

Adaptation posologique des médicaments à la fonction rénale

Paul-Olivier PERICHON
Pharmacien assistant
Centre Hospitalier de Blois



Risques liés aux médicaments

- ◆ Néphrotoxicité intrinsèque du médicament avec différent type de mécanismes
- ◆ Médicaments à action pharmacologique augmentée du fait des modifications de PK
- ◆ Médicaments cumulant les deux
- ◆ Durée du traitement, voie d'administration ; expositions répétées

Principaux médicaments néphrotoxiques

- ◆ Anti-infectieux : aminosides, céphalosporines, pénicillines, quinolones, rifampicine, Bactrim[®], vancomycine
- ◆ Antiviraux : aciclovir, ganciclovir, foscarnet
- ◆ Méthotrexate
- ◆ Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus
- ◆ AINS
- ◆ Allopurinol
- ◆ Lithium
- ◆ Diurétiques, ARA II, IEC
- ◆ IPP

Principaux médicaments à adapter à la fonction rénale

- ◆ Antibiotiques : β -lactamines, fluoroquinolones, macrolides
- ◆ Antihypertenseurs : IEC, certains β - (aténolol, bisoprolol)
- ◆ Allopurinol, colchicine
- ◆ Metformine, sulfamides hypoglycémiants
- ◆ Anticoagulants oraux directs (AOD)
- ◆ Antalgiques : paracétamol, opiacés, prégabaline

Les principes de l'adaptation posologique

- ◆ Méthode la dose : réduction de la dose unitaire sans modification de l'intervalle d'administration « donner moins mais aussi souvent »
- ◆ Méthode de l'intervalle : maintien de la dose unitaire usuelle mais espacement entre les administrations « donner autant de médicament mais moins souvent »
- ◆ Méthode combinant les deux « donner moins et moins souvent »

Médicaments en vente libre (OTC)

Savoir refuser la dispensation
ou proposer une autre forme galénique



Médicaments en vente libre

- ◆ Inhibiteurs des COX :
 - ◆ **AINS (ibuprofène per os uniquement)**
 - ◆ **Aspirine (antalgique, AI)**
- ◆ Risques +++ (IRF, NTIA)
- ◆ A relier au contexte (âge, HTA, diabète) et au traitement chronique (IEC, ARAll, diurétiques)
- ◆ **PRUDENCE LORS DE LA DISPENSATION**

Automédication et HTA

- Pseudoéphédrine (Rhinadvil)

