr/biologie.php?action=afficheFolio&id=120&idGal=3>

Laboratoire Roche

^[11] Site InfoCancer

<http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/qu-est-ce-que-le-cancer/canceristaion-et-mutation-genetique.html> (MAJ 06/06/12)

^[12] [Dossier](#) du CNHIM. Médicaments utilisés en cancérologie. 6^{ème} édition. 2008.

[13] Site de l'Association Française d'Urologie

Chimiothérapie : principes pratiques. Oudard S. Prog Urol, 2002, 1202, 1, 19-30.

<http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/chimiotherapie-principes-pratiques.html>

[14] Site de la Ligue contre le Cancer

Thérapie ciblée : une révolution médicale ? Bleichner O.

http://www.ligue-cancer.net/cd95/article/1774_therapie-ciblee-une-revolution-medicale- (MAJ 09/05/08)

[15] Site de l'Institut National du Cancer

<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/5-prise-en-charge/79-chimiotherapie/98-les-molecules-anti-cancereuses-depenses-et-innovation.html> (MAJ 16/07/12)

[16] Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. Nature. 1965 Feb 13;205:698-9.

[17] Rosenberg B. [Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy](#). *Naturwissenschaften*, 1973, [Volume 60, Number 9](#), Pages 399-406.

[18] Lansiaux A. (2000) Le JM216, un dérivé du platine actif par voie orale; Bull Cancer, 87, 531-536.

[19] Akasa H, Togashi M, Nishio Y *et al.* (1992) Phase II study of cis-diammine(glycolato)platinum, 254-S, in patients with advanced germ-cell testicular cancer, prostatic cancer and transitional-cell carcinoma of the urinary tract.; Cancer Chemother Pharmacol, 31, 187-192.

[20] Médicaments antitumoraux dérivés du platine

Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique

http://frontal.univ-angers.fr/unspf/2008_Bordeaux_Nuhrich_M%C3%A9dicaments_Antitumoraux/co/antitumoraux_web-etu.html (MAJ 22/10/08)

[21] Lacoste S. Fréquence et réparation de dommages à l'ADN associés à la 4-(méthylnitrosoamino)-1-(3-pyridil)-1-butanone (nnk), une nitrosamine spécifique du tabac.

<http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/24219/ch01.html> (MAJ 2007)

[22] Tranchand D. Guide pratique de pharmacocinétique clinique en oncologie. 2^{ème} édition : FRISON-ROCHE 1997.

[23] Site Pharmacorama. Allain P. Modèle à 2 compartiments.

<http://www.pharmacorama.com/cinetique/c13.php> (MAJ 15/02/03)

[24] Allain P, Heudi O, Cailleux A, *et al.* Early transformation of oxaliplatin following its intravenous administration to cancer patients. Drug Metab Dispos. 2000 Nov;28(11):1379-84.

[25] Tosetti F, Rocco M, Fulco RA, *et al.* Serial determination of platinum, protein content and free sulfhydryl levels in plasma of patients treated with cisplatin or carboplatin. Anticancer Res. 1988 May-Jun;8(3):381-6.

[26] Patel M, Godwin K, McKully C, *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of carboplatin and cisplatin. Proc Am Assoc Cancer Res.1996;37:2753.

[27] Gaver RC, George AM, Deeb G. *In vitro* stability, plasma protein binding and blood partitioning of C14-carboplatin. Cancer Cancer Chemother Pharmacol. 1987;20(4):271-6.

[28] Boisdron-Celle M, Lebouil A, Allain P, *et al.* Pharmacocinétique clinique comparative des dérivés du platine. Bull Cancer. 2001 Aug;88 Spec No:S14-9.

- [29] Barnham KJ, Duran MI, Murdoch P del S, *et al.* Ring opened adducts of the anticancer drug carboplatin with sulphur amino acids. [Inorg Chem](#). 1996 Feb 14;35(4):1065-1072.
- [30] Chatelut E. Adaptation de posologie des médicaments anticancéreux. Université Paul-Sabatier et Institut Claudius Régaud, Toulouse. Congrès de la SFPO, Cannes, le 14/10/2005.
- [31] Johnson SW, Stevenson JP, O'Dwyer PJ. (2005) Platinum Agents. 185-97.
- [32] Site Drug Information Online
<http://www.drugs.com/monograph/carboplatin.html>
- [33] Anon. Drugs of choice for cancer. *Treat Guidel Med Lett*. 2003; 1: 41-52.
- [34] [McGuire WP 3rd](#), [Arseneau J](#), [Blessing JA](#), *et al.* A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. [J Clin Oncol](#). 1989 Oct;7(10):1462-8.
- [35] [Weiss GR](#), [Green S](#), [Hannigan EV](#), *et al.* A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. [Gynecol Oncol](#). 1990 Dec;39(3):332-6.
- [36] [Lira-Puerto V](#), [Silva A](#), [Morris M](#), *et al.* Phase II trial of carboplatin or iproplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991; 28:391-6.
- [37] Allen JC, Walker R, Luks E, *et al.* Carboplatin and recurrent childhood brain tumors. *J Clin Oncol*. 1987 Mar;5(3):459-63.
- [38] Friedman HS, Krischer JP, Burger P, *et al.* Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 1992 Feb;10(2):249-56.
- [39] Warnick RE, Prados MD, Mack EE, *et al.* A phase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurooncol*. 1994;19(1):69-74.
- [40] Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1991 May;9(5):860-4.
- [41] Matsutani M, Sano K, Takakura K, *et al.* Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg*. 1997 Mar;86(3):446-55.
- [42] Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, *et al.* Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol*. 1993 Apr;11(4):598-606.
- [43] Bokemeyer C, Köhrmann O, Tischler J, *et al.* A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol*. 1996 Dec;7(10):1015-21.
- [44] Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, *et al.* Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):1844-52.
- [45] Broun ER, Nichols CR, Kneebone P, *et al.* Long-term outcome of patients with relapsed and refractory germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue. *Ann Intern Med*. 1992 Jul 15;117(2):124-8.

