

# COMMENT AMÉLIORER L'ADAPTATION DE POSOLOGIE DU CARBOPLATINE CHEZ LES PATIENTS OBÈSES OU DÉNUTRIS : INTÉRÊT D'UN NOUVEAU MARQUEUR BIOLOGIQUE : LA CYSTATINE C




A. Schmitt<sup>1</sup>, L. Gladieff<sup>1</sup>, A. Lansiaux<sup>2</sup>, C. Bobin-Dubigeon<sup>3</sup>, M-C. Etienne-Grimaldi<sup>4</sup>, M. Boisdron-Celle<sup>5</sup>, F. Serre-Debauvais<sup>6</sup>, F. Pinguet<sup>7</sup>, A. Floquet<sup>8</sup>, E. Billaud<sup>9</sup>, C. Le Guellec<sup>10</sup>, N. Penel<sup>2</sup>, M. Campone<sup>3</sup>, R. Largillier<sup>4</sup>, O. Capitain<sup>5</sup>, M. Fabbro<sup>7</sup>, N. Houede<sup>8</sup>, J. Medioni<sup>9</sup>, P. Bougnoux<sup>10</sup>, I. Lochon<sup>1</sup>, E. Chatelut<sup>1</sup>

1. Institut Claudius-Regaud, Toulouse ; 2. Centre Oscar-Lambret, Lille ; 3. Centre René-Gauducheau, Nantes ; 4. Centre Antoine-Lacassagne, Nice ; 5. Centre Paul-Papin, Angers ; 6. Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble ; 7. Centre Val d'Aurelle, Montpellier ; 8. Institut Bergonié, Bordeaux ; 9. Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris ; 10. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours

# Carboplatine et adaptation de dose

- Corrélation entre **toxicité et l'efficacité** et aire sous la courbe d'évolution des concentrations en fonction du temps (**AUC**) (*Calvert 1989 ; Jodrell 1992*)
- Dose = Clairance x AUC<sub>cible</sub>
- **Prédire la clairance avec fiabilité**

– Formule de Calvert :  $CL_{\text{Carbo}} = \text{DFG} + 25$   Clairance non rénale

 Cockcroft & Gault =  $k \times \frac{(140 - \text{age}) \times \text{poids}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$  avec  $k = 1,23$  chez l'homme et  $1,04$  chez la femme

– Formule de Chatelut :

$$CL_{\text{Carbo}} = 0,134 \times \text{poids} + \frac{218 \times \text{poids} \times (1 - 0,00457 \times \text{age}) \times (1 - 0,314 \times \text{sex})}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

- On prend en compte les **mêmes caractéristiques du patient** pour prédire sa clairance dans les 2 formules

# Créatinine & Cystatine C

- **Créatinine** : dépend du **DFG**, mais aussi de la **masse musculaire** → chez les patients obèses ou dénutris : **surestimation** de la clairance en carboplatine



## **Cystatine C** :

- Protéine de 120 aa (13 kDa) produite par un « gène domestique »
- **Marqueur idéal du DFG** :
  - Production à un taux constant par toutes les cellules nucléées
  - Pas de sécrétion tubulaire
  - Réabsorption tubulaire, mais dégradation immédiate → pas de retour dans la circulation sanguine
- La cystatine C ne réussit pas à faire mieux que la créatinine dans la prédiction du DFG.

# Formule de Thomas

## Cystatin C as a New Covariate to Predict Renal Elimination of Drugs

### Application to Carboplatin

*Fabienne Thomas, Sophie Séronie-Vivien, Laurence Gladiéff, Florence Dalenc, Valérie Durrand, Laurence Malard, Thierry Lafont, Muriel Poublanc, Roland Bugat and Etienne Chatelut*

$$CL = 110 \cdot (SCr/75)^{-0.512} \cdot (CysC/1.0)^{-0.327} \cdot (BW/65)^{0.474} \cdot (age/56)^{-0.387} \cdot 0.854^{\text{sex}}$$

- Permet de déterminer la clairance en carboplatine sans administration préalable, mais uniquement à l'aide de covariables
- Alternative aux formules de Calvert ou Chatelut
- Validée à l'aide de 45 patients

# Formule de Thomas modifiée

## A Universal Formula Based on Cystatin C to Perform Individual Dosing of Carboplatin in Normal Weight, Underweight, and Obese Patients

