

TOXICITE RENALE DU DEFERASIROX

MÉMOIRE DE DES DE PEDIATRIE, 09/10/2009

Céline Laurain, LYON

INTRODUCTION

- ▶ Surcharge martiale: complication majeure chez les patients régulièrement transfusés :
 - ▶ Accumulation au niveau du foie, des tissus endocriniens et du myocarde
- ▶ Traitement de référence:
Déféroxamine, observance médiocre
- ▶ Déférasirox: nouveau chélateur oral
(2005: FDA, 2007: AMM)
- ▶ Progrès mais risques de toxicité rénale
- ▶ Perturbations modérées, dose-dépendantes, non progressives, transitoires



PATIENTS ET METHODES

- ▶ Services d'hématologie et de néphrologie pédiatriques, CHU de Lyon
- ▶ EFR avant l'introduction du déférasirox, puis annuellement (explorations supplémentaires en cas de signe de toxicité)
 - ▶ **Fonction glomérulaire:**
 - ▶ DFG (clairance de l'inuline, clairance de la créatinine mesurée et estimée, créatininémie), albuminurie
 - ▶ **Fonctions tubulaires**
 - ▶ Ionogramme sanguin complet , taux de réabsorption, TmP/DFG, clairance de l'acide urique, rapports Ca/Cr et Mg/Cr urinaires, glycosurie, β -2-microglobuline urinaire, osmolalité urinaire



RESULTATS:

Patients

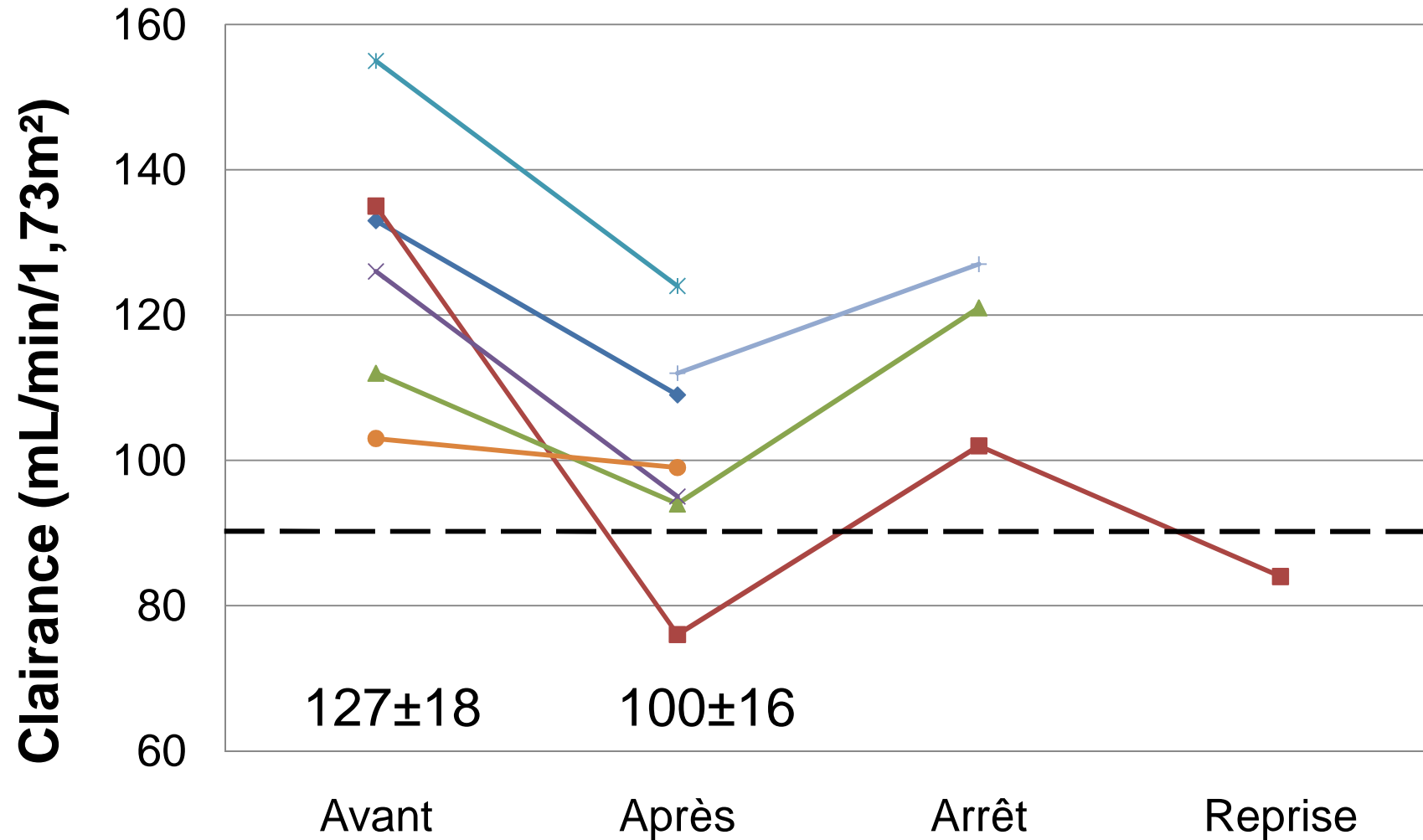
- ▶ 21 patients traités par déférasirox
 - ▶ 3: jamais d'EFR (2 patients trop jeunes, 1 patient suivie chez les adultes)
 - ▶ 8: une seule EFR (3 depuis < 1 an, 3 entre 1 et 2 ans, 2 depuis > 2 ans)
Pour 2 d'entre eux: EFR réalisée après l'introduction du déférasirox
 - ▶ 10: 2 EFR ou plus
Pour 4 d'entre eux: 1^{ère} EFR après début du traitement
⇒ 12 patients inclus
- ▶ Caractéristiques
 - ▶ 11 β -thalassémies, 1 érythroblastopénie congénitale
 - ▶ 6 garçons et 6 filles
- ▶ Ferritinémie (patients 1 à 7, 10 et 12):
 - ▶ avant déférasirox : 1517 ± 930 $\mu\text{g/L}$
 - ▶ 1 an après: 1447 ± 931 $\mu\text{g/L}$
- ▶ Posologie moyenne après un an : 23 ± 8 mg/kg.
- ▶ Pas d'autre modification thérapeutique