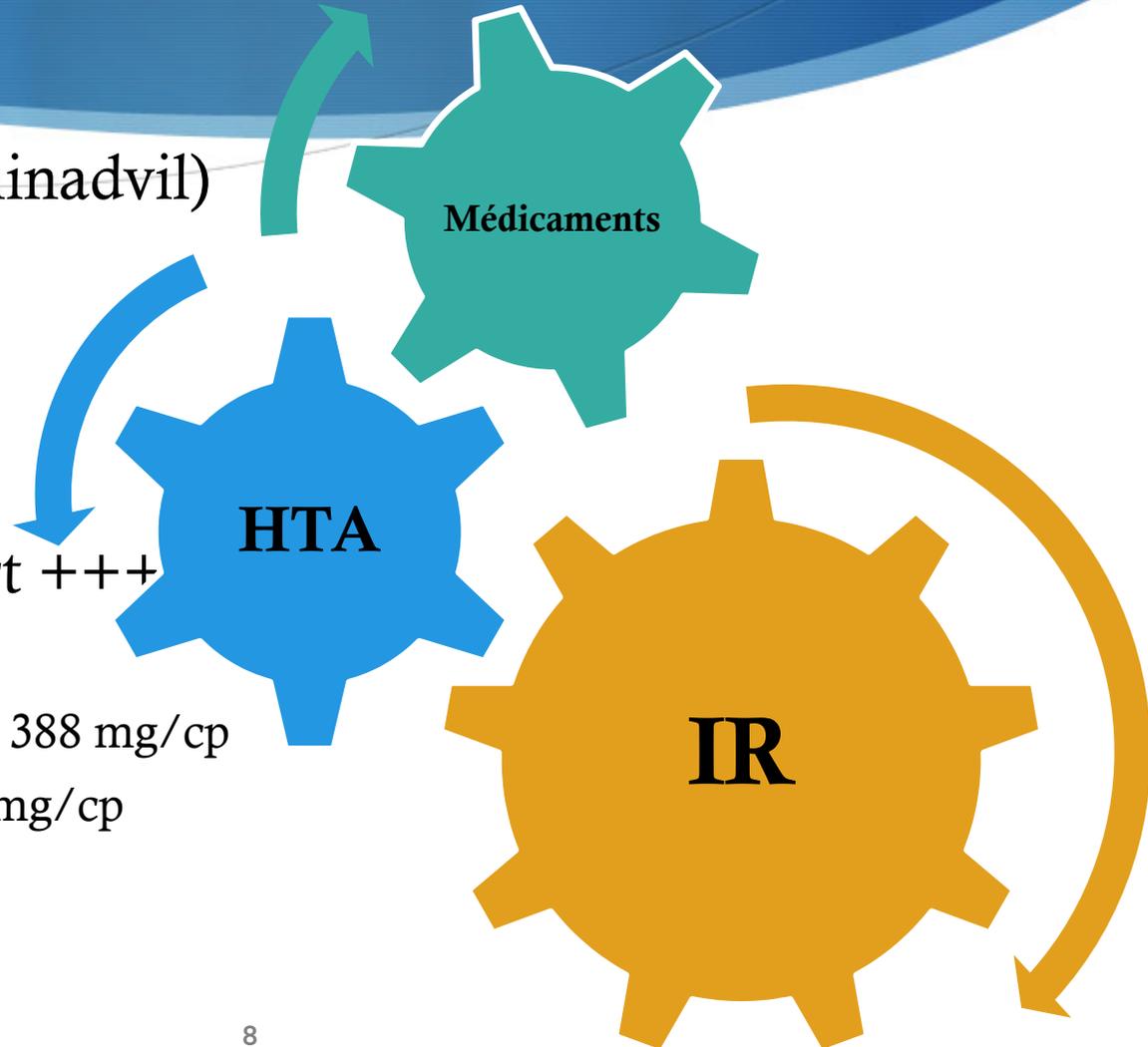
- α/β +

- HTA

- Formes galéniques effervescentes : apport +++ Na

- Aspirine UPSA 500 mg : 388 mg/cp

- Efferalgan 500 mg : 412 mg/cp



**Quelle formule utiliser pour
l'adaptation des médicaments ?**



La formule de Cockcroft-Gault

- ◆ Formule ancienne (1976) : ne fait plus consensus pour l'évaluation de la fonction rénale :
 - ◆ Développement avec une technologie obsolète
 - ◆ Absence de réévaluation avec les dosages de créatininémie actuellement utilisés
 - ◆ Performances moindres par rapport aux formules MDRD puis CKD – EPI
- ◆ Son utilisation fait cependant toujours débat pour l'adaptation posologique avec pour argument principal le fait que les RCP ont été établies sur la base de cette formule

En France, HAS = référence actuelle (réglementaire) pour l'adaptation posologique chez l'IRC

Encore Cockcroft et Gault pour adapter les posologies

- Rappelons que la formule de Cockcroft et Gault estime, non le DFG (en mL/min/1,73 m²), mais la clairance de la créatinine (en mL/min).
- **L'adaptation des posologies des médicaments se fait actuellement en fonction de la clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault**, comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP). Une révision de ces RCP permettant d'adapter les posologies selon le DFG estimé par l'équation CKD-EPI est souhaitable.

- 💧 Référence qui date de juillet 2012...
- 💧 Repose sur des données de la littérature arrêtées à fin 2010
- 💧 Ne tient pas compte des recommandations des KDIGO

Recommandations KDIGO

Kidney Disease : Improving Global Outcomes

- ◆ 2011 : recommandations sur la pratique clinique
- ◆ « *l'estimation de la fonction rénale pour l'adaptation posologique doit être réalisée avec la formule la plus appropriée au regard du patient concerné* »
- ◆ Unité à utiliser pour l'adaptation posologique :
 - ◆ ml/min (adapté à la SC)
 - ◆ Et non le ml/min/1,73m²
- ◆ APPROCHE PRAGMATIQUE