- [46] Motzer RJ, Bosl GJ. High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: recent advances and future directions. *J Natl Cancer Inst.* 1992 Nov 18;84(22):1703-9.
- [47] Petrioli R, Frediani B, Manganelli A, *et al.* Comparison between a cisplatin-containing regimen and a carboplatin-containing regimen for recurrent or metastatic bladder cancer patients: a randomized phase II study. *Cancer.* 1996 Jan 15;77(2):344-51.
- [48] Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B, *et al.* Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: an active and tolerable outpatient regimen. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):255-60.
- [49] Redman BG, Smith DC, Flaherty L, *et al.* Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1844-8.
- [50] Dreicer R, Manola J, Roth BJ, *et al.* Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer.* 2004 Apr 15;100(8):1639-45.
- [51] Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, *et al.* Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol.* 1995 Apr;13(4):902-9.
- [52] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, *et al.* Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2786-92.
- [53] Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Janus N, *et al.* Chemotherapy and renal toxicity. *Bull Cancer.* 2008 May 28;95 FMC Onco:F96-103.
- [54] Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, *et al.* Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1992 Apr;10(4):520-8.
- [55] Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, *et al.* Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989 Nov;7(11):1748-56.
- [56] Egorin MJ, Reyno LM, Canetta RM, *et al.* Modeling toxicity and response in carboplatin-based combination chemotherapy. *Semin Oncol.* 1994 Oct;21(5 Suppl 12):7-19.
- [57] Chatelut E, Canal P, Brunner V, *et al.* Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Apr 19;87(8):573-80.
- [58] Dooley MJ, Poole SG, Rischin D, *et al.* Carboplatin dosing: gender bias and inaccurate estimates of glomerular filtration rate. *Eur J Cancer.* 2002 Jan;38(1):44-51.
- [59] Hulin A, Chatelut E, Royer B, *et al.* Suivi thérapeutique pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du carboplatine. *Thérapie.* 2010 May-Jun;65(3):157-62. Epub 2010 Aug 11.
- [60] Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev.* 2007 Feb;33(1):9-23.
- [61] Ishikawa T, Ali-Osman F. Glutathione-associated cis-diamminedichloroplatinum(II) metabolism and ATP-dependent efflux from leukemia cells. Molecular characterization of glutathione-platinum complex and its biological significance. *J Biol Chem.* 1993 Sep 25;268(27):20116-25.
- [62] Godwin AK, Meister A, O'Dwyer PJ, *et al.* High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Apr 1;89(7):3070-4.

- [63] Hosking LK, Whelan RD, Shellard SA, *et al.* An evaluation of the role of glutathione and its associated enzymes in the expression of differential sensitivities to antitumour agents shown by a range of human tumour cell lines. *Biochem Pharmacol.* 1990 Oct 15;40(8):1833-42.
- [64] Nishimura T, Newkirk K, Sessions RB, *et al.* Immunohistochemical staining for glutathione S-transferase predicts response to platinum-based chemotherapy in head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 1996 Nov;2(11):1859-65.
- [65] Surowiak P, Materna V, Kaplenko I, *et al.* Augmented expression of metallothionein and glutathione S-transferase pi as unfavourable prognostic factors in cisplatin-treated ovarian cancer patients. *Virchows Arch.* 2005 Sep;447(3):626-33.
- [66] Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene.* 2003 Oct 20;22(47):7265-79.
- [67] Huang JC, Zamble DB, Reardon JT, *et al.* HMG-domain proteins specifically inhibit the repair of the major DNA adduct of the anticancer drug cisplatin by human excision nuclease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Oct 25;91(22):10394-8.
- [68] Du Bois A, [Lück HJ](#), Meier W, *et al.* A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3;95(17):1320-9.
- [69] National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: (Suppl 1): 1-266.
- [70] Levey AS, Coresh J, Balk E, *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(2):137-47.
- [71] Dalton RN. Serum creatinine and glomerular filtration rate: perception and reality. *Clin Chem.* 2010 May;56(5):687-9.
- [72] Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, *et al.* La créatinine : d'hier à aujourd'hui. *Ann Biol Clin (Paris).* 2010 Sep-Oct;68(5):531-43.
- [73] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100.
- [74] Livio F, Biollaz J, Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Rev Med Suisse.* 2008 Nov 26;4(181):2596-600.
- [75] Séronie-Vivien S, Galteau MM, Carlier MC, *et al.* [Improving the interlaboratory variation for creatinine serum assay]. *Ann Biol Clin (Paris).* 2004 Mar-Apr;62(2):165-75.
- [76] Panteghini M, Myers GL, Miller WG, *et al.* The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(10):1287-92.
- [77] Maillard N, Delanaye P, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (II). Estimation du débit de filtration glomérulaire. *EMC* 2011 18-011-A-11.
- [78] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.