Antonin Schmitt,<sup>1</sup> Laurence Gladieff,<sup>1</sup> Amélie Lansiaux,<sup>2</sup> Christine Bobin-Dubigeon,<sup>3</sup> Marie-Christine Etienne-Grimaldi,<sup>4</sup> Michèle Boisdron-Celle,<sup>5</sup> Françoise Serre-Debauvais,<sup>6</sup> Frédéric Pinguet,<sup>7</sup> Anne Floquet,<sup>8</sup> Eliane Billaud,<sup>9</sup> Chantal Le Guellec,<sup>10</sup> Nicolas Penel,<sup>2</sup> Mario Campone,<sup>3</sup> Rémy Largillier,<sup>4</sup> Olivier Capitain,<sup>5</sup> Michel Fabbro,<sup>7</sup> Nadine Houede,<sup>8</sup> Jacques Medioni,<sup>9</sup> Philippe Bougnoux,<sup>10</sup> Isabelle Lochon,<sup>1</sup> and Etienne Chatelut<sup>1</sup>

$$\begin{aligned} \text{CL}(\text{mL}/\text{min}) = & 117.8(\pm 5.6) \cdot [(\text{Scr}/75)^{-0.450(\pm 0.101)}] \cdot \\ & [(\text{cysC}/1.0)^{-0.385(\pm 0.120)}] \cdot [(\text{ABW}/65)^{+0.504(\pm 0.108)}] \cdot \\ & [(\text{age}/56)^{-0.366(\pm 0.083)}] \cdot [0.847(\pm 0.044)^{\text{SEX}}], \end{aligned}$$

