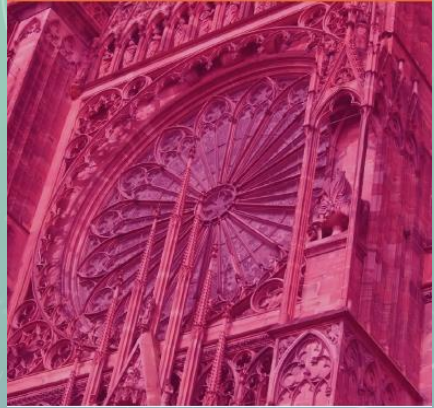


**XIX^{ES}
JOURNÉES**

DU GROUPE DE
PHARMACOLOGIE
CLINIQUE
ONCOLOGIQUE



Impact de l'insuffisance rénale et/ou hépatique sur le phénotypage de la DPD

J. Guitton

Unité Médicale

Pharmacologie – Pharmacogénétique - Toxicologie

HCL

HOSPICES CIVILS
DE LYON

GPCO

unicancer

2023

16 & 17 novembre

STRASBOURG

Hôpital Hautepierre

Université Claude Bernard



Lyon 1

Paramètres influençant la concentration d'uracile

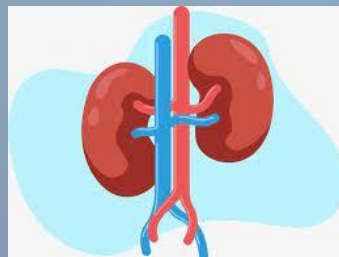
- Variations circadiennes
- Prise alimentaire
- Traitement concomitant avec fluoropyrimidine
- Conditions pré-analytiques
- Variabilité analytique (EEQ !)

Deux nouveaux ?

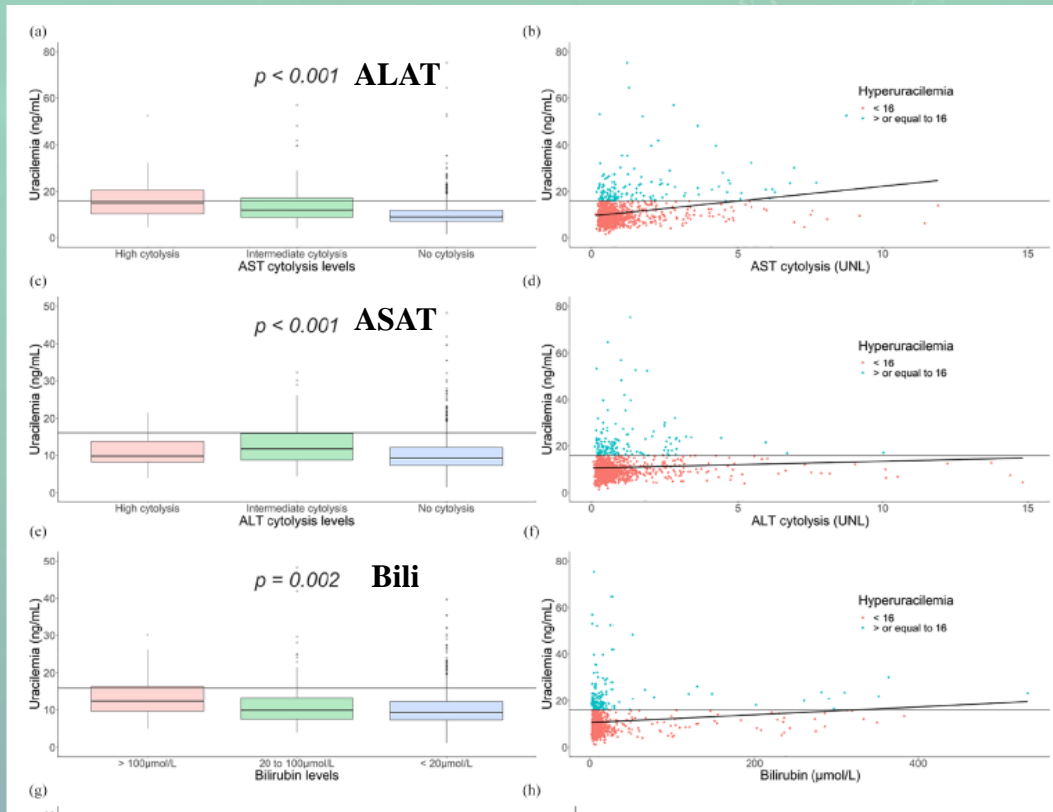
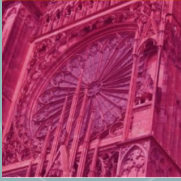
- Fonction hépatique