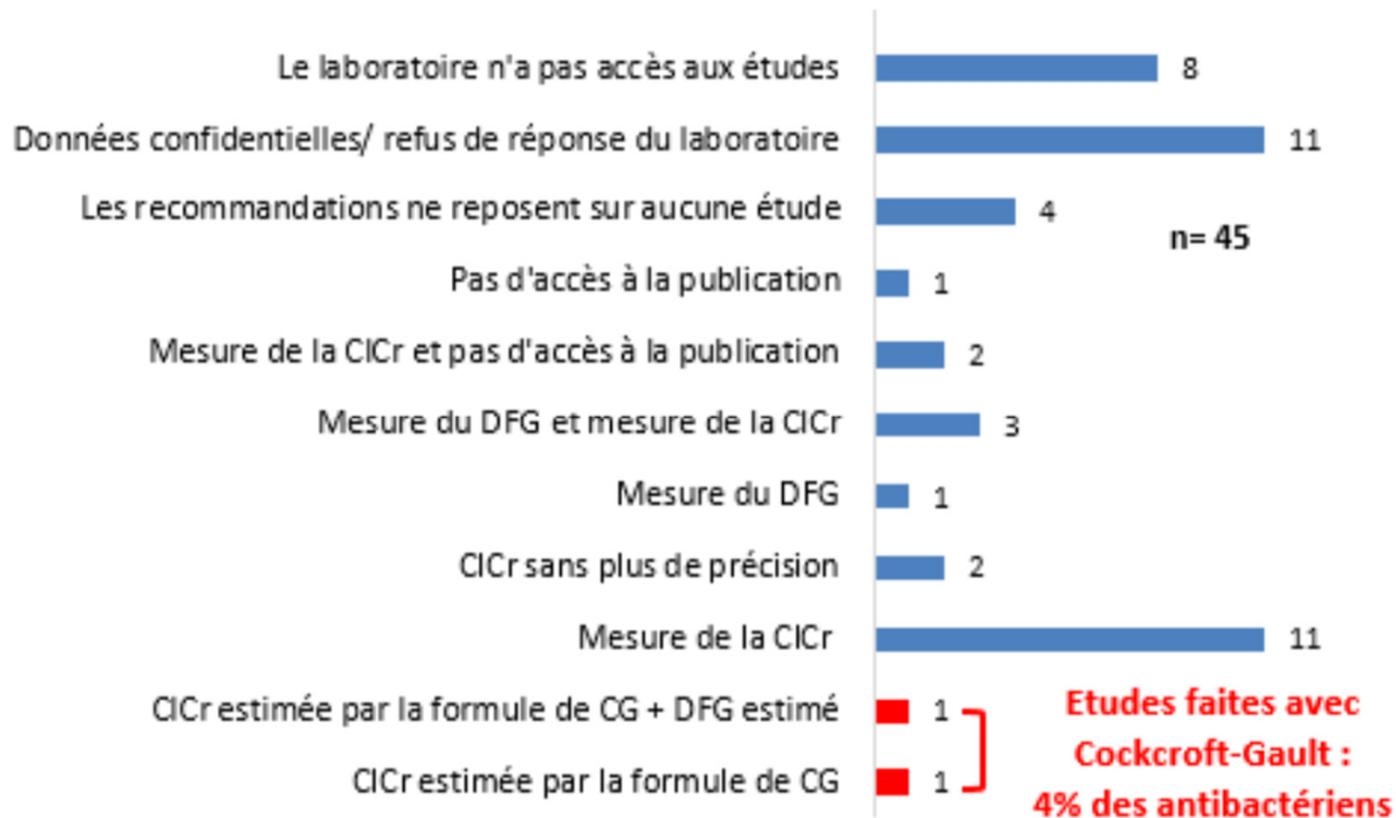
Cockcroft-Gault et études cliniques

- ◆ Idée reçue : les études cliniques ont été faites avec la formule Cockcroft-Gault
 - ➔ FAUX : les études/RCP mentionnent très souvent des ClCr mais très rarement le Cockcroft-Gault
- ◆ Etude CLEAR 2016 (CLarification of Equation or method used for dosage Adjustment in Renal insufficiency) réalisée par le service ICAR a étudié les recommandations d'adaptation posologique en cas d'IRC de 2447 RCP

Etude CLEAR (CLarification of Equation or method used for dosage Adjustment in Renal insufficiency)

- ◆ Résultats préliminaires concernant la classes des antibactériens par voie systémique
- ◆ Méthodologie :
 - ◆ Recueil des données d'adaptation posologique chez l'IRC présentes dans les RCP des princeps ;
 - ◆ pour les médicaments comportant une adaptation posologique clairement explicitée dans le RCP,
 - ◆ les laboratoires ont été contactés afin de savoir quelle(s) étude(s) avai(en)t permis de rédiger ces recommandations

- 84 antibactériens identifiés
- 45 proposent une adaptation posologique chez l'IRC dans les RCP
- 4% des études faites avec Cockcroft-Gault



