

## IMPORTANT

En renouvelant votre adhésion (50 €) au GMP avant le 31 Mars, le prix de l'inscription aux prochaines journées sera de 400 €. Il sera de 450 € si l'adhésion est payée après le 31 Mars 2010, auquel il faudra, bien sûr, ajouter le prix de l'adhésion (50 €).

## Pleins feux sur :

Vie de l'association	2
Coté réglementaire	4
La cystatine C	5
Prochaines journées	7

## Edito

*François Bouzom, président du GMP*

Bonne Année ! Bonne santé et bon GMP !

Tout d'abord, je vous adresse nos meilleurs vœux pour 2010 au nom de tous les membres du bureau. Que cette nouvelle année vous permette de réaliser vos projets personnels et professionnels.

Et le GMP dans tout cela ? Il est sans nul doute un des projets qui tient à cœur aux 8 membres du bureau et à beaucoup d'entre vous. Et, depuis la fin de l'année

dernière, vous savez que notre association vit une période un peu particulière : adhérents et participants aux journées en diminution, frais de fonctionnement plus importants (inscriptions et paiements électroniques), équilibre financier difficile à atteindre pour les journées, candidats de plus en plus rares aux élections des membres du bureau...

Il nous faut re-dynamiser **ensemble** notre sympathique association !

Et le bureau a l'objectif de resserrer les liens entre tous les membres du GMP pour que le plus grand nombre d'entre nous trouve son intérêt dans l'association et ait envie de participer activement.

Communiquons entre nous ! Ce bulletin est, nous l'espérons, le 1<sup>er</sup> d'une grande série car nous voulons en faire un des outils du nouveau chapitre du GMP que nous aimerions écrire avec vous.

## Un bulletin : pourquoi faire ?...

Vous voici en possession d'un tout nouveau document à l'initiative du bureau du GMP.

Nous avons voulu ce bulletin pour nous donner les moyens de communiquer autrement (mieux ?) entre membres de notre association.

Ainsi, le bureau utilisera ce bulletin pour diffuser régulièrement son activité, ses interrogations, ses idées... A l'inverse, nous voulons croire que ce

bulletin permettra à chacun des membres du GMP de faire passer les informations qu'il juge utile à porter à la connaissance de la communauté des membres de notre association.

Ce premier numéro est un prototype qui attend vos commentaires, suggestions, rubriques complémentaires, articles scientifiques ou autres, etc...

Nous partons sur un rythme trimestriel et attendons donc avec impatience vos idées

pour le prochain numéro qui devrait sortir en Mai.

Ce bulletin doit devenir le bulletin de tous. A chacun de nous d'y apporter sa contribution.

Nous espérons sincèrement que vous allez apprécier cette nouvelle parution et que vous allez adhérer à notre idée.

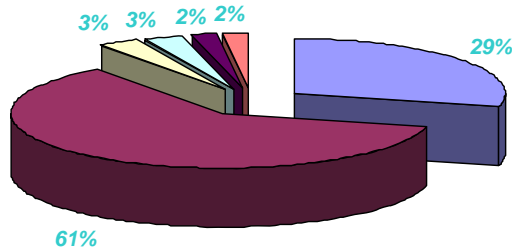
Bonne lecture et rendez-vous au prochain numéro !

## Sondage 2009

Vous avez été nombreux à répondre à notre questionnaire et nous vous en remercions. Voici enfin les résultats...



### Quel rythme (sur 1 an) souhaitez-vous pour les prochaines journées ?



- 2 jours + 1 jour
- 2 jours : jour 1 (9h00) -> jour 2 (17h00)
- 2 jours : jour 1 (12h00) -> jour 3 (12h00)
- 3 jours
- 3 x 1 jour
- 2 x 1 jour