- ^[79] Klahr S, Levey AS, Beck GJ, *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Mar 31;330(13):877-84.
- ^[80] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, *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 Mar 16;130(6):461-70.
- ^[81] Levey AS, Greene TO, Kusel JW, *et al.* A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11:155A, 2000. (abstract)
- ^[82] Levey AS, Coresh J, Greene T, *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54.
- ^[83] Myers GL, Miller WG, Coresh J, *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* 2006 Jan;52(1):5-18.
- ^[84] Séronie-Vivien S, Pieroni L, Galteau MM, *et al.* Évolution des modalités d'évaluation de la fonction rénale basée sur la créatinine entre 2005 et 2008 : conséquences pour les biologistes. *Ann Biol Clin (Paris).* 2008 May-Jun;66(3):263-8.
- ^[85] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
- ^[86] Bjornsson TD, Cocchetto DM, McGowan FX, *et al.* Nomogram for estimating creatinine clearance. *Clin Pharmacokinet.* 1983 Jul-Aug;8(4):365-9.
- ^[87] Davis GA, Chandler MH. Comparison of creatinine clearance estimation methods in patients with trauma. *Am J Health Syst Pharm.* 1996 May 1;53(9):1028-32.
- ^[88] Edwards KD, Whyte HM. Plasma creatinine level and creatinine clearance as tests of renal function. *Australas Ann Med.* 1959 Aug;8:218-24.
- ^[89] Gates GF. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: an analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am J Kidney Dis.* 1985 Mar;5(3):199-205.
- ^[90] Hull JH, Hak LJ, Koch GG, *et al.* Influence of range of renal function and liver disease on predictability of creatinine clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Apr;29(4):516-21.
- ^[91] Jelliffe RW. Letter: Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med.* 1973 Oct;79(4):604-5.
- ^[92] Mawer GE, Lucas SB, Knowles BR, *et al.* Computer-assisted prescribing of kanamycin for patients with renal insufficiency. *Lancet.* 1972 Jan 1;1(7740):12-5.
- ^[93] Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, *et al.* Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation.* 1995 Jun 27;59(12):1683-9.
- ^[94] Walser M, Drew HH, Guldán JL. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993 Nov;44(5):1145-8.
- ^[95] Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, *et al.* Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 21;141(12):929-37.
- ^[96] Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med.* 1988 Jun;84(6):1053-60.

- [97] Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Sep;20(9):1791-8.
- [98] Jones GR. Estimating renal function for drug dosing decisions. *Clin Biochem Rev*. 2011 May;32(2):81-8.
- [99] Flamant M, Boulanger H, Azar H, *et al*. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique ? *Presse Med*. 2010 Mar;39(3):303-11.
- [100] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, *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 Mar;16(3):763-73.
- [101] Nagao S, Fujiwara K, Imafuku N, *et al*. Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula. *Gynecol Oncol*. 2005 Nov;99(2):327-33.
- [102] Poole SG, Dooley MJ, Rischin D. A comparison of bedside renal function estimates and measured glomerular filtration rate (Tc99mDTPA clearance) in cancer patients. *Ann Oncol*. 2002 Jun;13(6):949-55.
- [103] Murray PT, Ratain MJ. Estimation of the glomerular filtration rate in cancer patients: a new formula for new drugs. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2633-5.
- [104] Barraclough LH, Field C, Wieringa G, *et al*. Estimation of renal function -- what is appropriate in cancer patients? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Dec;20(10):721-6.
- [105] Holweger K, Lipp HP, Beijnen JH, *et al*. Evaluation of a non cystatin-C-based novel algorithm to calculate individual glomerular filtration rate in cancer patients receiving carboplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Sep;68(3):693-701.
- [106] Barry A, O'Cearbhaill R, Griffin D, *et al*. Evaluation of carboplatin dosage based on 4-variable modification of diet in renal disease equation. *Ir J Med Sci*. 2009 Sep;178(3):301-7.
- [107] Praga M. Obesity: a neglected culprit in renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Jul;17(7):1157-9.
- [108] Allard J. Évaluation de la fonction rénale du sujet obèse. *Obes* 2011 ; 6 (1) 7-10.
- [109] Poggio ED, Wang X, Greene T, *et al*. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):459-66.
- [110] Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, *et al*. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1003-9.
- [111] Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, *et al*. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis*. 2005 Aug;46(2):233-41.
- [112] van de Ree MA, Christiaan G, Huisman MV, *et al*. Monitoring renal function in obese patients with type 2 diabetes mellitus in daily practice. *Diabetes Nutr Metab*. 2001 Apr;14(2):66-70.
- [113] Ekhardt C, Rodenhuis S, Schellens JH, *et al*. Carboplatin dosing in overweight and obese patients with normal renal function, does weight matter? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009 Jun;64(1):115-22.
- [114] Herrington JD, Tran HT, Riggs MW. Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI ≥ 27 or cachexia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 Jan;57(2):241-7.
- [115] Vincent H, Caillet P, Culine S, *et al*. Spécificités et recommandations concernant la chimiothérapie chez le sujet âgé : toxicité rénale et cardiaque. *Neurol psychiatr gériatr* (2011) doi: 10.1016/j.npg.2011.06.006.
- [116] Coresh J, Astor BC, Greene T, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jan;41(1):1-12.