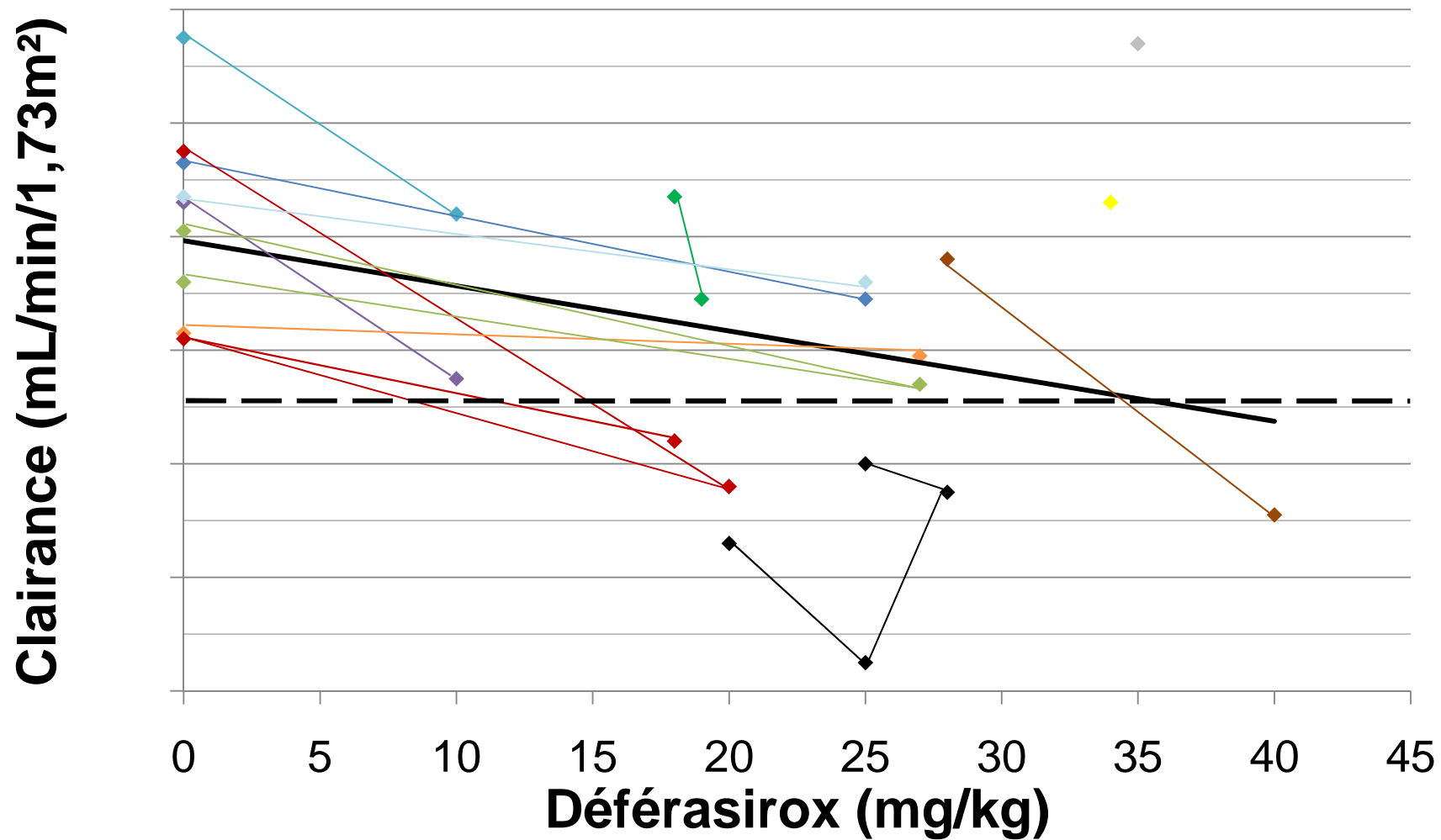
FONCTION GLOMÉRULAIRE

Céline Laurain, Lyon, 09/10/2009

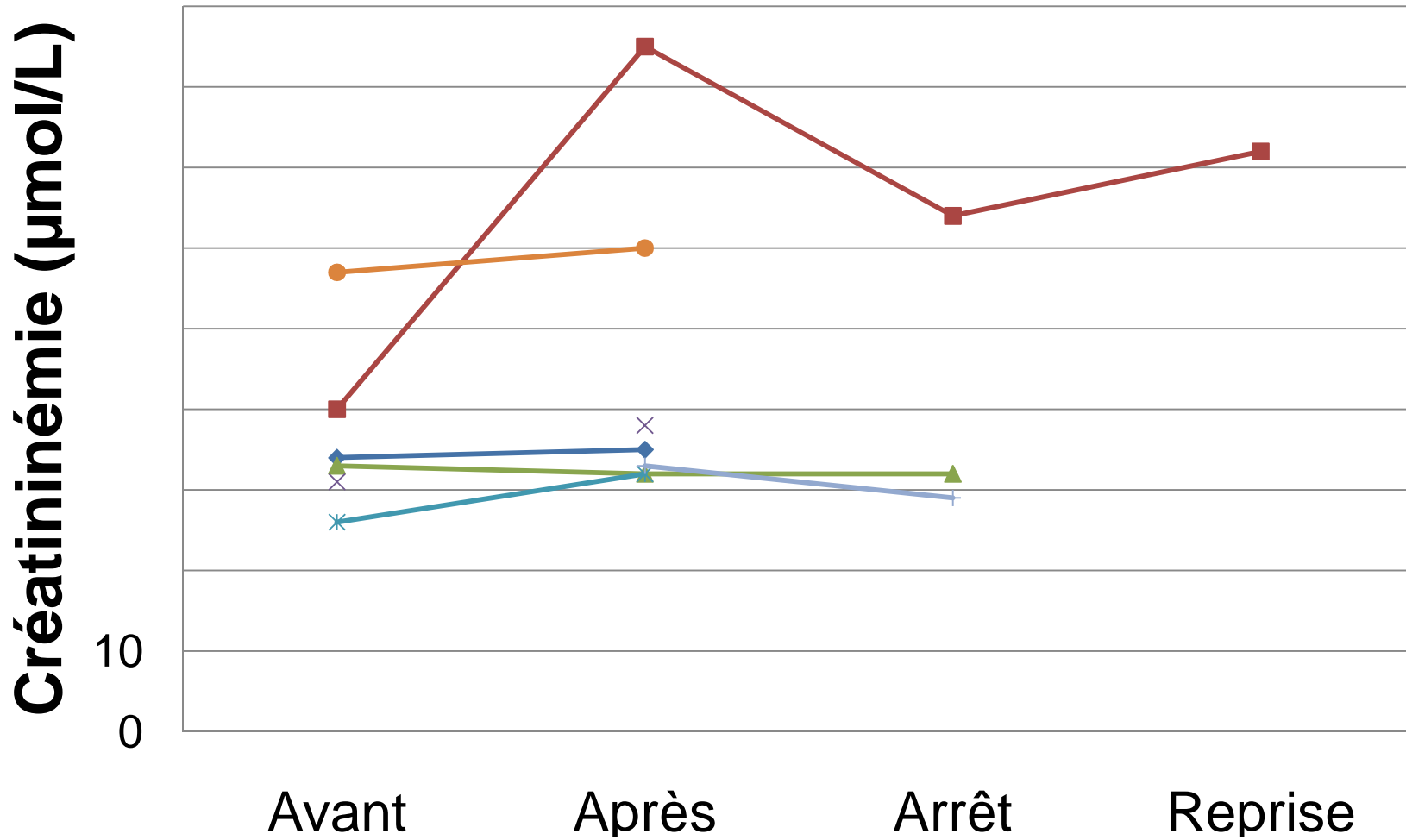