Les risques liés à l'utilisation du Cockcroft

Sujet jeune < 65 ans
18,5 < IMC < 30

- Cockcroft = MDRD = CKD

> 65 ans

- Cockcroft sous-estime
- → Risque de sous-dosage

IMC > 30 kg/m²

- Cockcroft surestime
- → Risque de surdosage

IMC < 18,5 kg/m²

- Cockcroft=MDRD=CKD = Inutilisable
- Risque de surdosage

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \hat{\text{age}}}{[Cr]} \times \text{poids} \times k$$

Sujet jeune < 65 ans
18,5 < IMC < 30

- Cockcroft = MDRD = CKD

> 65 ans

- Cockcroft sous-estime
- → Risque de sous-dosage

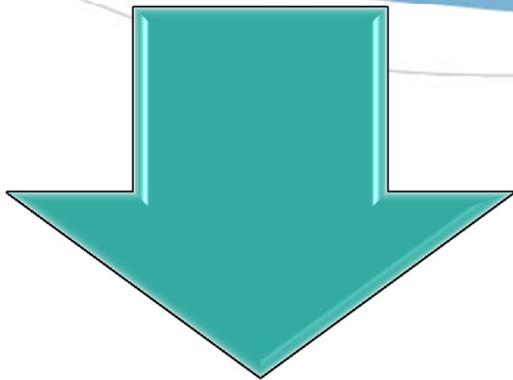
IMC > 30 kg/m²

- Cockcroft surestime
- → Risque de surdosage

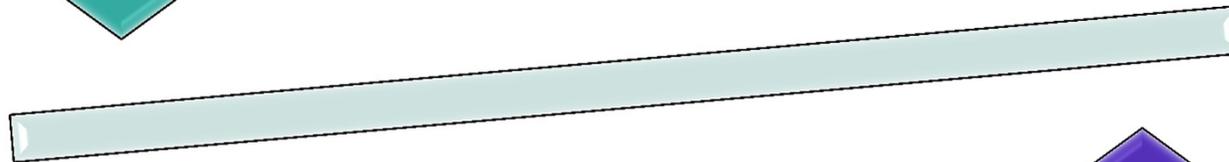
IMC < 18,5 kg/m²

- Cockcroft=MDRD=CKD = Inutilisable
- Risque de surdosage

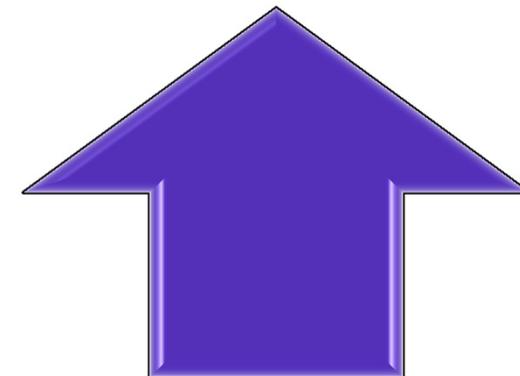
**N'oublions pas que l'adaptation
posologique chez l'IR c'est :**



**Adapter/diminuer la
posologie...**



**...tout en gardant une
dose efficace**



En pratique, devant un médicament à adapter à la fonction rénale

💧 Situation standard : patient « jeune », corpulence standard

➔ CG OK car identique au CKD-EPI

💧 Patients âgés et/ou corpulences « extrêmes »

➔ Différence potentiellement importante entre CG et MDRD/CKD-EPI

➔ CG et MDRD/CKD-EPI chevauchant une limite d'adaptation

➔ Penser à adapter vos formules MDRD/CKD-EPI à la surface corporelle du patient

➔ Adapter selon la balance bénéfique/risque ++++

En pratique, devant un médicament à adapter à la fonction rénale

SUJET « JEUNE » ET CORPULESCENCE STANDARD

- ◆ Cockcroft = MDRD = CPD-EPI

SUJETS AGES

- ◆ Ecart potentiellement important entre CG et MDRD/CKD

PATIENTS MAIGRES OU OBESES

- ◆ Corréler votre MDRD/CKD-EPI à la surface corporelle (SC)

PATIENTS AGES ET/OU CORPULESCENCES EXTREMES

- ◆ Corréler à la SC

1^{er} exemple

Homme

60 ans

65 kg ; 170 cm

Créatininémie = 120 μ M

Ofloxacine *per os* pour une infection urinaire masculine

$SC = 1,75 \text{ m}^2$

$IMC = 22,5 \text{ kg/m}^2$

💧 CKD-EPI => **43** ml/min/1,73m²

💧 Cockcroft => **43** ml/min

💧 **Données RCP : 200 mg/24h pour
20 < ClCréat < 50 ml/min**

💧 **200 mg/24h OK**

1^{er} exemple

Homme

60 ans

100 kg ; 170 cm

Créatininémie = 120 μ M

Ofloxacine *per os* pour une infection urinaire masculine

IMC = **34,6** kg/m²

SC = **2,1** m²

- 💧 CKD-EPI => **43** ml/min/1,73m²
- 💧 Cockcroft => **66** ml/min
- 💧 **Données RCP : 200 mg/24h pour 20 < ClCréat < 50 ml/min**
- 💧 **Ofloxacine 200mg /24h ou 200 mg/12h ??**
- 💧 CKD adapté = **52** ml/min
- 💧 **OFLOXACINE 200 mg/12h**