- [117] Froissart M, Rossert J. Comment estimer la fonction rénale chez le sujet âgé ? *Rev Prat.* 2005 Dec 31;55(20):2223-9.
- [118] Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, *et al.* Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem.* 2005 Jan;42(Pt 1):11-8.
- [119] Marx GM, Blake GM, Galani E, *et al.* Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann Oncol.* 2004 Feb;15(2):291-5.
- [120] Lamb EJ, Webb MC, O'Riordan SE. Using the modification of diet in renal disease (MDRD) and Cockcroft and Gault equations to estimate glomerular filtration rate (GFR) in older people. *Age Ageing.* 2007 Nov;36(6):689-92.
- [121] Lamb EJ, Webb MC, Simpson DE, *et al.* Estimation of glomerular filtration rate in older patients with chronic renal insufficiency: is the modification of diet in renal disease formula an improvement? *J Am Geriatr Soc.* 2003 Jul;51(7):1012-7.
- [122] Carbonnel C, Seux V, Pauly V, *et al.* Quelle méthode d'évaluation de la fonction rénale utiliser chez le sujet âgé hospitalisé en unité de court séjour gériatrique ? Comparaison de quatre méthodes. *Rev Med Interne.* 2008 May;29(5):364-9.
- [123] Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, *et al.* Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol.* 2007 Aug;18(8):1314-21.
- [124] Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, *et al.* International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer.* 2007 Jan;43(1):14-34.
- [125] Aapro M, Launay-Vacher V. Importance of monitoring renal function in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012 May;38(3):235-40.
- [126] Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, *et al.* Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2749-57.
- [127] Hallan S, Asberg A, Lindberg M, *et al.* Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis.* 2004 Jul;44(1):84-93.
- [128] Faluyi OO, Masinghe SP, Hayward RL, *et al.* Accuracy of GFR estimation by the Cockcroft and Gault, MDRD, and Wright equations in Oncology patients with renal impairment. *Med Oncol.* 2012 Jun;29(2):755-60.
- [129] Raj GV, Iasonos A, Herr H, *et al.* Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for Cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 1;24(19):3095-100.
- [130] de Lemos ML, Hsieh T, Hamata L, *et al.* Evaluation of predictive formulae for glomerular filtration rate for carboplatin dosing in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):1063-9.
- [131] Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, *et al.* Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jul;54(1):33-42.
- [132] Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, *et al.* Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group - a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):2894-9.
- [133] Rigalleau V, Beauvieux MC, Gonzalez C, *et al.* Estimation of renal function in patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2011 Nov;37(5):359-66.

- [134] Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, *et al.* Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):838-43.
- [135] Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, *et al.* Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism*. 2006 Jan;55(1):108-12.
- [136] Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, *et al.* A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2006 Feb;32(1):56-62.
- [137] Chudleigh RA, Ollerton RL, Dunseath G, *et al.* Performance of the revised '175' Modification of Diet in Renal Disease equation in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008 Sep;51(9):1714-8.
- [138] Delanaye P, Nellessen E, Grosch S, *et al.* Creatinine-based formulae for the estimation of glomerular filtration rate in heart transplant recipients. *Clin Transplant*. 2006 Sep-Oct;20(5):596-603.
- [139] Mariat C, Alamartine E, Afiani A, *et al.* Predicting glomerular filtration rate in kidney transplantation: are the K/DOQI guidelines applicable? *Am J Transplant*. 2005 Nov;5(11):2698-703.
- [140] Childs WJ, Nicholls EJ, Horwich A. The optimisation of carboplatin dose in carboplatin, etoposide and bleomycin combination chemotherapy for good prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *Ann Oncol*. 1992 Apr;3(4):291-6.
- [141] Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 1985 Apr;45(2):97-101.
- [142] Tenstad O, Roald AB, Grubb A, *et al.* Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996 Aug;56(5):409-14.
- [143] Finney H, Newman DJ, Thakkar H, *et al.* Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child*. 2000 Jan;82(1):71-5.
- [144] Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, *et al.* Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med*. 2001 Sep;39(9):850-7.
- [145] Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem*. 2000 Jan;37 (Pt 1):49-59.
- [146] Vinge E, Lindergård B, Nilsson-Ehle P, *et al.* Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999 Dec;59(8):587-92.
- [147] Macdonald J, Marcora S, Jibani M, *et al.* GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis*. 2006 Nov;48(5):712-9.
- [148] den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, *et al.* Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem*. 2003 Sep;49(9):1558-9.
- [149] Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, *et al.* Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta*. 2003 Dec;338(1-2):87-90.
- [150] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, *et al.* Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009 Mar;75(6):652-60.
- [151] Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, *et al.* Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004 Apr;65(4):1416-21.
- [152] Ichihara K, Saito K, Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(9):1232-6.