# Formule de Thomas modifiée

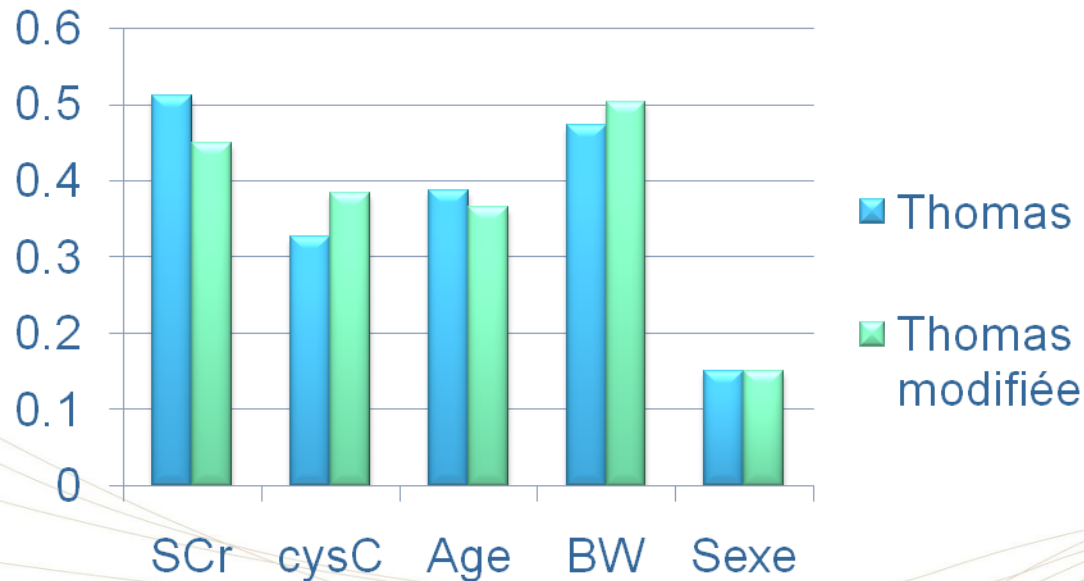
$CL_{\text{carbo}}$  (mL/min) =

**357 patients, étude multicentrique (formule de Thomas modifiée) :**

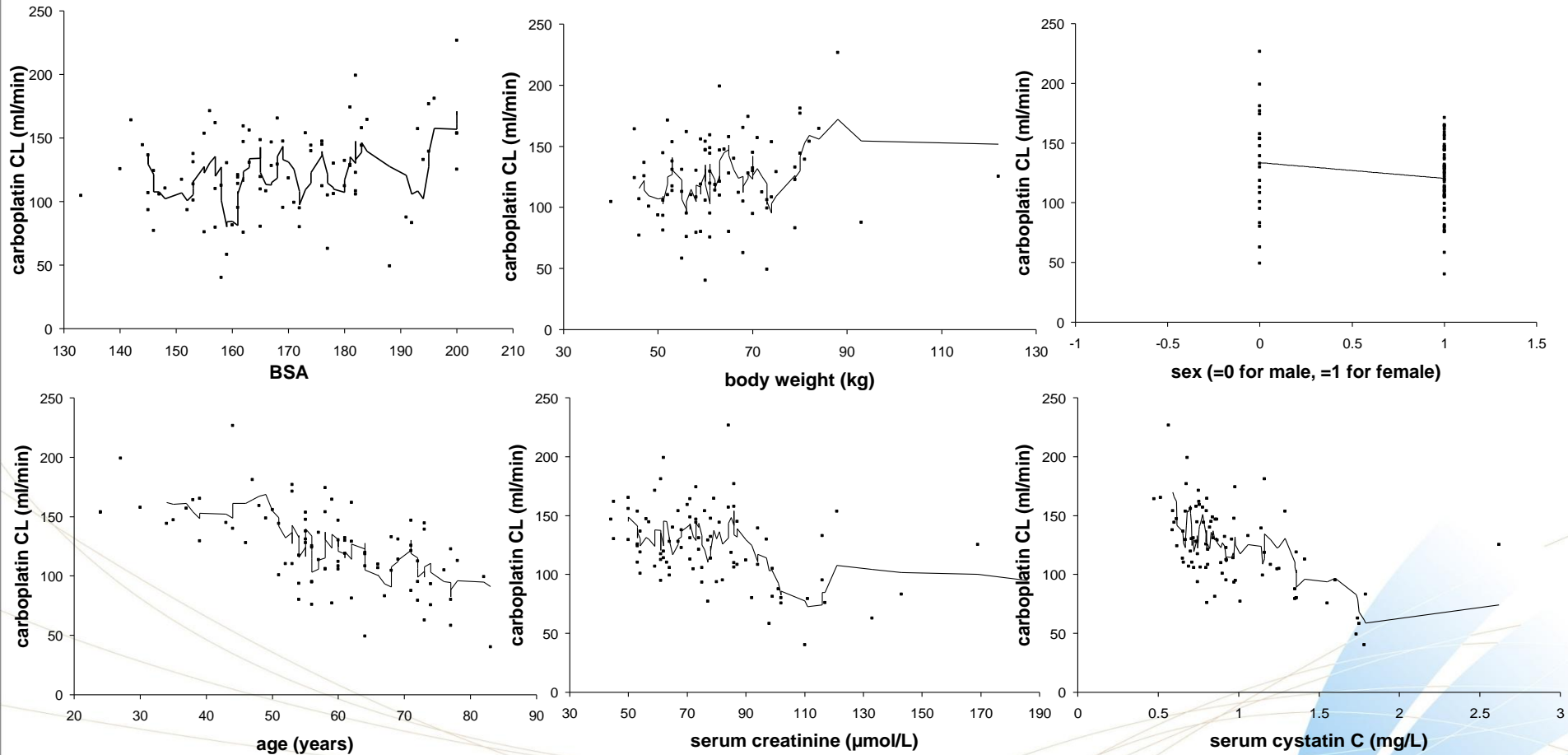
$$118. (\text{SCr}/75)^{-0.450} \cdot (\text{cysC}/1)^{-0.385} \cdot (\text{BW}/65)^{0.504} \cdot (\text{AGE}/56)^{-0.366} (\times 0.15 \text{ si homme})$$