2^{ème} exemple

Femme

60 ans

50 kg ; 150 cm

Créatininémie = 140 μ M

Ofloxacin per os pour IU
compliquée

IMC = 22,2 kg/m²

SC = 1,43 m²

● CKD-EPI = 35 ml/min/1,73m²

● CG = 30 ml/min

● **Données RCP : 200 mg/24h pour
20 < ClCréat < 50 ml/min**

● CG équivalent au CKD-EPI

● **OFLOXACINE 200 mg / 24h**

2^{ème} exemple

Femme

90 ans

50 kg ; 150 cm

Créatininémie = 140 μ M

Ofloxacine per os pour IU
compliquée

IMC = 22,2 kg/m²

SC = 1,43 m²

- CKD-EPI = **28** ml/min/1,73m²
- CG = **18** ml/min
- **Données RCP : 200 mg/48h pour
ClCréat < 20 ml/min**
- **Ofloxacine 200mg /48h ou 200
mg/24h ??**
- CKD adapté = 24 ml/min
- **OFLOXACINE 200mg/24h**

**Quelles bases de données utiliser
pour adapter les posologies ?**



Données des RCP

- ◆ Données souvent « frileuses »
- ◆ Essais cliniques : peu ou pas d'inclusion de patients âgés ou insuffisants rénaux
- ◆ Exemple : metformine, selon les RCP (Vidal®) : > 50 spécialités contenant de la metformine seule
 - ◆ 3 mentionnent une Contre-Indication si ClCréat < 45 ml/min
 - ◆ 39 mentionnent une Contre-Indication si ClCréat < 60 ml/min
 - ◆ 7 mentionnent une Contre-Indication si créat > 135 (homme) et > 110 (femme)

Metformine chez le patient IR : la littérature

- ◆ Surévaluation du risque d'acidose lactique chez l'IR ⁽¹⁾
- ◆ Administration possible chez le patient IRC dont le DFG > 30 ml/min ⁽²⁾

DFG (ml/min)	Recommandations ^(3,4)
> 60	Posologie usuelle
45 < DFG < 60	Max 2 g/jour + surveillance rapprochée de la fonction rénale
30 < DFG < 45	Pas d'initiation. Max 1g/jour
< 30	Contre-indiqué

(1) Scheen AJ. *Evid Based Med.* 2015.

(2) ADA (American Diabetes Association), EASD (European Association for the Study of Diabetes), NKF (National Kidney Fondation)

(3) Molitch ME. *Kidney Int* 2015.

(4) Scheen AJ. *Daibetes Metab* 2013

GPR : Guide Prescription & Rein

www.sitegpr.com

- ◆ Guide proposé par le Service de Conseil ICAR
 - ◆ Information Conseil Adaptation Rénale
 - ◆ Création en 1999 ; AP-HP (Pitié Salpêtrière) ; néphrologue + pharmacien
 - ◆ Guides (format papier) puis version en ligne (2010)
 - ◆ Accessible à toutes les spécialités médicales, médecins généralistes, pharmaciens
 - ◆ Certification HAS + HON Code

Outils proposés par le GPR

www.sitegpr.com

- ◆ Calculateur : évaluation de la fonction rénale (CKD-EPI, MDRD) avec adaptation à la surface corporelle
- ◆ Recommandations basées sur les données de la littérature internationale
 - ◆ Adaptation des posologies chez les patients insuffisants rénaux
 - ◆ Fiches thématiques
 - ◆ Références disponibles avec MAJ régulières +++

Estimation de la fonction rénale chez l'adulte

Âge*
Créatininémie* $\mu\text{mol/l}$ mg/l mg/dl
Sexe*
 Homme Femme
Poids (kg)
Origine ethnique*
 Afro-Américain Non Afro-Américain
Taille (cm)

Pour l'adaptation posologique des médicaments, le DFG doit être rapporté à la surface corporelle du patient (formule CKD-EPI ou aMDRD corrigée).