- [153] Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, *et al.* Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand.* 1985;218(5):499-503.
- [154] Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, *et al.* Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1994 Oct;40(10):1921-6.
- [155] Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, *et al.* Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol.* 2000 Mar-Apr;20(2):97-102.
- [156] Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Aug;40(2):221-6.
- [157] Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, *et al.* Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(2):399-405.
- [158] Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, *et al.* GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol.* 2006 Sep;21(9):1299-306.
- [159] Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, *et al.* Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006 Aug;48(2):221-30.
- [160] Ma YC, Zuo L, Chen JH, *et al.* Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int.* 2007 Dec;72(12):1535-42.
- [161] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, *et al.* Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008 Mar;51(3):395-406.
- [162] Rigalleau V, Beauvieux MC, Lasseur C, *et al.* The combination of cystatin C and serum creatinine improves the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2007 Nov;53(11):1988-9.
- [163] Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, *et al.* Cystatin C--a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics.* 1998 May;101(5):875-81.
- [164] Tan GD, Lewis AV, James TJ, *et al.* Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iothexol clearance. *Diabetes Care.* 2002 Nov;25(11):2004-9.
- [165] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Oct;18(10):2024-31.
- [166] Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan;37(1):79-83.
- [167] Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003 Oct;18(10):981-5.
- [168] Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, *et al.* Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 1):1206-7.

- [169] Sjornstrom P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:111-24.
- [170] Grubb A, Nyman U, Björk J, *et al.* Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005 Aug;51(8):1420-31.
- [171] Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, *et al.* Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine-based methods. *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1686-9.
- [172] Shankar A, Teppala S. Relationship between body mass index and high cystatin levels among US adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Dec;13(12):925-30.
- [173] Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka VP, *et al.* The impact of demographic characteristics and lifestyle in the distribution of cystatin C values in a healthy greek adult population. *Cardiol Res Pract*. 2010 Oct 14;2011:16328.
- [174] Muntner P, Winston J, Uribarri J, *et al.* Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. *Am J Med*. 2008 Apr;121(4):341-8.
- [175] Naour N, Fellahi S, Renucci JF, *et al.* Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Dec;17(12):2121-6.
- [176] Kratchmarova I, Kalume DE, Blagoev B, *et al.* A proteomic approach for identification of secreted proteins during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes. *Mol Cell Proteomics*. 2002 Mar;1(3):213-22.
- [177] Marwyne MN, Loo CY, Halim AG, *et al.* Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C in overweight and obese subjects. *Med J Malaysia*. 2011 Oct;66(4):313-7. (abstract)
- [178] Wasén E, Suominen P, Isoaho R, *et al.* Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1138-40.
- [179] O'Riordan S, Ouldred E, Brice S, *et al.* Serum cystatin C is not a better marker of creatinine or digoxin clearance than serum creatinine. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Apr;53(4):398-402.
- [180] Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR, *et al.* Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol*. 1999 Dec;52(6):363-70.
- [181] Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, *et al.* Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1453-61.
- [182] Buysschaert M, Joudi I, Wallemacq P, *et al.* Comparative performance of serum cystatin-c versus serum creatinine in diabetic subjects. *Diabetes Metab*. 2003 Sep;29(4 Pt 1):377-83.
- [183] Maillard N, Mariat C, Bonneau C, *et al.* Cystatin C-based equations in renal transplantation: moving toward a better glomerular filtration rate prediction? *Transplantation*. 2008 Jun 27;85(12):1855-8.
- [184] Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, *et al.* Estimation of glomerular filtration rates after orthotopic liver transplantation: Evaluation of cystatin C-based equations. *Liver Transpl*. 2006 Nov;12(11):1667-72.
- [185] Delanaye P, Nellessen E, Cavalier E, *et al.* Is cystatin C useful for the detection and the estimation of low glomerular filtration rate in heart transplant patients? *Transplantation*. 2007 Mar 15;83(5):641-4.
- [186] White C, Akbari A, Hussain N, *et al.* Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3763-70.