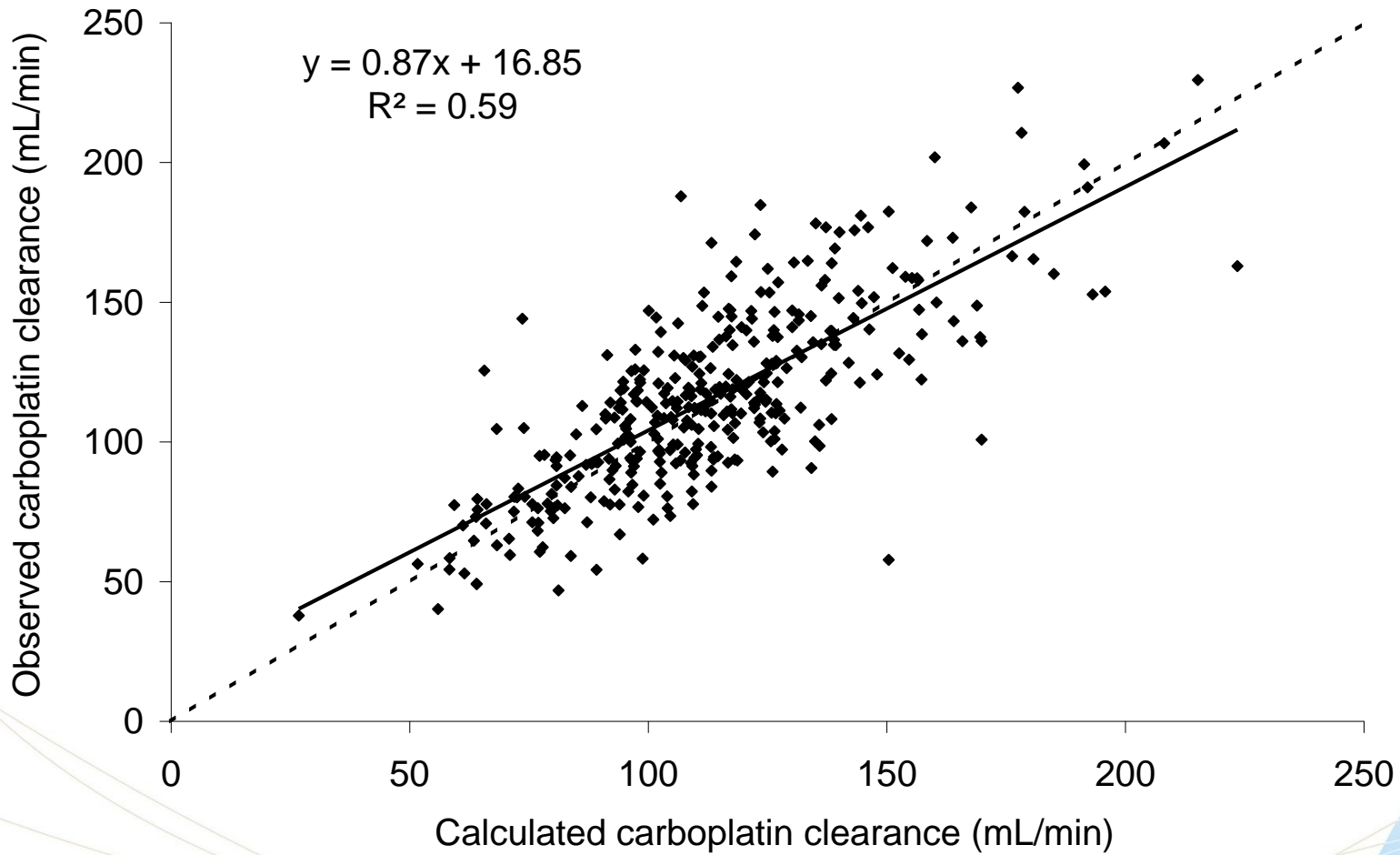
45 patients, étude monocentrique (formule de Thomas, Clin Pharmacokinet 2005) :

$$110. (\text{SCr}/75)^{-0.512} \cdot (\text{cysC}/1)^{-0.327} \cdot (\text{BW}/65)^{0.474} \cdot (\text{AGE}/56)^{-0.387} (\times 0.15 \text{ si homme})$$



