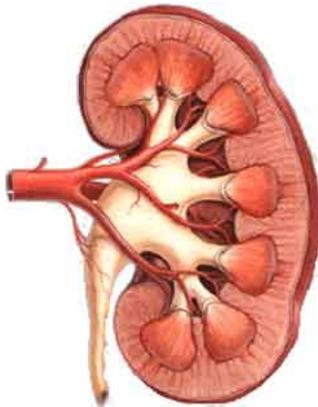


Fonction rénale et Médicaments

Le point de vue du pharmacologue



Dr AP Jonville-Bera
Centre Régional de Pharmacovigilance
et d'Informations sur le Médicament
Centre Val de Loire

Cas clinique

Madame C, 90 ans, 46 kg, qui vit en EPHAD

diabète de type II insulino-requérant ,HTA, dyslipidémie, sonde JJ à demeure.

insuffisance rénale (créat à 186 mmol/l et clairance **MDRD à 22 ml/min**)

Cardensiel[®] (bisoprolol), **Plavix**[®] (ticlopidine), **Tahor** (atorvastatine), tramadol si douleur

Changement fr sonde JJ et ECBU +

Prescription de Tienam[®] (imipenem/cilastatine) 1,5 g/j (500 mg IV x 8 heures) depuis 4 j

La patiente est agitée, elle a des myoclonies généralisées, une désorientation temporo-spatiale

Hospitalisation ; EEG : état de mal myoclonique

Qu'en pensez vous ?

Carbapenem :

-effet pro convulsivant (inhibition GABA)

-élimination rénale inchangée = 70% ; si clairance < 30 ml/min \Rightarrow AUC x 2.7

Facteurs de risque = surexposition ; sujet âgé, trouble SNC pré-existant,

Adaptation posologique Tienam (Vidal): Si FR normale : 2g/j (500 x6/j)

clairance > 70 ml/min	41-70 ml/min	21-40 ml/min	6-20 ml/min
2g/j	500 x 3/j	250x4/j	250x2/j

Une diminution proportionnelle, supplémentaire de la dose administrée, doit être effectuée chez les patients pesant moins de 70 kg. La dose à administrer doit être adaptée et calculée en divisant le poids réel du patient (en kg) par 70 kg et en multipliant par la dose recommandée dans le tableau 1.

90 ans, 46 kg et créat à 186 mmol/l

\rightarrow clairance **MDRD : 22 ml/min** **Cockroft : 13 ml/min**

posologie adaptée à la FR = 500 mg/j (à 1000 mg/j)

\rightarrow 46/70 kg = 0.65

Posologie adaptée à la FR et au poids = 328 mg/j (à 650 mg/j)

Elle recevait 1500 mg/j = 5 fois la posologie préconisée!

Rappels - Epidémiologie

Lésion rénale ou GFR < 60 ml/min/1.73 m²

IRC si ≥ 3 mois

IRA si < 3 mois

Dégradation de la fonction rénale par :

- maladie rénale chronique
- maladie rénale aiguë
- vieillissement (= altération de la fonction rénale)

Prévalence de l'insuffisance rénale:

15% des patients hospitalisés

50% des patients en unité de soins intensifs

2 situations :

- ▷ patient «étiqueté» insuffisant rénal = facile
- ▷ patient non connu comme insuffisant rénal = difficile
 - dégradation progressive de la FR des sujets âgés
 - FR normale mais pathologie aiguë: déshydratation, hypovolémie, fièvre, bas débit,...