Attention l'âge étant \geq à 65 ans, la formule de Cockcroft-Gault ne peut être utilisée.
 Attention l'IMC étant $>$ à 30, la formule de Cockcroft-Gault ne peut être utilisée.

SURFACE CORPORELLE & IMC	Surface corporelle IMC	2.11 m² 34.60 kg/m²
FORMULE AMDRD	Débit de filtration glomérulaire Stade de l'insuffisance rénale	50.53 ml/min/1,73 m² Stade 3a
FORMULE AMDRD CORRIGÉE	Débit de filtration glomérulaire Surface corporelle	61.51 ml/min 2.11 m² ADAPTATION POSOLOGIQUE
FORMULE CKD-EPI	Débit de filtration glomérulaire Stade de l'insuffisance rénale	48.97 ml/min/1,73 m² Stade 3a
FORMULE CKD-EPI CORRIGÉE	Débit de filtration glomérulaire Surface corporelle	59.61 ml/min 2.11 m² ADAPTATION POSOLOGIQUE
FORMULE COCKCROFT & GAULT	Clairance de la créatinine	61.46 ml/min

Rein - adaptation posologique

Recherche par DCI ou nom commercial

Ofloxacin

OFLOXACINE

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ

Veillez saisir le DFG (ml/min)

32

EN
HÉMODIALYSE

EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE

HDVVC

2016 : mise à jour en partenariat avec la SPILF des adaptations posologiques des antibiotiques en fonction des indications et des posologies du normorénal

DCI	Ofloxacin
Indication	200 mg toutes les 12h
Voie d'administration	
Posologie usuelle chez le patient normorénal	200 mg toutes les 12h Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF
Fonction rénale	32 ml/min
Posologie identifiée	200 mg toutes les 24h
Commentaires	Il est nécessaire d'adapter la posologie de l'ofloxacin chez le patient insuffisant rénal.
Effets indésirables liés à un surdosage	Convulsions, confusion, hallucination, céphalées, troubles visuels
Référence IRND	Cliquez pour consulter les références
Date de mise à jour	3 avril 2017
EFFETS RÉNAUX	DEMANDE D'INFORMATIONS

Et les AOD dans tout ça ?

Apixaban (Eliquis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Rivaroxaban (Xarelto®)



L'avènement des AOD est proche

- ◆ Toutes les sociétés savantes de cardiologie préconisent les AOD en 1^{ère} intention dans la FA et dans la MTEV
- ◆ HAS : prochaine recos dans la FA début 2018
- ◆ AOD **meilleurs** (vs coumadine) : efficacité et tolérance (hémorragies) chez le sujet jeune non fragile mais aussi chez le sujet âgé et IRC (ClCr>30)
- ◆ Probable majoration +++ des prescriptions d'AOD (2018)

Pharmacocinétique des AOD

	Rivaroxaban <i>Xarelto</i> [®]	Apixaban <i>Eliquis</i> [®]	Dabigatran <i>Pradaxa</i> [®]	Edoxaban <i>Lixiana</i> [®]
Excrétion urinaire* <i>(dose administrée)</i>	66% au total ¹ <i>(per os)</i>	27% ² Clairance rénale <i>(per os)</i>	85% ³ <i>Administration IV</i>	35% Clairance rénale <i>(per os)</i>
Excrétion urinaire <i>(dose absorbée = méd. circulant)</i>	Absorption ≈ 80-100% ¹ donc ≈ 66-82%	Absorption ≈ 50% ² donc ≈ 58%	Calculé sur l'IV ³ donc 85%	Absorption ≈ 62% ⁴ donc 56,5%

TOUS LES AOD SONT MAJORITAIREMENT EXCRÉTÉS PAR LE REIN

AOD : études de développement et rein

	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Dabigatran (RE-LY)	Edoxaban (ENGAGE)
Fonction rénale	Cockcroft-Gault	Créatininémie (sauf pour critère d'exclusion) CKD-EPI à posteriori pour la classification	Cockcroft-Gault Pour la classification CKD-EPI à posteriori pour la classification	Cockcroft-Gault
Choix de la dose chez l'IRC	15 mg/jour chez IRC	2 doses selon : - Créatininémie, - Poids, - Age.	2 doses en aveugle	Demi-dose chez les IRC