# Impact de chaque covariable sur la clairance

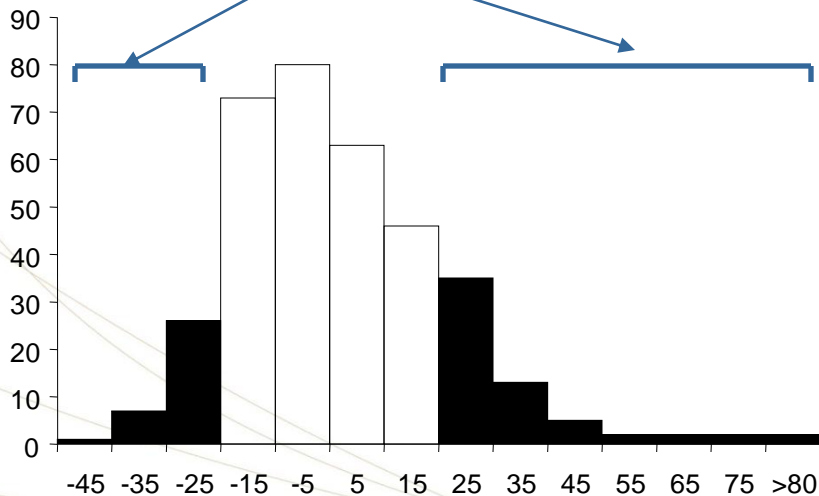






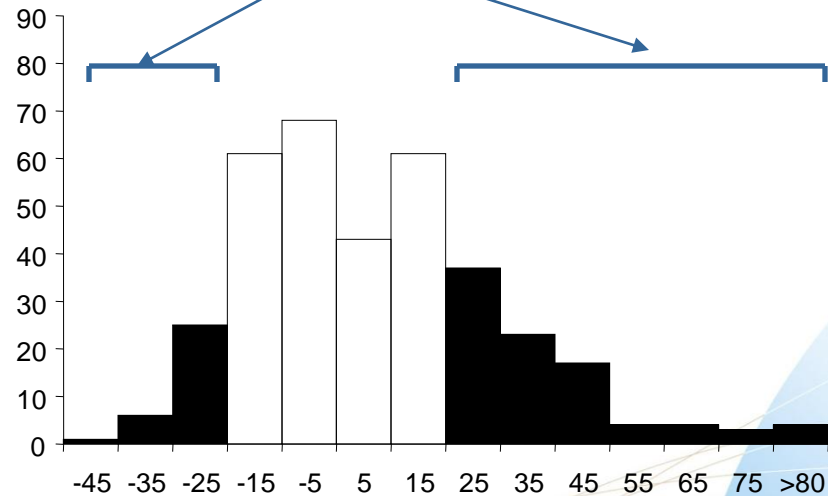
- Evaluation des performances prédictives en fonction de l'IMC
  - Dénutris : IMC < 18.5
  - Normaux
  - Obèses : IMC ≥ 30
- $pe(\%) = (CL_{pred} - CL_{obs}) / CL_{obs} \times 100$