Évitabilité des EIM

Étude en Région Centre : 360 dossiers inclus en 1 an

= 1430 médicaments au moment de l'EIM ; 3 med/patient (extrêmes [1-17])

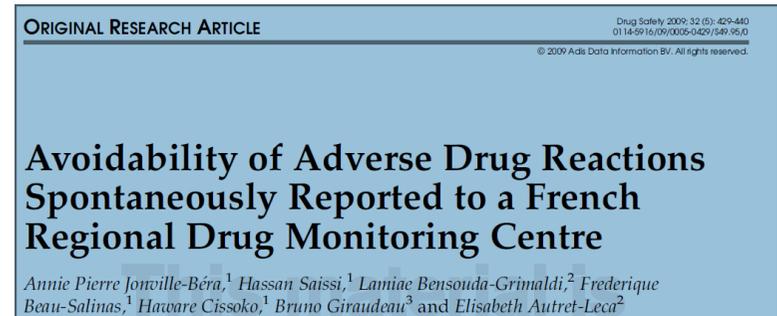
Analyse de l'évitabilité des EIM : conformité de la prescription

Pour 60 patients (17%) l'EIM a été jugé évitable

- 32 fois la non conformité de la prescription explique totalement l'EI
- 28 fois la non conformité de la prescription explique en partie l'EI

Les motifs de non respect :

- | | |
|---|-----|
| - non respect des contre indications:
antécédents d'allergie, grossesse | 32% |
| - posologie trop élevée ou non adaptée
posologie initiale, en cas d'association | 22% |
| - non prise en compte de la fonction rénale
non adaptation (5) contre indication (1) | 16% |



Adaptation de la posologie à la FR

Évaluation auprès de médecins généralistes :

- ➔ comment est prise en compte la FR des patients âgés pour la prescription
- ➔ comment sont prescrits certains médicaments pour lesquels une adaptation posologique est nécessaire en présence d'une altération de la fonction rénale.

Enquête prospective (juin à novembre 2003) :

- ✓ 50 médecins généralistes installés dans le Loiret, tirés au sort
- ✓ situation fictive : cas cliniques complétés par le médecin lors d'un entretien avec l'enquêteur
- ✓ utilisation possible du Dictionnaire Vidal ou de toute autre source d'information

Résultats :

- La FR des sujets âgés n'est pas systématiquement évaluée par la clairance
si 80% disent le faire seuls 54% le font
- Le RCP n'est pas systématiquement consulté avant de prescrire à un patient à FR altérée
même si IR sévère
- Chez un patient à FR altérée, l'adaptation posologique préconisée par le RCP
n'est pas toujours réalisée
- En présence d'une IR sévère, 66% des médecins ont prescrit un médicament contre indiqué
dans cette situation

BJCP British Journal of Clinical
Pharmacology

DOI:10.1111/j.1365-2125.2008.03127.

Letter to the Editors

Assessing general practitioners' prescribing behaviour
in elderly patients with concealed renal failure