Dose spécifique chez IR

Critères de choix de la dose inadaptés

Absence de choix de dose sur l'IR

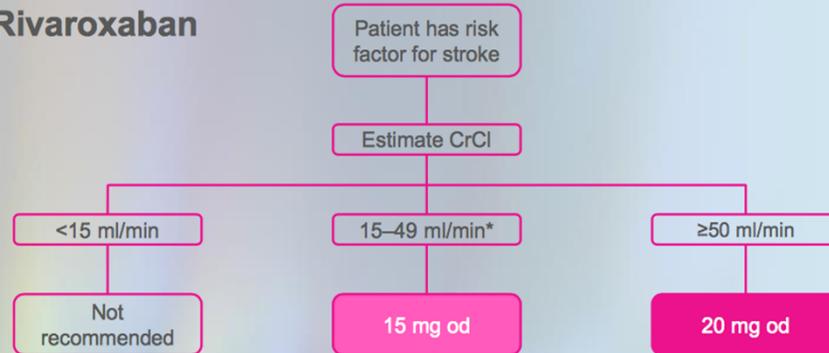
Dose spécifique chez IR

Exclusion des patients < 30 mL/min selon Cockcroft-Gault à l'entrée dans l'étude et en cours de suivi

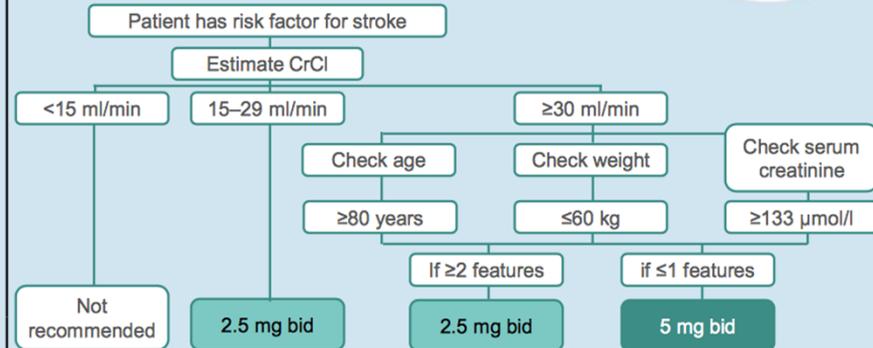
Rivaroxaban : Patel MR. NEJM 2011; Fox KAA. EHJ 2011. **Apixaban** : Hohnloser SH. EHJ 2012; Granger CB. NEJM 2011. **Dabigatran** : Connolly SH. NEJM 2009; Hijazi Z. Circulation 2012. **Edoxaban** : Giugliano RP NEJM 2013

Adaptations posologiques (RCP)