### Quel(s) lieu(x) souhaitez-vous pour les prochaines journées ?



Paris

54%



Paris/Province

39%



Lieu différent

7%

### Quelle(s) date(s) souhaitez-vous pour les prochaines journées ?



40%

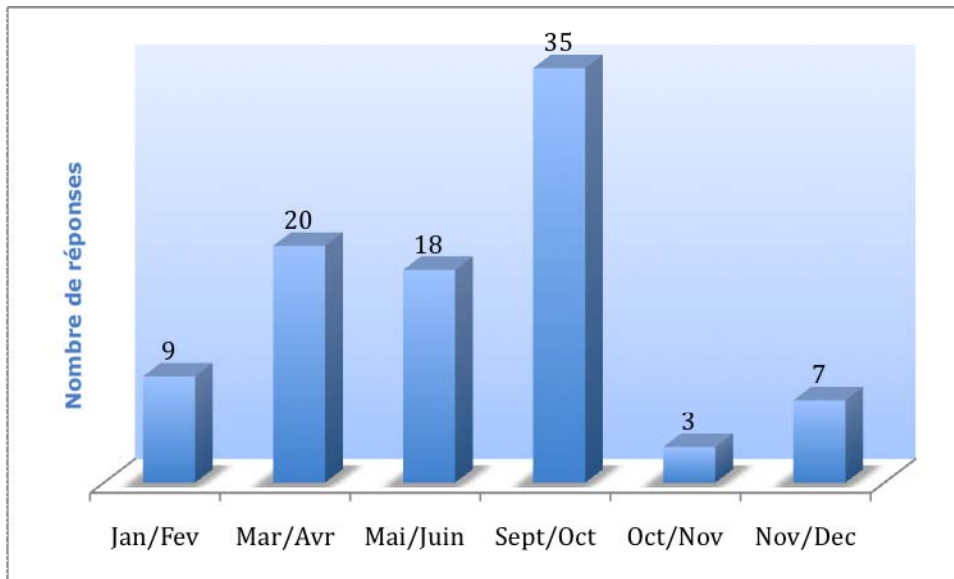


42%



18%

## Quelle(s) période(s) de l'année vous semble(nt) propice(s) au déroulement des prochaines journées ?



## Quel(s) thème(s) souhaitez-vous voir aborder lors des prochaines journées ?

1. Nouvelles approches en BioAnalyse : Thème principal retenu pour les prochaines journées
2. Métabolisme : Quelles données pour la Phase I, Différentes techniques, Approches modernes en drug discovery, Modèles in vitro/IVIVC/IVIVE
3. PK/PD: Modélisation PK/PD, Rôle de la PD dans les relations PK/PD, Modèles PK/PD en neuro (alzheimer), PK/PD des anti infectieux, Pharmacogenetics and PK/PD, Specificités de certaines voies thérapeutiques
4. Essais cliniques: Phase 0, Méthodologie (gestion des 'drop outs'), PK clinique et suivi des traitements TDM (Tomodensitométrie) , Populations spéciales, Sécurité cardiaque, Avenir réglementaire des études PK
5. Autres voies d'administration : La peau (PK/Métabolisme/BE/pénétration/absorption systémique par rapport à locale & méthodologies d'évaluation (Tape stripping, microdialyse)) ; PK dans les formes locales et inhalatoires (crèmes, inhaler...)
6. Les transporteurs actifs
7. Pop PK
8. Biomarqueurs/Biological products : Exemples de MABEL, Dosages

## Elections 2010...

Cette année, comme chaque année, le bureau du GMP va renouveler deux de ses membres.

Les élections se dérouleront de Juin à Septembre via notre site internet.

Et, bien sûr, pour que ces élections se déroulent

"correctement", il nous faut des candidats et/ou des candidates!

Si vous avez envie de participer à la vie du GMP, n'hésitez pas à vous faire connaître dès à présent auprès d'un des membres du bureau actuel.

Et, si vous avez des questions sur notre activité, notre organisation et le temps que nous consacrons à notre association, sachez que nous sommes toujours là pour vous répondre.



## Coté réglementaire

### Groupe d'échanges sur l'application des BPL à l'AFSSaPS

Ce groupe a été créé sous l'impulsion de Monsieur Jean Marimbert, directeur général de l'agence, dans le but de favoriser la communication entre les autorités françaises de contrôle des BPL (médicament à usage humain et produits cosmétiques, médicament vétérinaire et produits chimiques), les évaluateurs des dossiers de demande d'AMM pour le médicament à usage humain et des dossiers de sécurité des produits cosmétiques, et les industriels concernés via les représentants des associations professionnelles et AQ nationales (COSMED, FEBEA, GMP, Leem, SFT et SoFAQ).