- Fonction rénale



Population générale de patients



- $n = 1138$
- ASAT, PAL, gGT, bili : associé linéairement
- ASAT, PAL : s (model linéaire multivarié ajusté)

Callon et al. Ther Adv Med Oncol. 2023;15. doi: 10.1177/17588359221148536

- $n = 1591$
- ASAT, ALAT, PAL : s
- Bilirubine, gGT : ns

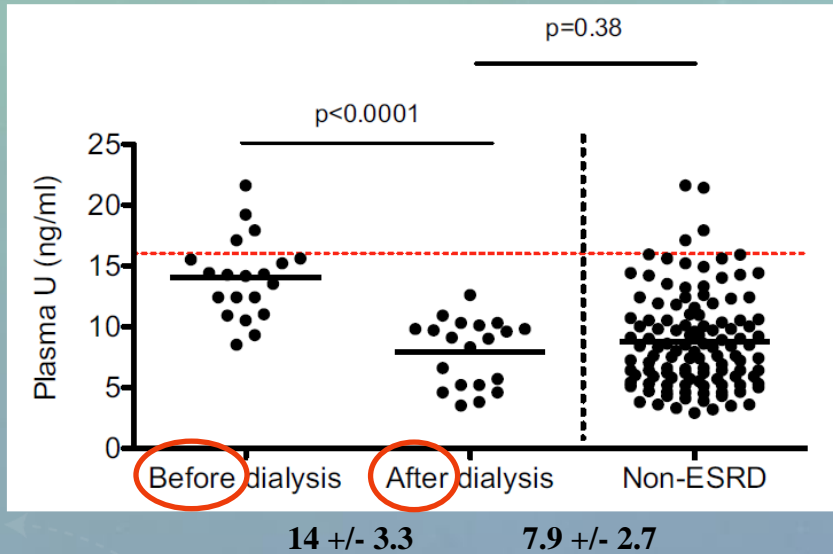
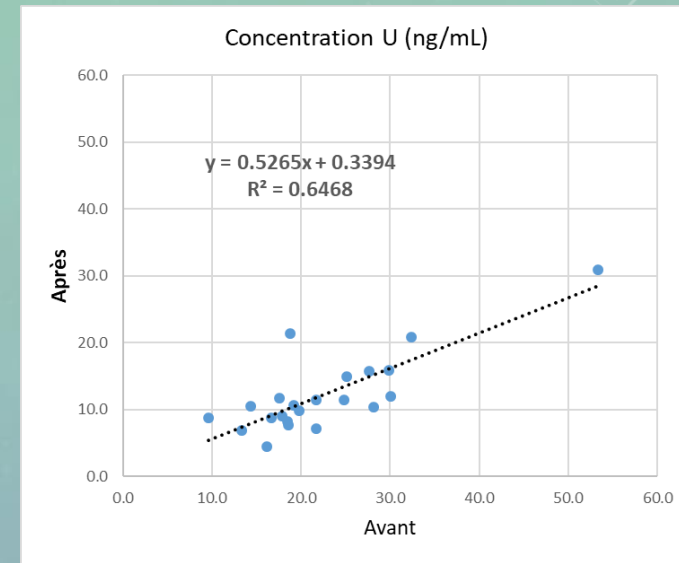
Royer et al. ESMO Open. 2023;8(3):101577. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101577