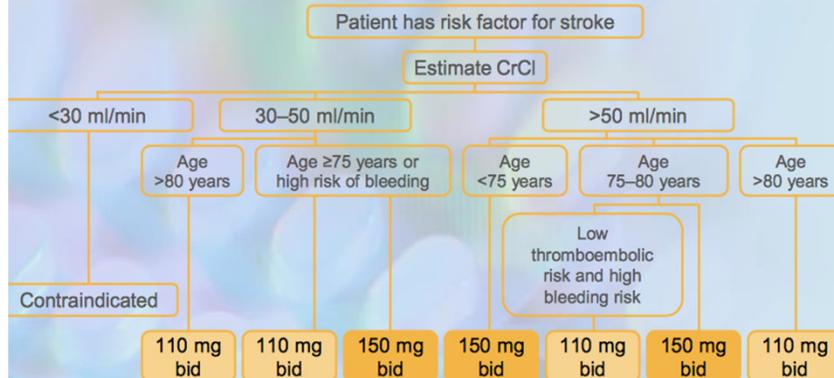
Rivaroxaban



Apixaban

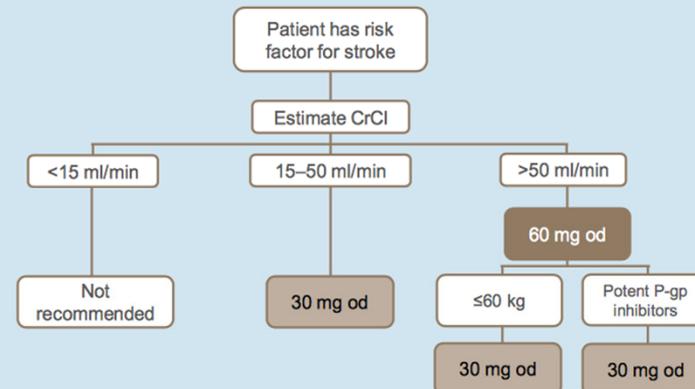


Dabigatran*

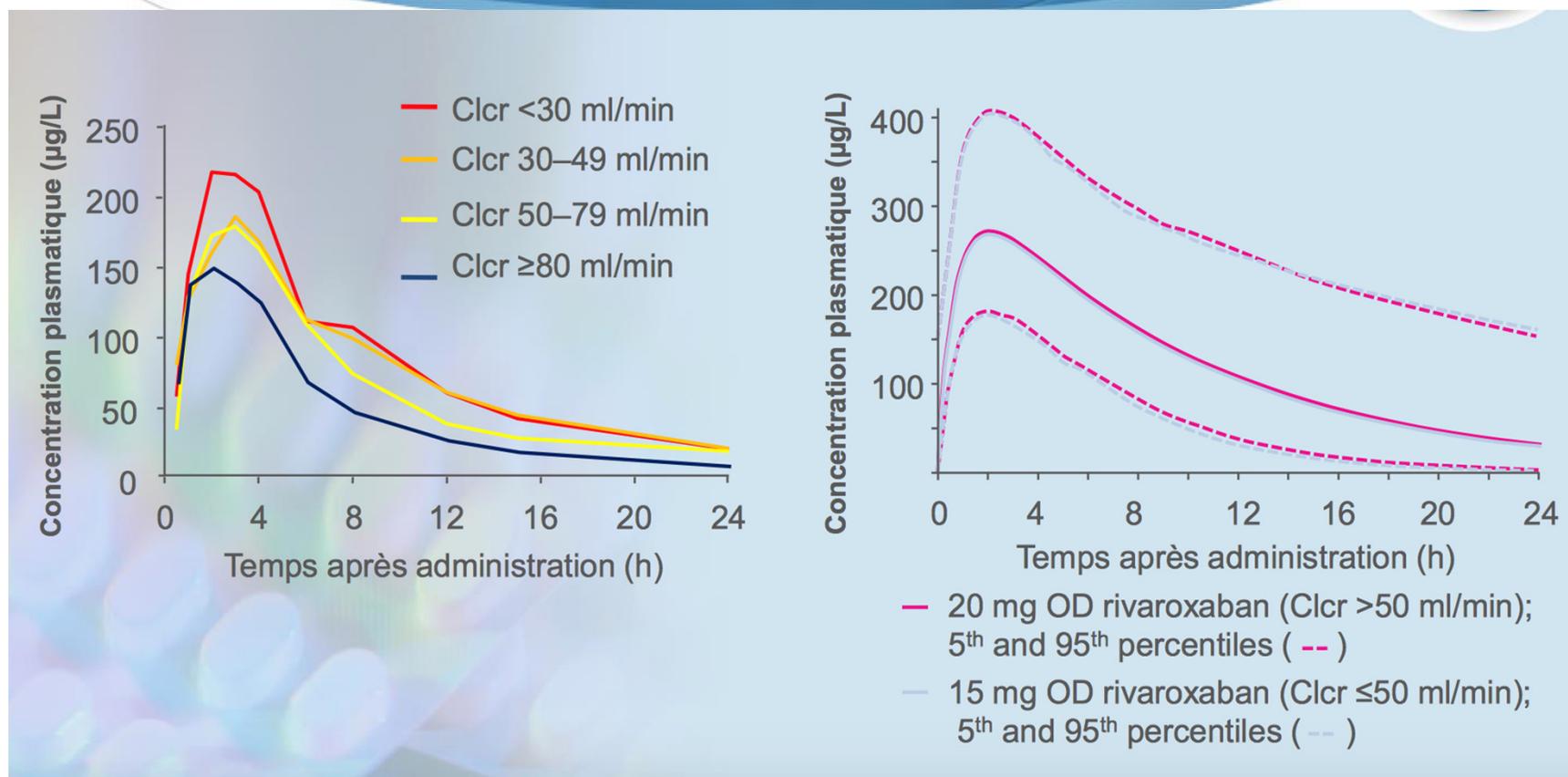


*Patients receiving concomitant dabigatran and verapamil should reduce their dabigatran dose to 110 mg bid

Edoxaban



Particularité du rivaroxaban : étude clinique ayant inclut des patients IRC



Conclusion

- ◆ Connaître les médicaments dont l'élimination est rénale (et donc à risque d'accumulation en cas d'IRC/IRA)
- ◆ Savoir se détourner des RCP pour s'informer sur les modalités d'adaptation
- ◆ Guide Prescription et Rein : information dont la qualité scientifique est reconnue et *evidence-based*
- ◆ Adapter son raisonnement au type de patient (âge, poids, taille) et à la balance bénéfique/risque

MERCI DE VOTRE ATTENTION