- [187] Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, *et al.* Cystatin C-based calculation of glomerular filtration rate in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(1):204-10.
- [188] White C, Akbari A, Hussain N, *et al.* Chronic kidney disease stage in renal transplantation classification using cystatin C and creatinine-based equations. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):3013-20.
- [189] Randers E, Ivarsen P, Erlandsen EJ, *et al.* Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002;62(2):129-34.
- [190] Filler G, Pham-Huy A. Cystatin C should be measured in pediatric renal transplant patients! *Pediatr Transplant.* 2002 Oct;6(5):357-60.
- [191] Filler G, Priem F, Lepage N, *et al.* Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem.* 2002 May;48(5):729-36.
- [192] Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol.* 1998 Apr;49(4):221-5.
- [193] Pham-Huy A, Leonard M, Lepage N, *et al.* Measuring glomerular filtration rate with cystatin C and beta-trace protein in children with spina bifida. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2312-5.
- [194] Samyn M, Cheeseman P, Bevis L, *et al.* Cystatin C, an easy and reliable marker for assessment of renal dysfunction in children with liver disease and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005 Mar;11(3):344-9.
- [195] Krieser D, Rosenberg AR, Kainer G, *et al.* The relationship between serum creatinine, serum cystatin C and glomerular filtration rate in pediatric renal transplant recipients: a pilot study. *Pediatr Transplant.* 2002 Oct;6(5):392-5.
- [196] Martini S, Prévot A, Mosig D, *et al.* Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C! *Acta Paediatr.* 2003 Sep;92(9):1052-7.
- [197] Willems HL, Hilbrands LB, van de Calseide JF, *et al.* Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? *Ann Clin Biochem.* 2003 Jan;40(Pt 1):60-4.
- [198] Koenig W, Twardella D, Brenner H, *et al.* Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2005 Feb;51(2):321-7.
- [199] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, *et al.* Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2049-60.
- [200] Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladieff L, *et al.* Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(12):1305-16.
- [201] Séronie-Vivien S, Toullec S, Malard L, *et al.* Contribution of the MDRD equation and of cystatin C for renal function estimates in cancer patients. *Med Oncol.* 2006;23(1):63-73.
- [202] Kleber M, Cybulla M, Baumüller K, *et al.* Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann Oncol.* 2007 May;18(5):950-8.
- [203] Stevens LA, Schmid CH, Greene T, *et al.* Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep;56(3):486-95.
- [204] Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, *et al.* Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;5(6):1003-9.

- [205] Schold JD, Navaneethan SD, Jolly SE, *et al.* Implications of the CKD-EPI GFR estimation equation in clinical practice. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Mar;6(3):497-504.
- [206] Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, *et al.* Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1941-51.
- [207] Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, *et al.* Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia.* 2011 Dec;54(12):2987-94.
- [208] Pugliese G, Solini A, Bonora E, *et al.* The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2011 Sep;218(1):194-9.
- [209] Chen YW, Chen HH, Wang TE *et al.* Difference between CKD-EPI and MDRD equations in calculating glomerular filtration rate in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2011 Oct 28;17(40):4532-8.

Annexes

Toxicité hématologique	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hb N: 13 à 17 g/dL	> 11.0 g/dL	9.5 – 10.9 g/dL	8.0 – 9.4 g/dL	6.5- 7.9 g/dL	< 6.5 g/dL
Leucocytes N: 4 à 10 G/L	> 4.0 G/L	3.0 – 3.9 G/L	2.0 – 2.9 G/L	1.0 – 1.9 G/L	< 1.0 G/L
PNN N: 40 à 80%	> 2.0 G/L	1.5 – 1.9 G/L	1.0 – 1.4 G/L	0.5 – 0.9 G/L	< 0.5 G/L
Plaquettes N: 150 à 400 G/L	> 100 G/L	75 – 99 G/L	50 – 74 G/L	25- 49 G/L	< 25 G/L
Hémorragies	Absence	Pétéchies	Modérées	Moyennes	Importantes

Annexe 1 : Toxicité hématologique
(Échelle OMS)

Toxicité gastro- intestinale	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nausées et vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un ttt anti- émétique	Vomissements incoercibles

Annexe 2 : Toxicité gastro-intestinale
(Échelle OMS)

Tableau ANOVA pour Ecart dose CG/MDRD

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Strat IMC	3	68,180	22,727	474,838	<,0001	1424,513	1,000
Résidu	3490	167,038	,048				

Annexe 3 : Analyse de variance ANOVA dans la population globale, étudiant l'impact de l'IMC sur les écarts de doses obtenues selon que les clairances rénales des patients ont été estimées avec les formules de CG ou MDRD.

Tableau ANOVA pour Ecart dose CG/MDRD

	ddl	Somme des carrés	Carré moyen	Valeur de F	Valeur de p	Lambda	Puissance
Strat âge	1	3,358	3,358	50,575	<,0001	50,575	1,000
Résidu	3492	231,860	,066				

Annexe 4 : Analyse de variance ANOVA dans la population globale, étudiant l'impact de l'âge sur les écarts de doses obtenues selon que les clairances rénales des patients ont été estimées avec les formules de CG ou MDRD.