Patients dialysés

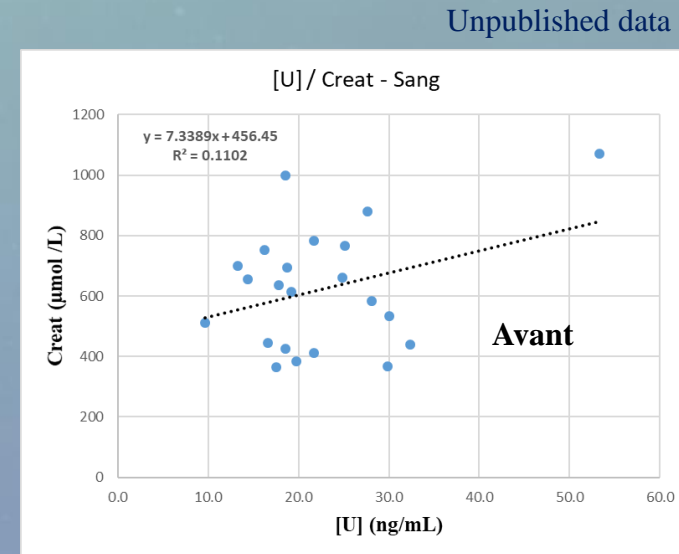
Table 1. Paired uracil concentration, DPD deficiency, dihydrouracil concentration and dihydrouracil-to-uracil ratio in 22 dialyzed patients before and after dialysis

	Before	After
Uracil (U; ng/ml)	22.5 ± 9.1 <i>P</i> < 0.0001*	12.2 ± 6.0
Patients with DPD-deficient phenotype (%)	86.4 <i>P</i> = 0.0002*	13.7

Royer et al. ESMO Open. 2023;8(3):101577. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101577



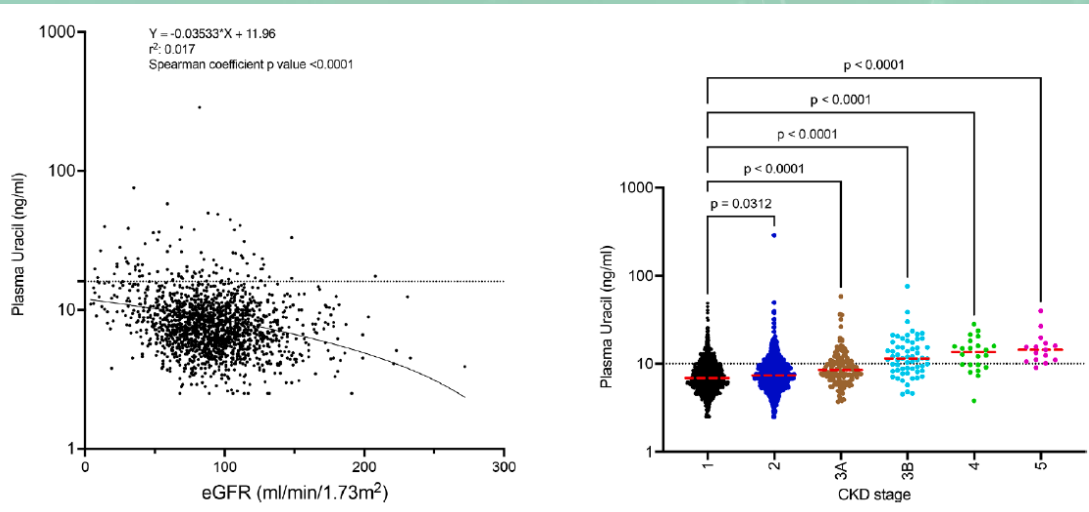
- $n = 20$
- Pas de variant pour les 4 ESRD