DFG: Clairance de l'inuline



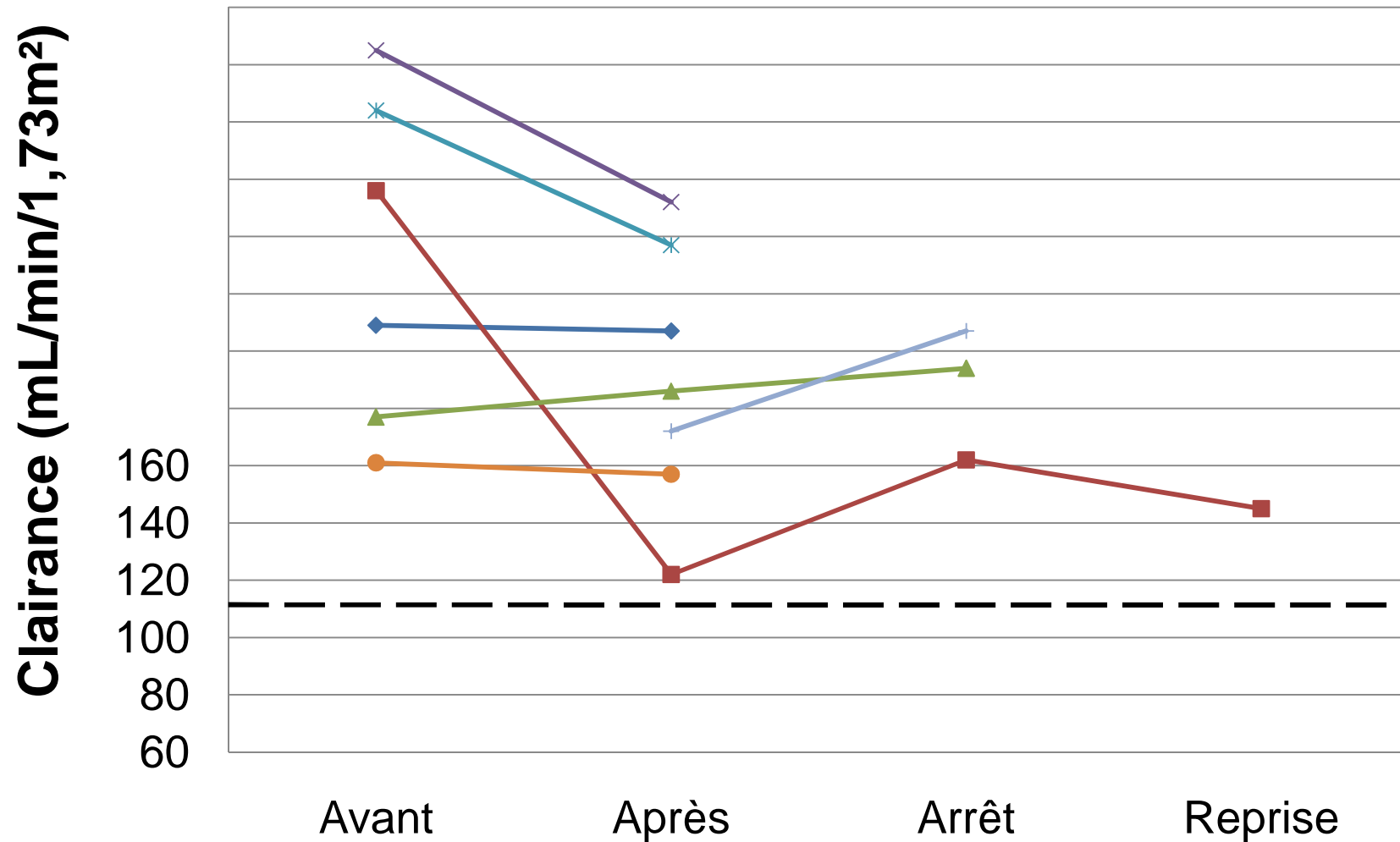
DFG: Clairance de l'inuline en fonction de la posologie de déférasirox