Les réunions de ce groupe sont semestrielles ; elles s'intéressent bien entendu au domaine des essais précliniques et notamment des essais de sécurité devant être réalisés en conformité avec les BPL. Plusieurs réunions ont déjà eu lieu au cours desquelles ont été abordés les points

suivants :

- Bio analyse, validation et méthodes de dosage,
- Etudes multi-site,
- Déclaration BPL et parties BPL,
- Communication Afssaps <-> opérateurs,
- Systèmes informatisés (SI),
- Classification des installations / harmonisation internationale,
- Applicabilité des BPL en fonction du type d'études réalisées,
- Exploitation, communication sur les écarts relevés en inspection,
- Principaux écarts critiques rencontrés en inspection (2008-2009)

**Un représentant du GMP (G. Rivière) participera aux prochaines réunions de ce groupe.** La prochaine réunion aura lieu le 06 mai 2010. Les thèmes qui devraient être abordés (agenda à finaliser) lors de cette réunion concerneront :

- Programme d'inspections

BPL basé sur le risque pour la santé publique :  
 définition des critères d'évaluation de ces risques  
 - Harmonisation internationale de l'interprétation/application des principes de BPL : état d'avancement des travaux du *Small drafting Group* de l'OCDE, incluant associations AQ, professionnelles et scientifiques ;  
 - Gestion de l'archivage électronique : approches/réflexions/questions sur la mise œuvre au sein des installations en lien avec les exigences des BPL

En fonction des sujets discutés, une consultation des adhérents du GMP pourra être envisagée et un retour d'information sera organisé.



## La cystatine C, nouveau paramètre biologique ayant un intérêt en pharmacologie

Etienne CHATELUT,  
Antonin SCHMITT

Institut Claudius-  
Regaud et Université de  
Toulouse



Contrairement à l'évaluation des fonctions hépatiques, celle de la fonction rénale est possible grâce à la détermination des taux plasmatiques de créatinine à partir desquelles il est possible d'estimer assez convenablement le débit de filtration glomérulaire (exemple : selon les équations de Cockcroft-Gault ou MDRD[1]). Cependant, ces méthodes présentent différentes limites : la créatininémie est également dépendante de la masse musculaire des patients et la seule prise en compte du poids corporel, de l'âge et du sexe ne permet pas de maîtriser cet autre facteur de variabilité de la créatininémie chez tous les individus (particulièrement les obèses et patients dénutris). De plus, différentes méthodes de dosage de la créatininémie conduisent à une hétérogénéité des résultats dans des proportions importantes (jusqu'à 30% de différence). Aussi, a été évalué depuis plusieurs années en Néphrologie, l'intérêt potentiel des taux plasmatiques de cystatine C comme alternative à la créatininémie. La cystatine C est une protéine qui est produite par de nombreuses cellules de l'organisme qui pourrait contribuer à protéger l'organisme des infections. Elle est librement filtrée au niveau glomérulaire rénal (poids moléculaire de 13 359 daltons) puis entièrement réabsorbée au niveau du tube contourné proximal où elle est entièrement catabolisée. Ces études ont conduit à des résultats contradictoires, certains concluant à un intérêt supérieur à la créatinine, bénéfique contesté par d'autres ; les résultats de nos travaux ont, en grande partie, levé ces contradictions.

### La cystatine C comme marqueur de l'élimination rénale des médicaments.

Nous travaillons depuis plusieurs années sur la pharmacocinétique du carboplatine, médicament anticancéreux qui, toute classe thérapeutique confondue, est celui

dont l'élimination est la plus dépendante du débit de filtration glomérulaire. Ainsi, très logiquement, l'adaptation individuelle des doses de carboplatine est basée sur la prise en compte des quatre caractéristiques évoquées précédemment : créatininémie, poids, âge et sexe selon deux formules (celle de Calvert[2] ou celle proposée lors de nos premiers travaux[3]). Nous venons de montrer par deux études pharmacocinétiques cliniques successives que la prise en compte de la cystatinémie en complément des quatre caractéristiques « classiques » améliorerait significativement la prédiction individuelle de la clairance du carboplatine. La première étude était monocentrique basée sur les données de 45 patients[4] ; ces résultats ont été validés prospectivement par une étude financée dans le cadre du PHRC 2005, multicentrique (357 patients)[5]. L'équation de Thomas « modifiée » (i.e., clairance du carboplatin (mL/min) =  $117.8 \cdot (\text{Scr}/75) - 0.450 \cdot (\text{cysC}/1,00) - 0.385 \cdot (\text{poids}/65) + 0.504 \cdot (\text{age}/56) - 0.366 \cdot 0.847 \cdot \text{sexe}$ , avec Scr pour créatininémie en  $\mu\text{mol/L}$ , cysC pour taux plasmatiques de cystatine C en mg/L et sexe = 0 pour les hommes) est non biaisée et permet contrairement aux équations précédentes de maîtriser les expositions plasmatiques de carboplatine de façon équivalente chez les patients obèses, dénutris et de poids « normal ». Son utilisation se met en place progressivement dans les différents centres de traitement en Cancérologie.