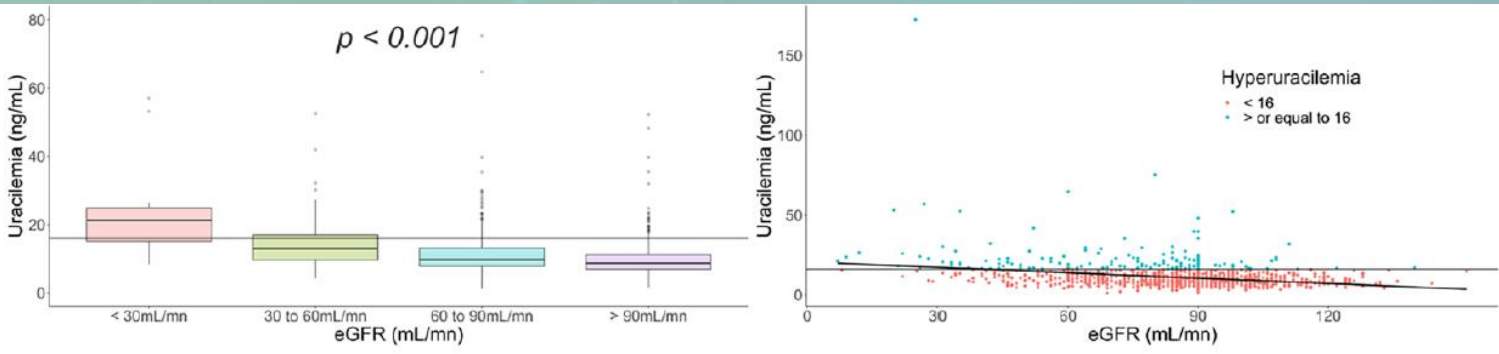
- Avant / après : diminution environ 45 %
- Selon cohorte [U] différentes avant (et après)



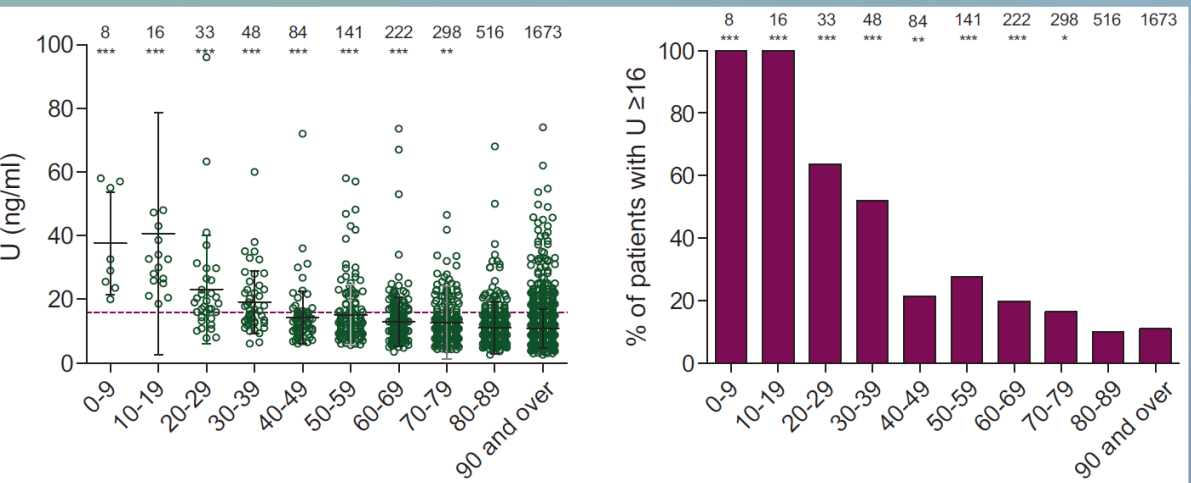
Population générale de patients



Narjoz et al. Clin Chim Acta .
2023;543:117326. doi:
10.1016/j.cca.2023.117326.