Généralités

- Les patients atteints de cancer encourrent un risque particulièrement élevé d'effets indésirables rénaux iatrogènes et de surdosage, car ils présentent souvent une atteinte de la fonction rénale préexistante d'origine multiple ^[1].
- Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est considéré à ce jour comme étant le meilleur témoin de la fonction rénale. Il est estimé grâce à la concentration de la créatinine sérique.
- Formules d'estimation du DFG les plus utilisées : Cockcroft et Gault (CG) et MDRD.
- Recommandations internationales actuelles des sociétés savantes de néphrologie ^[2,3] :

Utiliser MDRD pour l'estimation du DFG.

- Le cisplatine, molécule hautement néphrotoxique:
 - est contre-indiqué chez les patients ayant un DFG < 60 mL/min.
 - peut-être remplacé par le carboplatine, dont la dose est déterminée grâce à la formule de Calvert :

$$\text{Dose carboplatine (mg)} = \text{AUC cible} * (\text{DFG} + 25) \quad (\text{DFG estimé par la formule de CG})$$

Cette formule n'a pas été validée avec la meilleure estimation du DFG et pourrait entraîner des sous-dosages ou surdosages de carboplatine dans certaines sous-catégories de patients.

Contexte

La variabilité dans l'estimation de la fonction rénale d'un patient dépend de trois variables principales : le sexe, l'âge et l'IMC, les deux dernières étant les plus déterminantes dans les variations observées. Une étude rétrospective réalisée au CHRU sur 2897 patients traités par cisplatine et/ou carboplatine pendant 10 ans a permis de mettre en évidence les écarts de doses suivants, en fonction de l'âge et de l'IMC des patients :

CG → MDRD	Répartition	Age	Écart clairance (mL/min)	Écart de dose moyen (%)
IMC < 18,5 kg/m² <i>Déficit pondéral</i>	7.8 %	< 65 ans	+ 35.9	+ 41.0
		> 65 ans	+ 41.6	+ 55.7
18,5 ≤ IMC ≤ 24,9 kg/m² <i>Corpulence normale</i>	51.4 %	< 65 ans	+ 8.3	+ 11.4
		> 65 ans	+ 19.6	+ 21.9
25 ≤ IMC ≤ 29,9 kg/m² <i>Surpoids</i>	29.5 %	< 65 ans	-12.4	- 7.2
		> 65 ans	+ 5.2	+ 5.8
IMC ≥ 30 kg/m² <i>Obésité</i>	11.3 %	< 65 ans	- 36.2	- 19.1
		> 65 ans	- 9.0	- 5.5

Conséquences de l'utilisation de la formule MDRD :

- **Patients de corpulence normale** : recevraient en moyenne 11.4 % de dose de sel de platine supplémentaire pour les moins de 65 ans, et 21.9 % pour les plus de 65 ans (perte de chance non évaluée).

- **Patients obèses jeunes** : une réduction de dose de 19 % en moyenne aurait été observée pour les moins de 65 ans si le DFG des patients avait été estimé par MDRD (exposition à des effets indésirables hématologiques en particulier).

Par ailleurs, l'utilisation de la formule MDRD tend à diminuer la prévalence de l'insuffisance rénale (IR) dans la population générale, en concourant à rétablir un statut rénal normal à des patients qui étaient considérés insuffisants rénaux avec CG. Cette différence de classification s'observe principalement pour les patients qualifiés insuffisants rénaux modérés ou ayant un DFG normal avec CG (*) :

CG \ MDRD	DFG normal	IR légère	IR modérée	IR sévère	IR terminale	Totaux CG
DFG normal	1078	316	5	0	0	1399*
IR légère	524	912	80	0	0	1516
IR modérée	20	274	252	8	0	554*
IR sévère	0	1	6	7	3	17
IR terminale	0	0	0	0	8	8
Totaux MDRD	1622*	1503	343*	15	11	3494

(NB : 3494 = nombre de phases de traitement recensées pour les 2897 patients pendant la durée de l'étude)

Recommandations

Une revue de la littérature approfondie a permis de démontrer que la formule MDRD était plus précise et plus fiable que la formule de CG, lorsque le DFG estimé est comparé au DFG mesuré, pour toutes les catégories de patients (sujets obèses ^[4], insuffisants rénaux ^[5], sujets âgés ^[6], diabétiques, transplantés...), *sauf chez les patients cachectiques* ^[7].

➔ En dehors des patients cancéreux ayant un IMC < 18.5 kg/m², il est donc désormais recommandé d'utiliser le DFG estimé par MDRD dans la formule de Calvert pour déterminer les doses de carboplatine à administrer, afin de permettre réduire le risque de survenue d'effets indésirables.

➔ Le logiciel de prescription de chimiothérapie portera à la connaissance du prescripteur le calcul de l'IMC et proposera une adaptation de la formule selon le résultat de celle-ci.