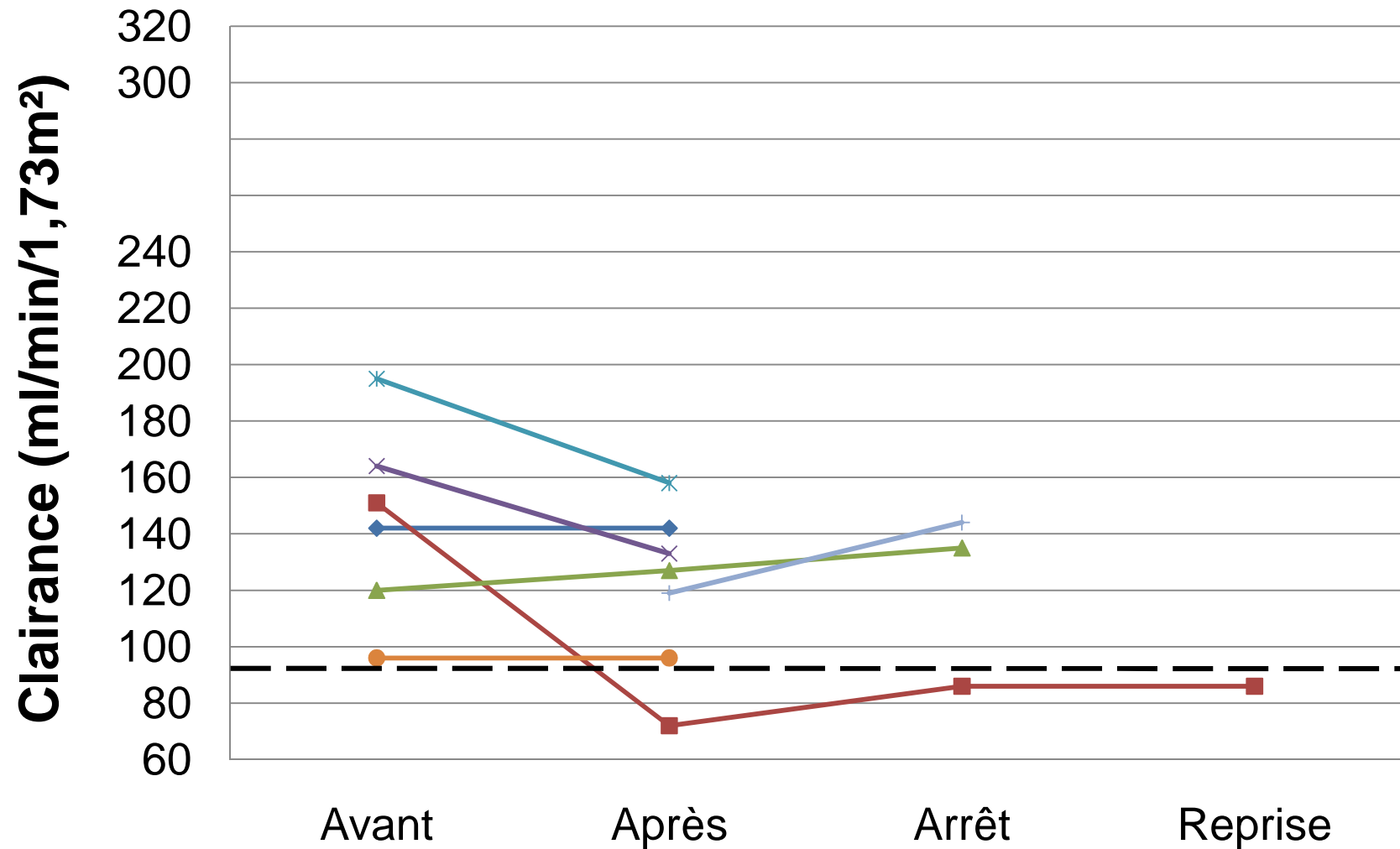
DFG: Créatininémie



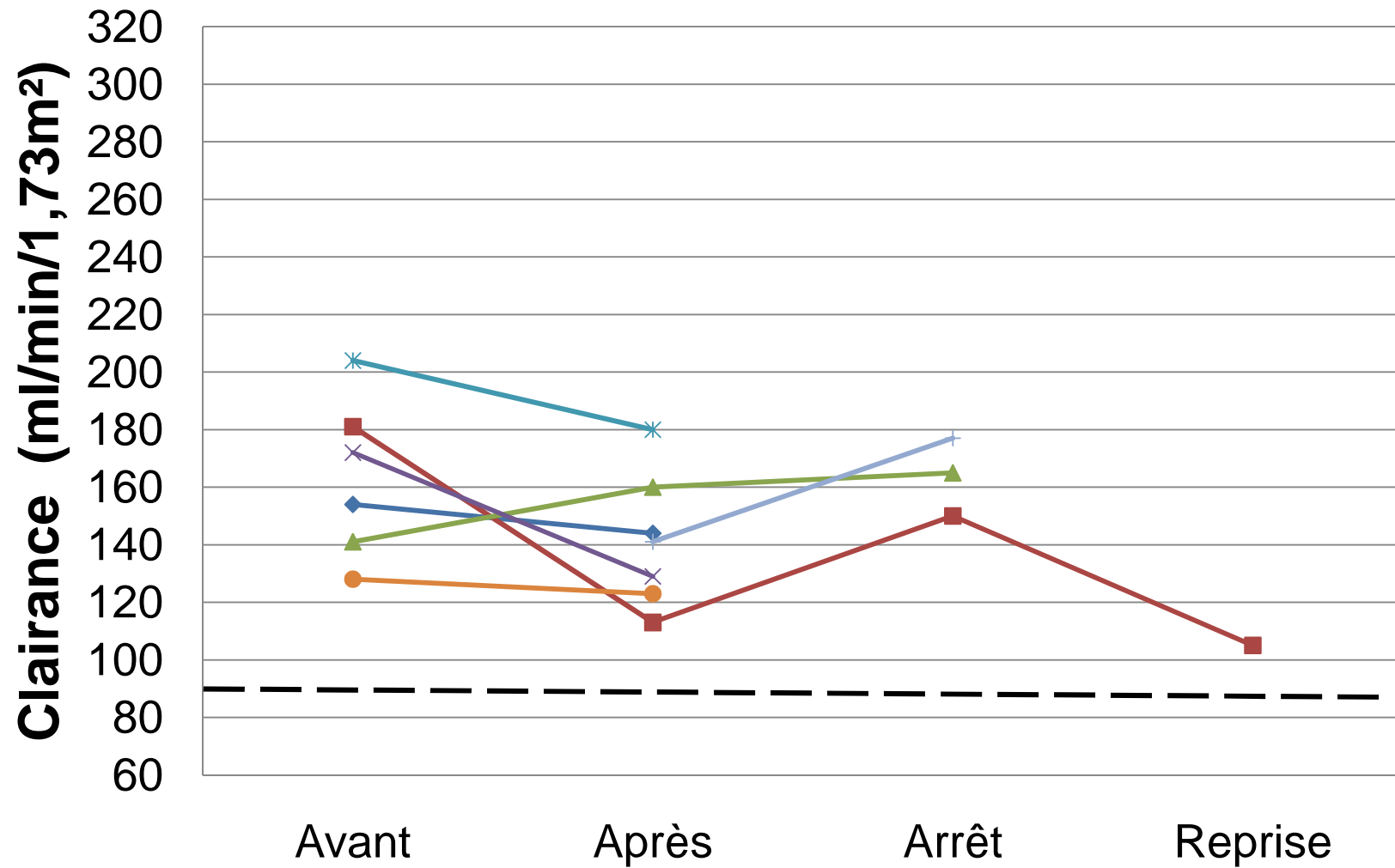
DFG: Clairance estimée de la Créatinine (Formule de Schwartz classique)