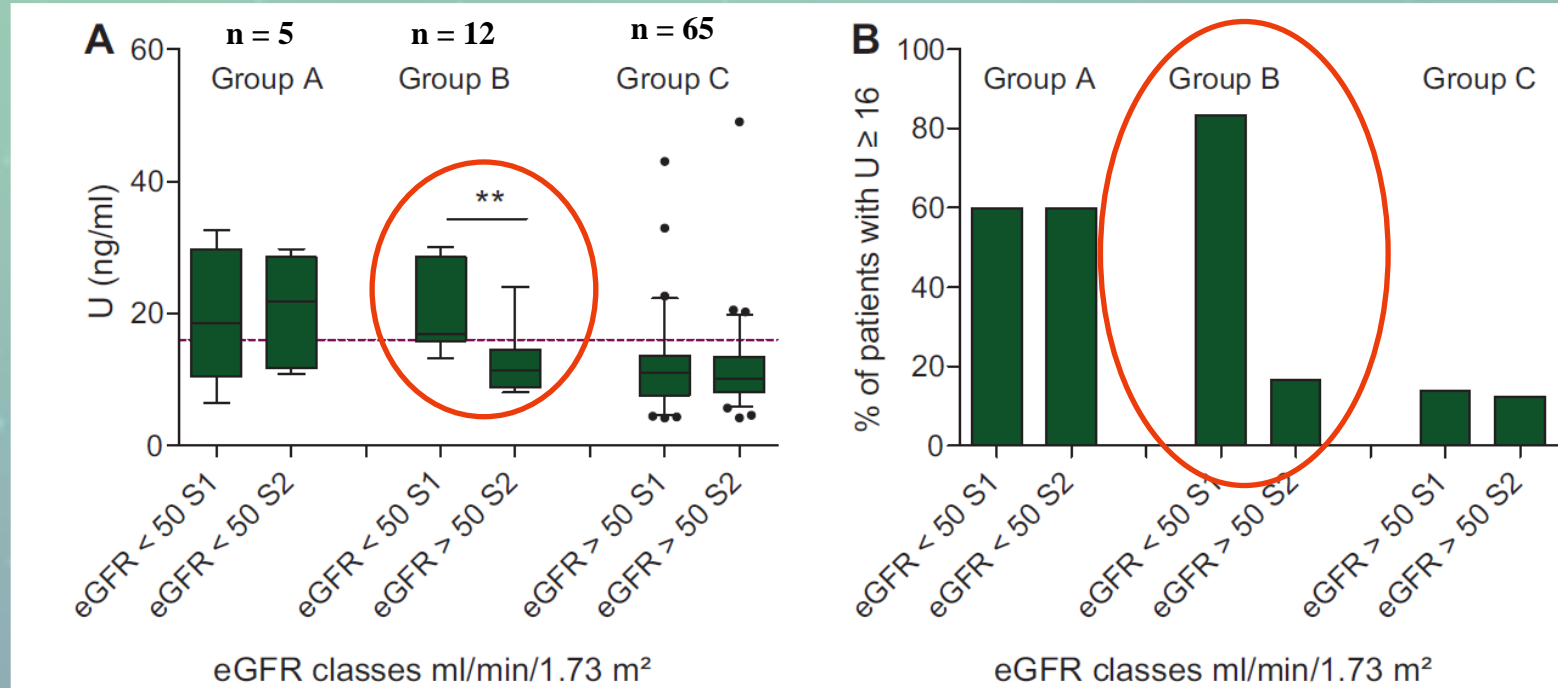
Callon et al. Ther Adv Med
Oncol. 2023;15. doi:
10.1177/17588359221148536



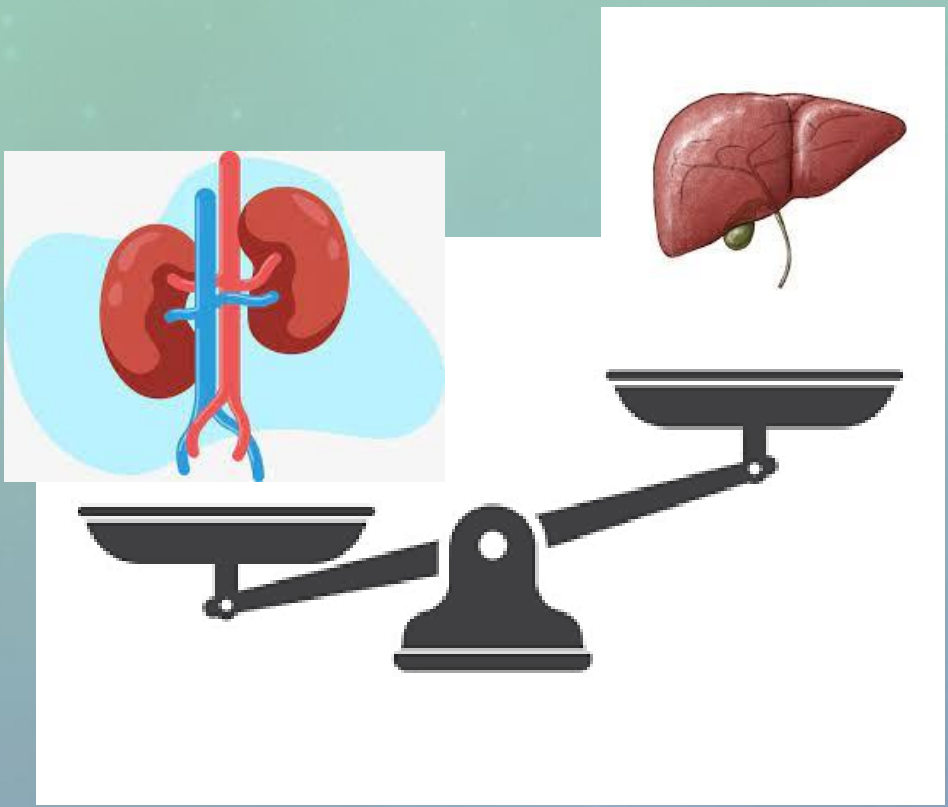
Royer et al. ESMO Open.
2023;8(3):101577. doi:
10.1016/j.esmoop.2023.101577