Références :

- ^[1] Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, *et al.* Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1376-84.
- ^[2] Myers GL, Miller WG, Coresh J, *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):5-18.
- ^[3] Séronie-Vivien S, Pieroni L, Galteau MM, *et al.* Évolution des modalités d'évaluation de la fonction rénale basée sur la créatinine entre 2005 et 2008 : conséquences pour les biologistes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008 May-Jun;66(3):263-8.
- ^[4] Flamant M, Boulanger H, Azar H, *et al.* Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique ? *Presse Med*. 2010 Mar;39(3):303-11.
- ^[5] Maillard N, Delanaye P, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (II). Estimation du débit de filtration glomérulaire. *EMC* 2011 18-011-A-11.
- ^[6] Froissart M, Rossert J. Comment estimer la fonction rénale chez le sujet âgé ? *Rev Prat*. 2005 Dec 31;55(20):2223-9.
- ^[7] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, *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 Mar;16(3):763-73.

Annexe 5 : Fiche de bon usage et recommandations pour la prescription du cisplatine et du carboplatine en cancérologie.

Le Directeur de Thèse :

Tours, le

Vu et Transmis :

Le Doyen

KUZZAY Marie-Pierre

ÉTUDE DE L'IMPACT DE L'UTILISATION DE LA FORMULE MDRD POUR L'ESTIMATION DE LA FONCTION RÉNALE DES PATIENTS TRAITÉS PAR SELS DE PLATINE AU CHRU DE TOURS

Résumé de la thèse

Les patients atteints de cancer sont particulièrement exposés à l'apparition d'effets indésirables rénaux iatrogènes et de surdosage, d'autant qu'ils présentent parfois une atteinte de la fonction rénale préexistante d'origine multiple. La connaissance de la qualité fonctionnelle du rein par la mesure ou l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) représente donc un enjeu essentiel. Le DFG est couramment estimé par 2 formules : Cockcroft et Gault (CG), empiriquement ; et « *Modification of Diet in Renal Disease* » (MDRD), désormais recommandée par les sociétés internationales de néphrologie. Le cisplatine est particulièrement néphrotoxique et contre-indiqué chez les patients avec un DFG < 60 mL/min, indiquant alors une alternative avec carboplatine. La dose de carboplatine, déterminée par la formule de Calvert, est directement corrélée à la valeur du DFG estimée par CG.

L'objectif de cette étude rétrospective est de mettre en évidence l'impact de l'utilisation de la formule MDRD sur l'estimation du DFG des patients traités par cisplatine et/ou carboplatine pendant une dizaine d'années, afin de visualiser :

- des erreurs de contre-indications au cisplatine (perte de chances ?) ou inversement des contre-indications manquées,
- des calculs de doses de carboplatine entraînant des sous-dosages (inefficacité) et/ou des surdosages (toxicité ?).

Un total de 2897 patients a été traité par sels de platine au CHRU de Tours entre 1999 et 2010. Nous avons recalculé la clairance de chacun d'entre eux avec la formule MDRD, afin de comparer les différences de DFG obtenues et déterminer la dose de carboplatine qu'ils auraient reçue si leur clairance rénale avait été déterminée par la formule MDRD.

Le taux de concordance entre CG et MDRD pour la classification des patients selon le stade de maladie rénale chronique est de 64.7% seulement. Pour 2/3 des sujets jeunes (sujets maigres et de corpulence normale), le DFG moyen obtenu avec MDRD est significativement supérieur à celui obtenu avec CG. Dans la population âgée, les clairances estimées par MDRD sont plus élevées que celles obtenues en utilisant CG pour plus de 85 % de la population. Pour les sujets obèses en revanche, on remarque que la clairance rénale moyenne obtenue avec l'équation MDRD est toujours significativement inférieure à celle obtenue avec CG, et ce quel que soit l'âge des patients. La sous-population de corpulence normale aurait dû recevoir une dose plus élevée de carboplatine si la clairance rénale des sujets avait été estimée par la formule de MDRD. Pour la population en surpoids, les écarts de dose obtenus sont globalement mineurs. Enfin, les sujets obèses auraient dû recevoir une dose moins élevée de carboplatine si leur clairance rénale avait été estimée par la formule de MDRD.

L'équation MDRD, dans la version corrigée à 4 variables et corrigée pour être utilisée avec une créatininémie standardisée par la méthode de dosage de référence de la créatinine (isotope dilution mass spectrometry (IDMS)), est actuellement l'estimateur de référence du DFG. Il convient donc désormais de généraliser son utilisation pour l'adaptation individuelle des doses de carboplatine, afin de permettre à chaque patient traité de bénéficier d'une thérapeutique optimale, aussi bien en termes d'efficacité que de limitation des toxicités encourues.

Mots clefs : Fonction rénale - Sels de platine - MDRD

Jury

Président : Monsieur le Docteur ANTIER Daniel

Membres : Monsieur le Docteur LEMARE François
Monsieur le Docteur POINTREAU Yoann