Ces résultats sont confirmés par une étude que nous avons réalisée en Pédiatrie[6] montrant que, là encore, une équation basée sur la créatininémie, la cystatinémie, le poids et l'âge améliorerait l'estimation du débit de filtration glomérulaire par rapport à l'équation de Schwartz, équation la plus communément utilisée en pédiatrie.

En fait, les travaux réalisés en Néphrologie concluaient négativement à l'intérêt des taux plasmatiques de



cystatine C par rapport à la clairance de la créatinine car ils surestimaient ses possibilités. Il n'est pas possible de l'utiliser comme paramètre unique ; il est nécessaire de lui associer des caractéristiques biologique (créatininémie) et démographiques.

Cystatine C urinaire comme marqueur de toxicité tubulaire rénale des médicaments

La cystatine C qui a été filtrée est, physiologiquement, entièrement réabsorbée au niveau tubulaire proximal rénal. Cette caractéristique nous a conduits à « monitorer » les concentrations urinaires chez des patients traités par un médicament antirétroviral, le ténofovir. Ce paramètre urinaire s'est avéré plus sensible que les paramètres biologiques habituels pour identifier les patients présentant une tubulopathie[7].

**En conclusion, le défaut principal actuel de la cystatine C est de ne pas être un paramètre biologique encore déterminé dans tous les laboratoires de biologie clinique. Son intérêt également comme facteur prédictif péjoratif dans l'insuffisance cardiaque devrait contribuer à étendre la réalisation de ce dosage.**

*Reference List*

(1) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6):461-470.

(2) Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7(11):1748-1756.

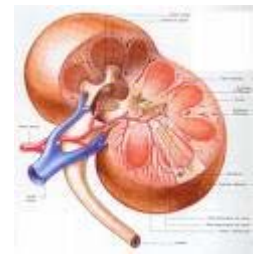
(3) Chatelut E, Canal P, Brunner V, Chevreau C, Pujol A, Boneu A, Roche H, Houin G, Bugat R. Prediction of carboplatin clearance from standard morphological and biological patient characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(8):573-580.

(4) Thomas F, Seronie-Vivien S, Gladieff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L, Lafont T, Poublanc M, Bugat R, Chatelut E. Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(12):1305-1316.

(5) Schmitt A, Gladieff L, Lansiaux A, Bobin-Dubigeon C, Etienne-Grimaldi MC, Boisdron-Celle M, Serre-Debauvais F, Pinguet F, Floquet A, Billaud E, Le Guellec C, Penel N, Campone M, Largillier R, Capitain O, Fabbro M, Houede N, Medioni J, Bougnoux P, Lochon I, Chatelut E. A universal formula based on cystatin C to perform individual dosing of carboplatin in normal weight, underweight, and obese patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15(10):3633-3639.

(6) Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Seronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chatelut E. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(9):1299-1306.

(7) Jaafar A, Seronie-Vivien S, Malard L, Massip P, Chatelut E, Tack I. Urinary cystatin C can improve the renal safety follow-up of tenofovir-treated patients. *AIDS* 2009; 23(2):257-259.



## Groupe de Métabolisme et de Pharmacocinétique

COMITE DE REDACTION

Laetitia Bolloni  
(Laetitia.Bolloni@sanofi-aventis.com)  
Gilles Rivière  
(g.riviere@afssa.fr)  
François Bouzom  
(Francois.bouzom@fr.netgrs.com)

Nous sommes sur le  
Web !

Retrouvez-nous, à l'adresse :  
[www.gmp.asso.fr](http://www.gmp.asso.fr)

## Les prochaines journées du GMP

Ça y est ! C'est réservé !... Les prochaines journées du GMP se dérouleront :

les **27 et 28 Septembre 2010**

à **La Maison Internationale**

**17 boulevard Jourdan, Paris 14<sup>ème</sup>**

Le thème de ces journées sera "[Bioanalyse et Biomarqueurs](#)".

N'hésitez pas à nous contacter si vous voulez profiter de ces journées pour communiquer vos résultats et partager vos expériences sur ces thèmes.

## Call for abstract !

Une session "posters" se tiendra à l'occasion des prochaines journées du GMP. Cette session est ouverte à toutes et à tous et sur les thèmes DMPK que vous souhaitez.

Pensez à vos équipes, à vos stagiaires et parlez en autour de vous !

Envoyez vos "abstracts" à Vincent Duval ([vincent.duval@novartis.com](mailto:vincent.duval@novartis.com)) **avant le 25 Juin 2010**. Pour des raisons logistiques, le nombre de posters sera limité.