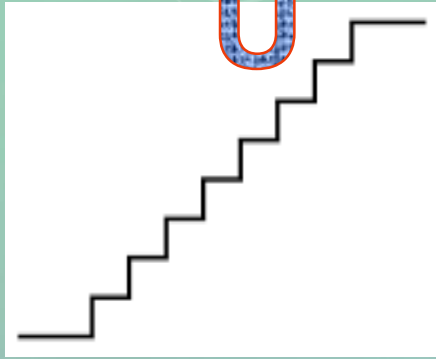
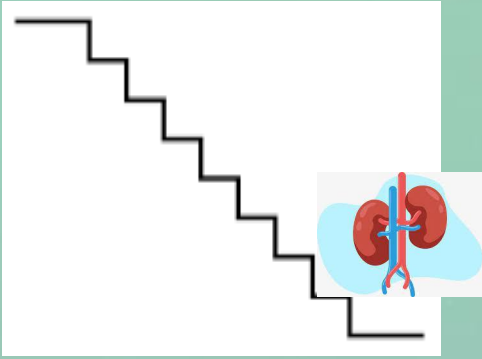
Fonction rénale

Patients avec insuffisance rénale transitoire



Fonction rénale



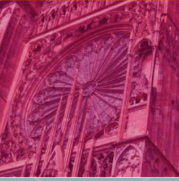


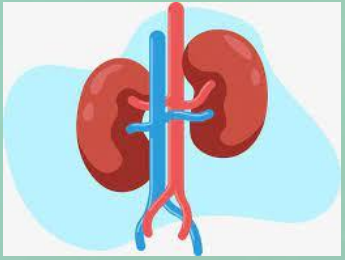
- Interférence analytique ?
- Activité DPD réellement modifiée ?
- Modification de la clairance rénale ?
- Modification de la cinétique de U (PP, transporteurs, ...)

“A non-targeted metabolomics study from 2018 found a decrease in relative concentration of several urinary markers in decreasing estimated GFR, including uracil” (Salvador et al., Mol Genet Metabol 140 (2023) 107649)

RCP : « Le fluorouracile doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale, notamment en raison d’un risque accru d’hyperammoniémie et d’encéphalopathie hyperammonémique. Une réduction de dose peut être envisagée chez ces patients »

RCP : « Compte tenu du faible taux d'excrétion par voie rénale, une réduction de la dose chez les malades rénaux n'est à priori pas nécessaire. En cas d'anurie, procéder à une adaptation de la posologie. »





Concrètement ...