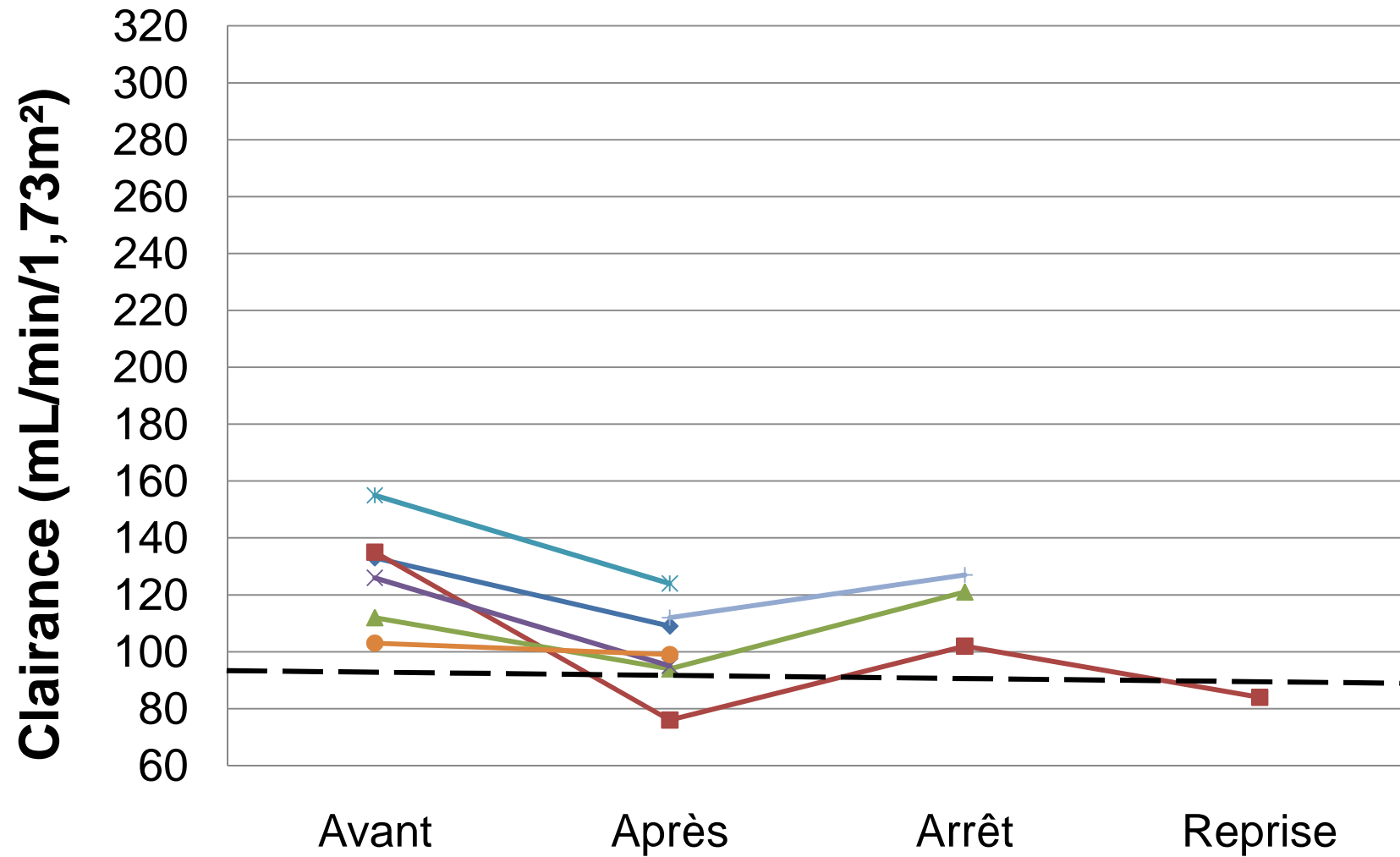
DFG: Clairance de la créatinine estimée (Formule de Schwartz adaptée)



DFG: Clairance mesurée de la créatinine



DFG: Clairance de l'inuline



Albuminurie

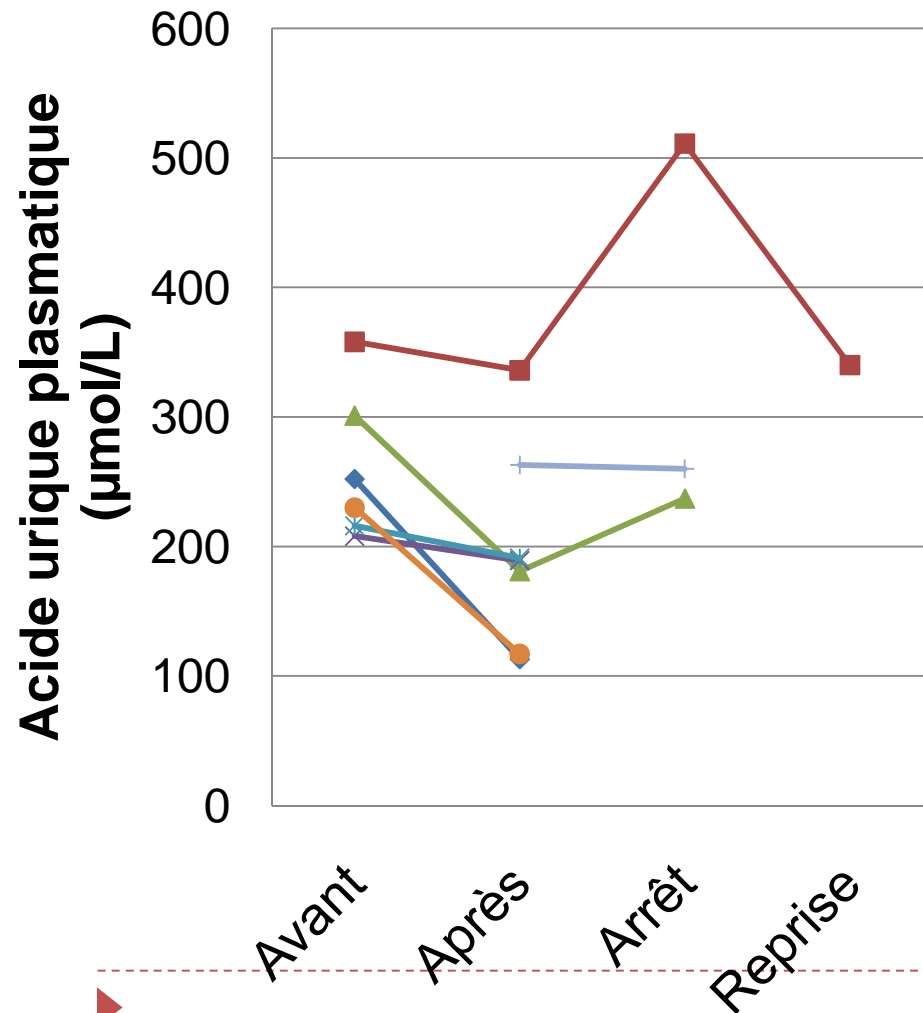
| Patients | Posologie (mg/kg) | Alb/Cr U (mg/mmol) | Posologie (mg/kg) | Alb/Cr U (mg/mmol) | Posologie (mg/kg) | Alb/Cr U (mg/mmol) | Posologie (mg/kg) | Alb/Cr U (mg/mmol) |
|----------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| 1 | 0 | 1,5 | 25 | 0,9 | | | | |
| 2 | 0 | 0,9 | 20 | 0,5 | 0 | 1,08 | 18 | 0,8 |
| 3 | 0 | 0,8 | 27 | 1 | 0 | 1 | | |
| 4 | 0 | 9,5 | 10 | 9,3 | | | | |
| 5 | 0 | 2 | 107 | 1,3 | | | | |
| 6 | 0 | 0,9 | 27 | 1,3 | | | | |
| 7 | 25 | 4,8 | 0 | 2 | | | | |
| 8 | 19 | 1,1 | 18 | 1,2 | | | | |
| 9 | 20 | 2,4 | 25 | 0,8 | 28 | 2,8 | 25 | 1,5 |
| 10 | 28 | 0,8 | 40 | 0,9 | | | | |
| 11 | 34 | 18 | | | | | | |
| 12 | 35 | 0,8 | | | | | | |