25%



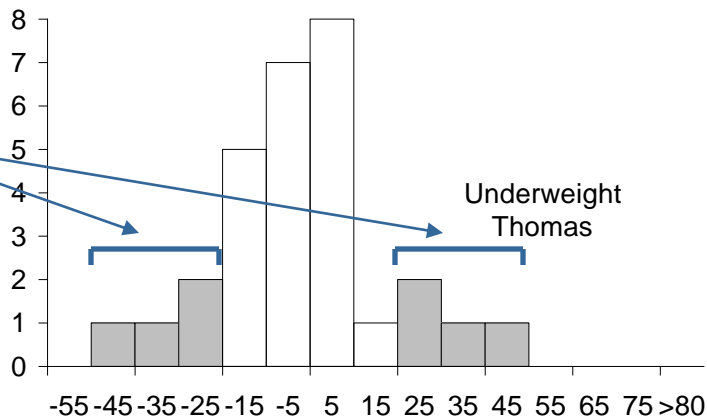
All patients  
Modified Thomas formula

38%

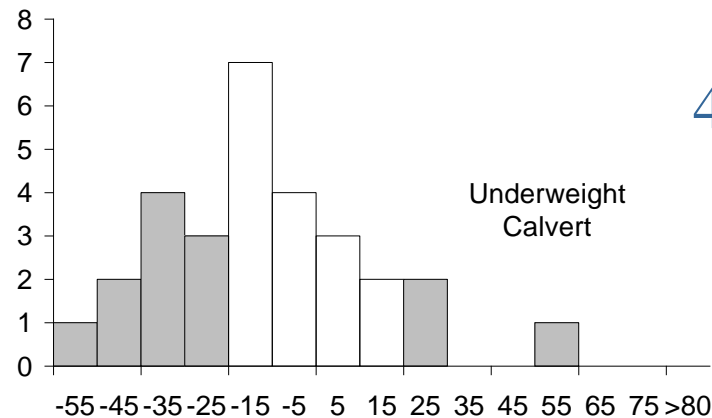


All patients  
Calvert formula

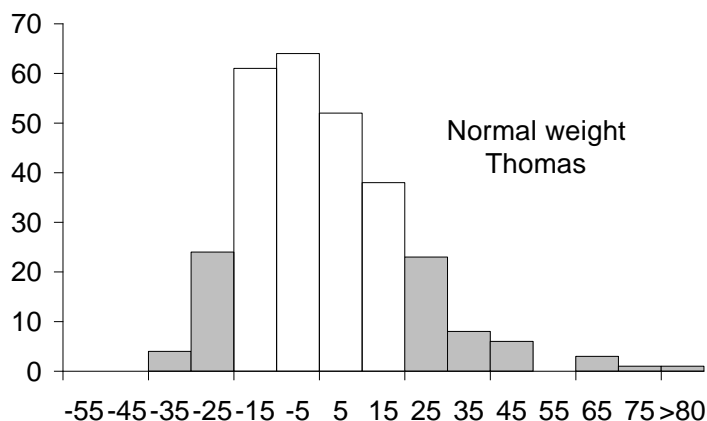
28%



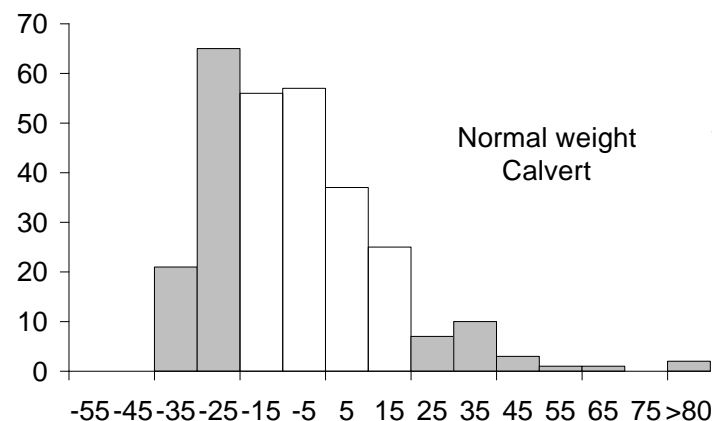
45%



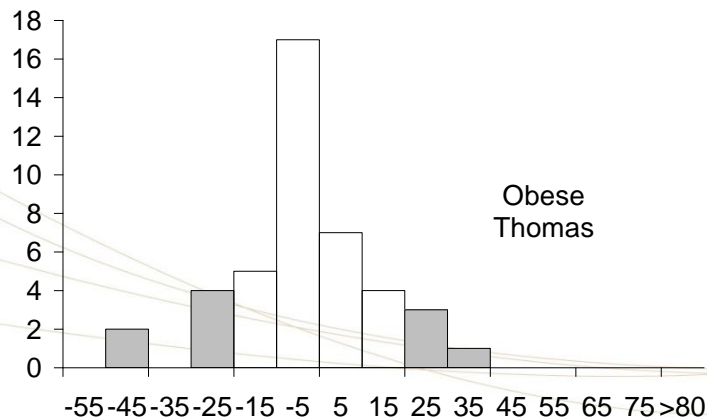
25%



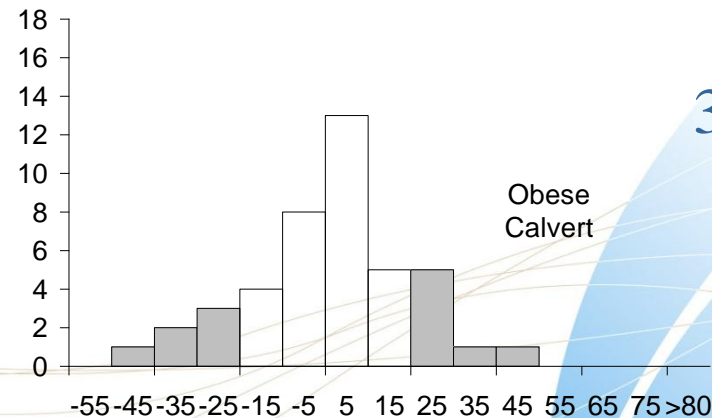
39%



23%



30%



# Conclusion

- L'ajout de la cystatine C permet :
  - une prédiction exacte de la clairance du carboplatine lors de l'utilisation de la formule de Thomas modifiée
  - de faire disparaître l'impact dû aux différentes méthodes de dosage de la créatinine
- Peu de laboratoires d'analyse réalisent le dosage de la cystatine C. Son intérêt croissant dans l'insuffisance cardiaque pourrait faire évoluer les choses
- Nécessité de connaître avec exactitude les  $AUC_{cible}$  afin d'optimiser la dose → recherche de ces AUC en fonction des caractéristiques des patients par une approche de modélisation PK-PD à venir...