**XIX^{ES}
JOURNÉES**
DU GROUPE DE
PHARMACOLOGIE
CLINIQUE
ONCOLOGIQUE



GPCO

unicancer

2023

16 & 17 novembre

STRASBOURG

Hôpital Hautepierre

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

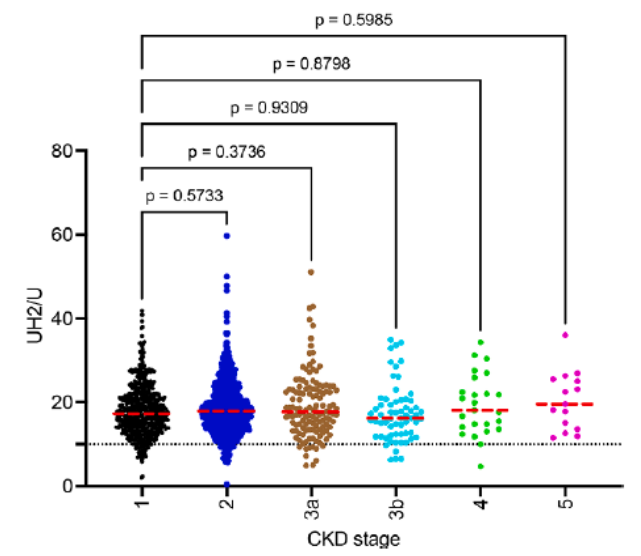
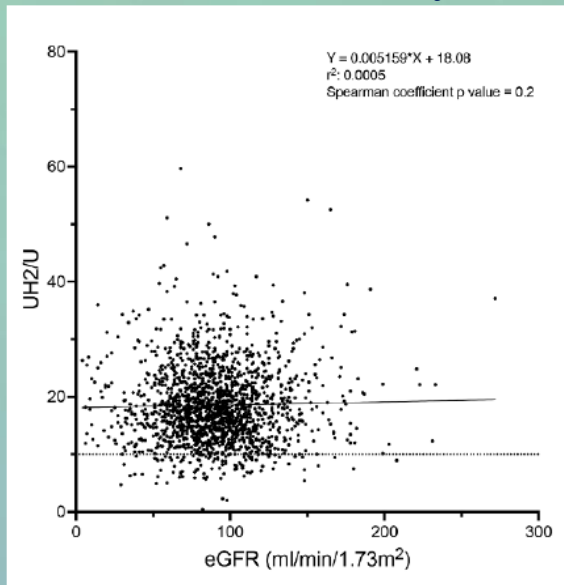
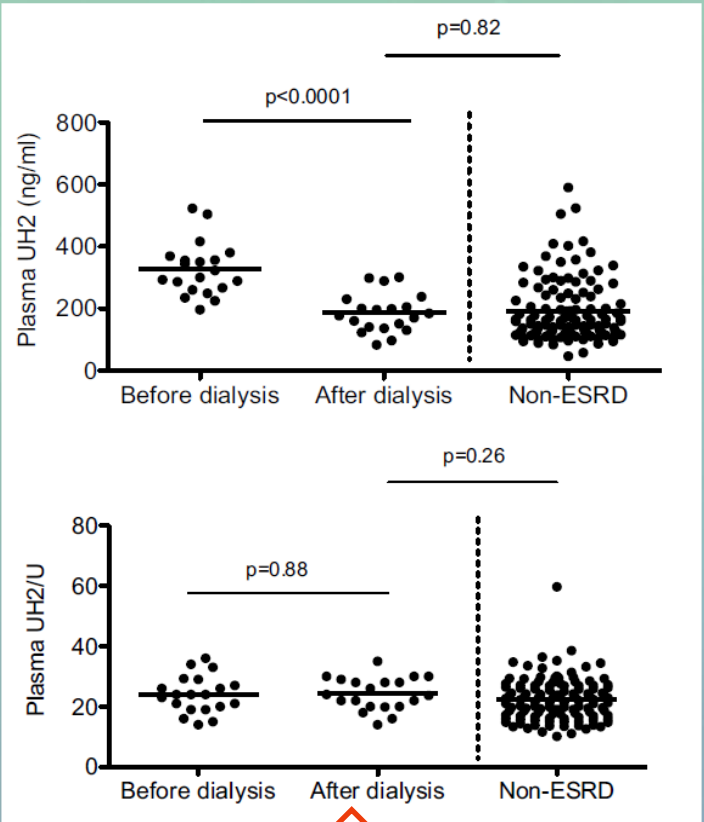
Université Claude Bernard



Lyon 1

Rapport UH₂ / U ?