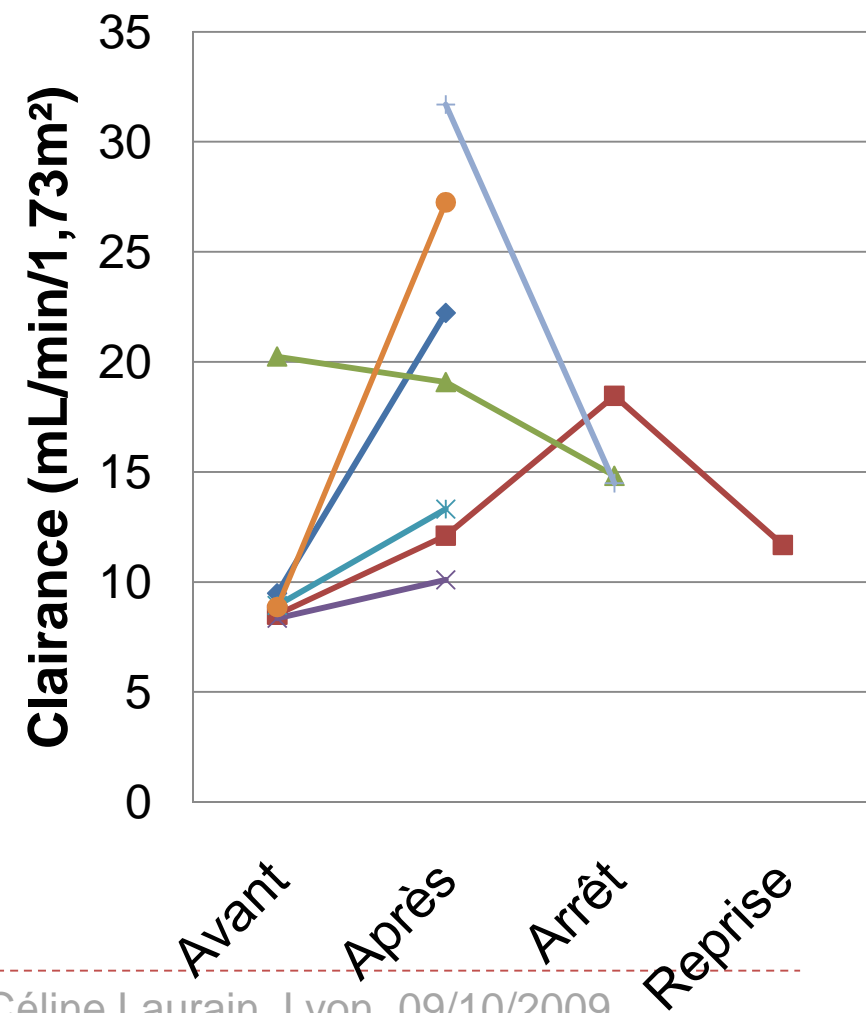
FONCTIONS TUBULAIRES

Acide Urique

A. Acide urique

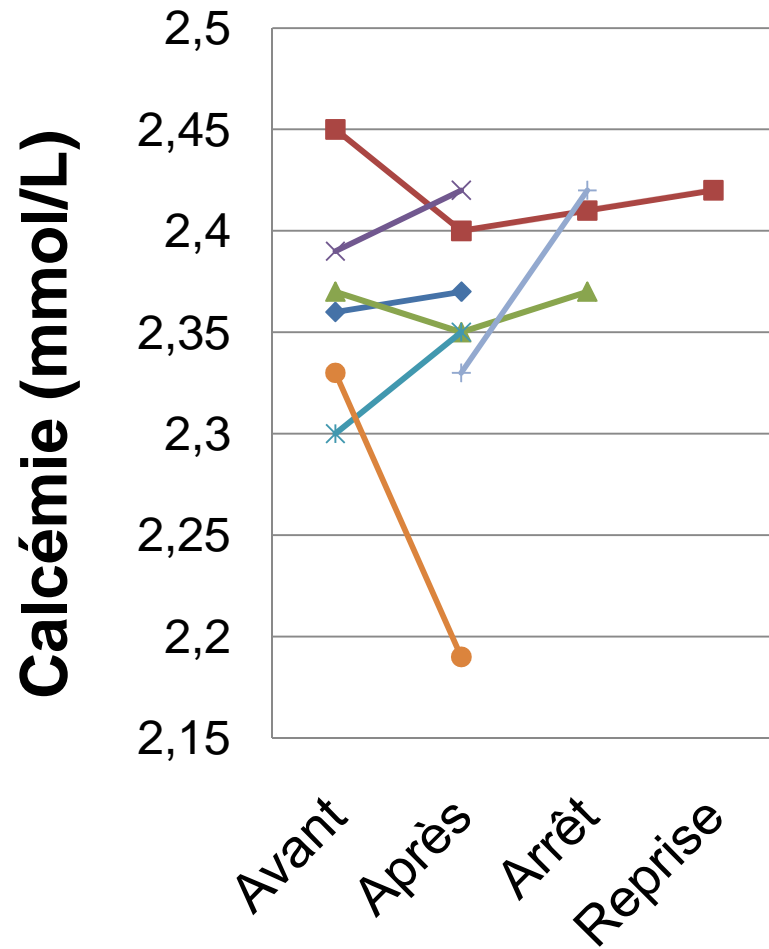


B. Clairance de l'acide urique

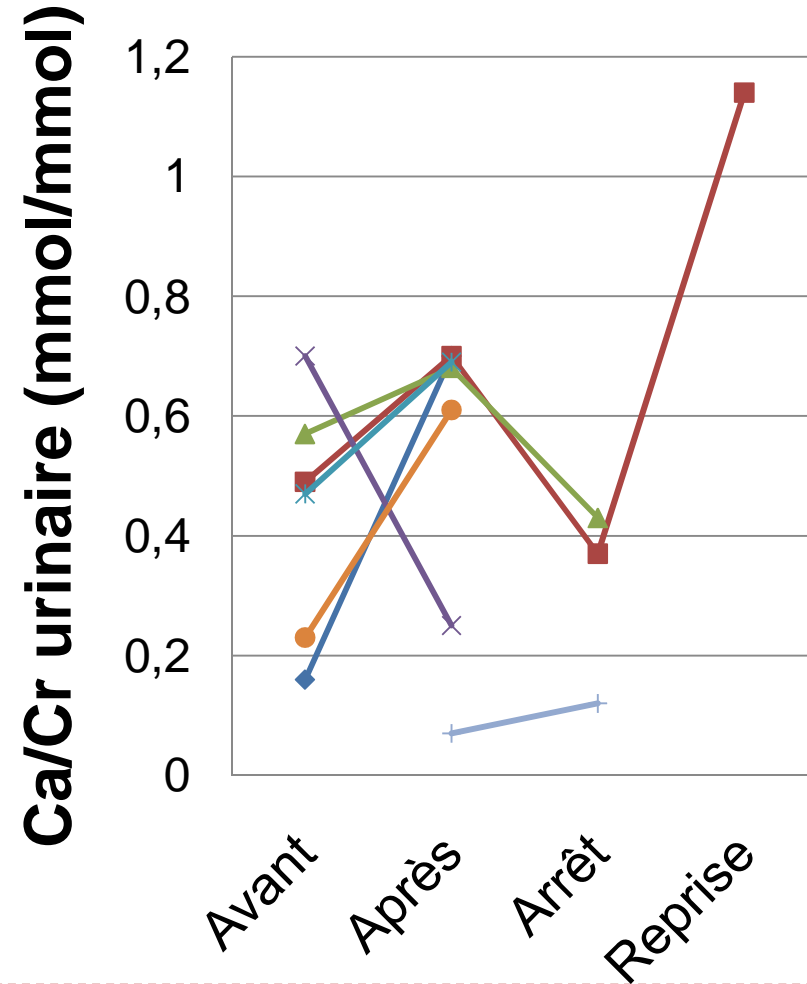


Calcium

A. Calcémie

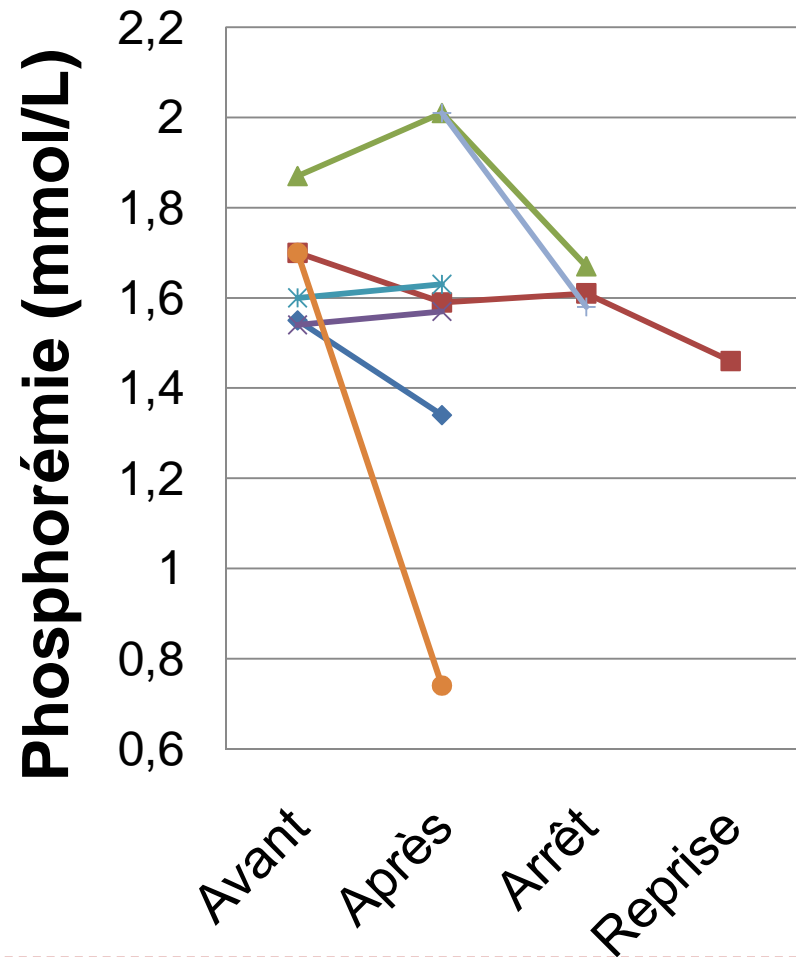


B. Rapport Ca/Cr U

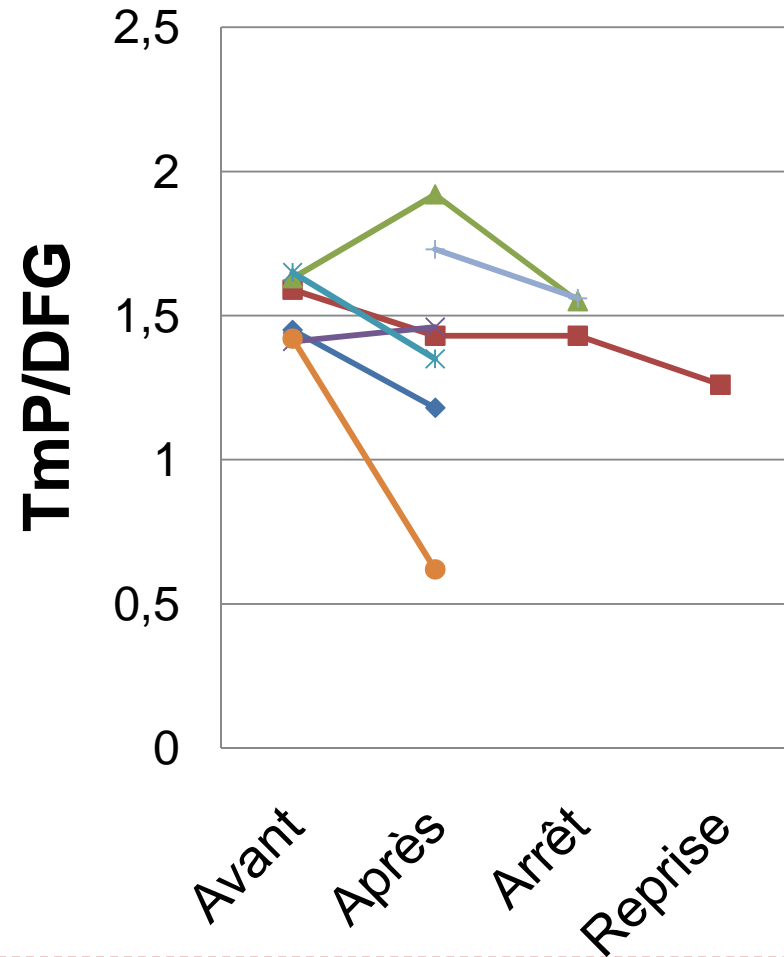


Phosphore

A. Phosphorémie



B. TmP/DFG



Glycosurie, β -2-microglobulinurie

| Patients | Glycosurie mmol/l | β -2-microglobulinurie Normale < 0,21mg/l |
|----------|----------------------|--|
| 1 | 0,3 | 0,67 |
| 2 | 0,2 | 1,62 |
| 3 | 0 | 0,21 |
| 4 | 0,2 | <0,21 |
| 5 | 0,6 | <0,21 |
| 6 | 2,9 | 12,9 |
| 7 | 0 | 8,28 |
| 8 | 0 | 0,97 |
| 9 | 0,3 | <0,21 |
| 10 | 0,2 | 0,21 |
| 11 | - | 14,3 |