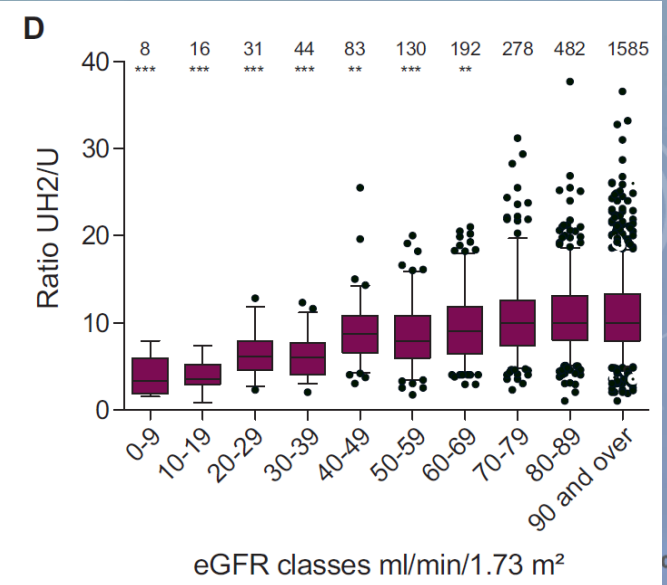
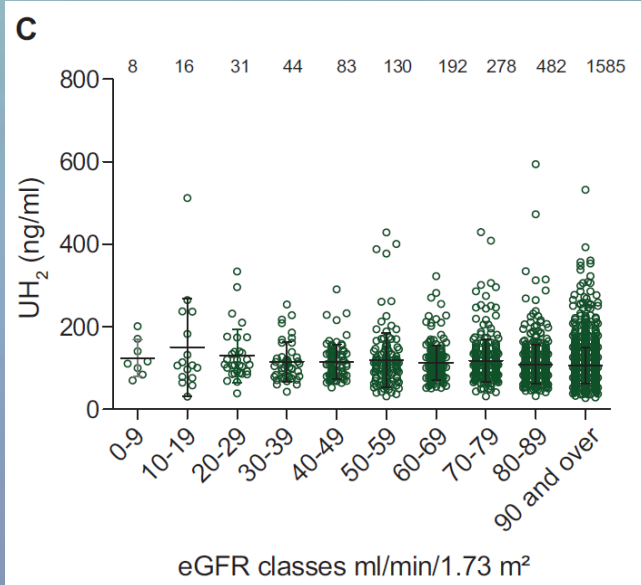
Gaible et al.



Population générale de patients

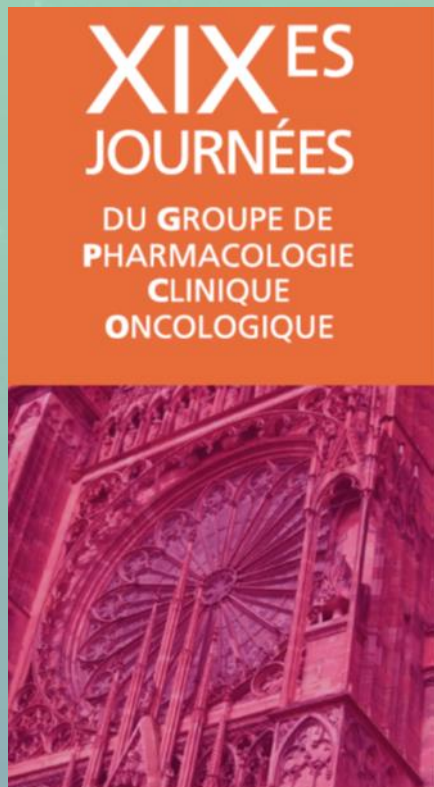
Patients dialysés

Dihydrouracil (UH ₂ ; ng/ml)	103.6 ± 38.2	117.0 ± 41.6
	P = 0.1473 (NS)	
UH ₂ /U ratio	5.1 ± 2.3	10.5 ± 3.5
	P < 0.0001*	





- Si dialyse = prélèvement après dialyse
- Si IRA = prélèvement après recouvrement fonction rénale (si possible)
- Et pour les autres « En cas de réduction des doses à la 1er cure, la posologie sera réévaluée à la 2ème cure en fonction de la tolérance clinique du patient. »



Merci aux organisateurs

Merci de votre attention