Patient 6

| | Normes | EFR 1 | EFR 2 |
|--|-----------|-------|-------|
| Age (années) | | 15 | 16 |
| Posologie (mg/kg) | | 0 | 27 |
| Ferritinémie (µg/l) | | 2400 | 2220 |
| Clairance de l'inuline (ml/min/1,73m ²) | > 90 | 103 | 99 |
| Albumine/créatinine urinaire (mg/mmol) | < 2 | 0,9 | 1,3 |
| Clairance de l'acide urique (ml/min/1,73m ²) | 9,2-15,6 | 8,9 | 27,3 |
| Phosphorémie | 1,1-1,9 | 1,7 | 0,74 |
| TmP/DFG | 1,15-2,44 | 1,42 | 0,62 |
| Calcium/créatinine urinaire (mmol/mmol) | 0,04-0,7 | 0,23 | 0,61 |
| Magnésium/créatinine urinaire (mmol/mmol) | 0,2-0,6 | 0,25 | 0,33 |
| Glycosurie (mmol/l) | 0 | NF | 2,9 |
| B-2-microglobuline urinaire (mg/l) | < 0,21 | NF | 12,9 |
| Osmolalité urinaire (mosm) | < 700 | 1025 | 1087 |

DISCUSSION:

Fonction rénale des patients potentiels

- ▶ **β-thalassémie majeure**
 - ▶ Anomalies tubulaires proximales
 - ▶ Défaut de concentration des urines
 - ▶ Albuminurie
 - ▶ Sévérité corrélée à l'âge, la sévérité de l'anémie, la durée du programme transfusionnel
 - ▶ Mécanisme: hypoxie, dépôts de fer, iatrogénicité?
- ▶ **Drépanocytose,**
 - ▶ Protéinurie glomérulaire et tubulaire
 - ▶ Diminution du pouvoir de concentration et polyurie,
 - ▶ Dysfonctions tubulaires proximales (acidification, sécrétion du potassium) plus rares
 - ▶ Risque d'évolution vers l'IRT
- ▶ **Autres indications rarissimes en pédiatrie**



DISCUSSION:

Données de la littérature

- ▶ Etudes précliniques:
 - ▶ lésions tubulaires à type de vacuolisation cellulaire
- ▶ Etudes de sécurité :
 - ▶ Elévation modérée de la créatininémie chez 30,9 à 38% des patients
 - ▶ Protéinurie chez 19 à 50% des patients non cliniquement significative
 - ▶ Elévation transitoire de la β -2-microglobulinurie
- ▶ 2 cas de néphrotoxicité (adultes, myélodysplasie)
 - ▶ Néphrite interstitielle aigüe à éosinophiles
 - ▶ IRA associée à tubulopathie proximale

⇒ Effet indésirable fréquent



DISCUSSION:

Fonction glomérulaire

- ▶ **Recommandations**
 - ▶ Créatininémie et la protéinurie mensuelles
- ▶ **Créatininémie :**
mauvais marqueur, surtout chez l'enfant
- ▶ **DFG: meilleur reflet de la fonction glomérulaire**
Normale 120 à 130ml/min/1.73 m², IRA 90ml/min/1,73m²
 - ▶ **CLAIRANCE DE L'INULINE**
 - ▶ Marqueurs radioactifs (iothalamate, DTPA, EDTA...)
 - ▶ Clairance de la créatinine mesurée
 - ▶ Clairance de la créatinine estimée
 - ▶ Concentration plasmatique de protéines de faible PM
 - ▶ **Différences de sensibilité**



DISCUSSION:

Fonctions tubulaires

- ▶ Acide urique
 - ▶ diminution du taux plasmatique
 - ▶ augmentation de la clairance
- ▶ Calcium:
 - ▶ augmentation du rapport Ca/Cr urinaire
- ▶ Phosphore:
 - ▶ hypophosphorémie chez 4 patients
- ▶ β -2-microglobulinurie: 8 patients
- ▶ Glycosurie faiblement positive chez 1 patient
- ▶ Pas de perturbation des bicarbonates plasmatiques
- ▶ Capacité de concentration des urines: non interprétable



DISCUSSION:

Limites

- ▶ Etude rétrospective:
 - ▶ Données peu précises ou incomplètes: observance, dose cumulée de déférasirox, volume transfusionnel.
- ▶ Petit nombre de patients
 - ▶ organisation des EFR non réalisées.
- ▶ Pas disponible dans tous les centres, pas réalisable en routine.
- ▶ Taux d'Hb variable : influence sur le DFG?
- ▶ Pas de données anatomopathologiques



CONCLUSION

- ▶ Rester vigilant
- ▶ Monitorer de façon adéquat la fonction rénale:
 - ▶ Recommandations actuelles insuffisantes en pédiatrie
- ▶ Nous conseillons
 - ▶ à chaque visite
 - ▶ Ionogramme sanguin complet avec mesure de la phosphorémie
 - ▶ Clairance de la créatinine estimée par une formule validée
 - ▶ Eventuellement bandelette urinaire
 - ▶ Initiation du déférasirox, à 6 mois et 12 mois, puis tous les ans ou en cas de toxicité
 - ▶ Mesure du DFG (Clairance de l'inuline ou de la créatinine)
 - ▶ Ionogramme urinaire
 - ▶ β -2-microglobulinurie

▶ A suivre...



Bibliographie

- ▶ Lindsey WT, Olin BR. Deferasirox for transfusion-related iron overload: A clinical review. *Clin Ther* 2007;29:2154-2166.
- ▶ Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:501-508.
- ▶ Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: The escalator study. *Eur J Haematol* 2009;82:458-465.
- ▶ Cappellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox. *Blood Rev* 2008;22 Suppl 2:S35-41.
- ▶ Brosnahan G, Gokden N, Swaminathan S. Acute interstitial nephritis due to deferasirox: A case report. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3356-3358.
- ▶ Rafat C, Fakhouri F, Ribeil JA, et al. Fanconi syndrome due to deferasirox. *Am J Kidney Dis* 2009:
- ▶ Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, et al. Italian society of hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008;93:741-752.
- ▶ Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-590.

Bibliographie

- ▶ Hadj-Aissa A, Cochat P, Dubourg L, et al. [measurement of renal function in children]. Arch Pediatr 1994;1:273-280.
- ▶ Sadeghi-Bojd S, Hashemi MKarimi M. Renal tubular function in patients with beta-thalassaemia major in Zahedan, Southeast Iran. Singapore Med J 2008;49:410-412.
- ▶ Smolkin V, Halevy R, Levin C, et al. Renal function in children with beta-thalassaemia major and thalassaemia intermedia. Pediatr Nephrol 2008;23:1847-1851.
- ▶ Bayazit AK, Noyan A, Aldudak B, et al. Renal function in children with sickle cell anemia. Clin Nephrol 2002;57:127-130.
- ▶ Ataga KIOrringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. Am J Hematol 2000;63:205-211.
- ▶ Vanorden HEHagemann TM. Deferasirox--an oral agent for chronic iron overload. Ann Pharmacother 2006;40:1110-1117.
- ▶ Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National kidney foundation's kidney disease outcomes quality initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003;111:1416-1421.
- ▶ Cohen AR, Glimm EPorter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in beta-thalassaemia major. Blood 2008;111:583-587.