Annie Pierre Jonville-Béra, Lucie Paroux & Elisabeth Autret-Leca

Angelina J.
34 ans, 63 kg



Fonction rénale
~ 100 ml/mn

Créatininémie
83 $\mu\text{mol/l}$

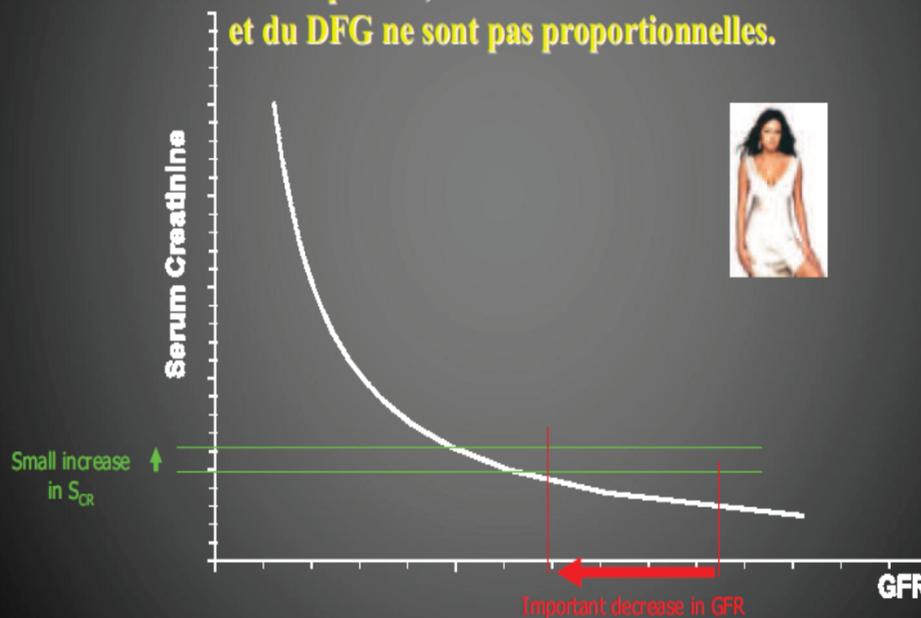
Eglantine J.
72 ans, 53 kg



Fonction rénale
~ 40-50 ml/min

Fonction rénale = **clairance** +++
et non pas créatininémie

Chez un même patient, les variations de la créatininémie
et du DFG ne sont pas proportionnelles.



Comment déterminer la fonction rénale ?

La fonction rénale est définie par le DFG estimé par :

- Cockcroft et Gault
- MDRDa
- CKD-Epi

**Pas d'équation validée si > 75 ans
ou $16.5 < \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$**

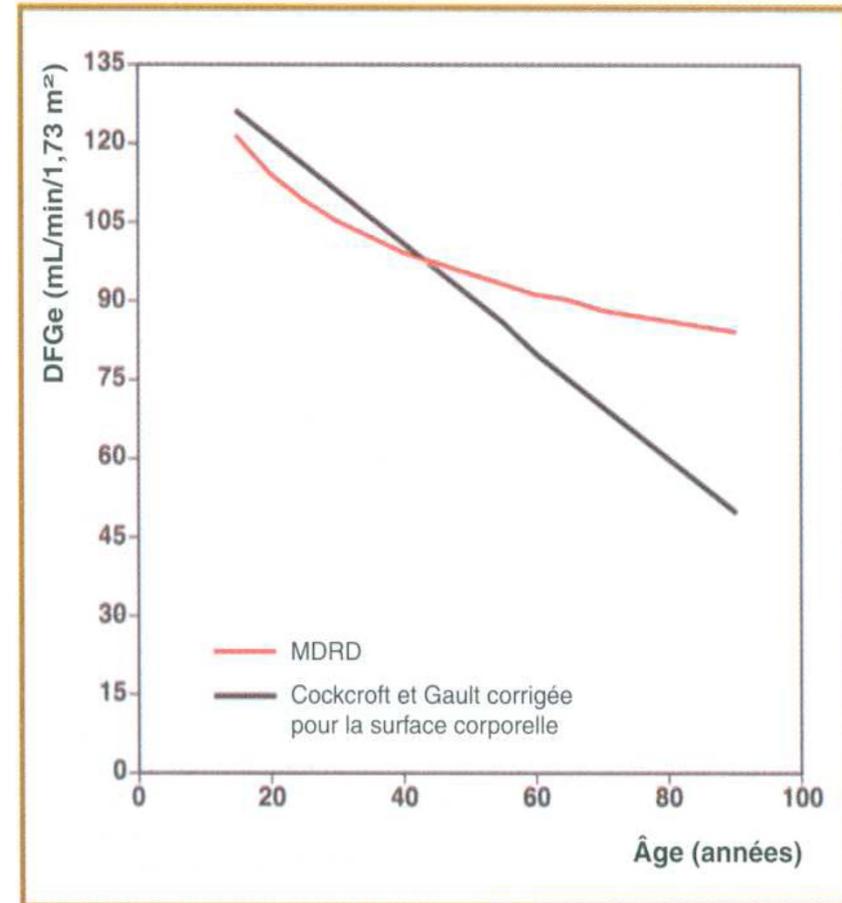
si > 75 ans ou dénutri

MDRD surestime la fonction rénale / Cockcroft

↳ posologie trop élevée

RCP des médicaments :

Recommandations établies avec Cockcroft



Si âgé ou dénutri → utiliser Cockcroft

En Gériatrie : MDRD ou Cockcroft et Gault ? L'exemple du dabigatran et du rivaroxaban

dabigatran > 80% éliminé par le rein sous forme inchangée

si $cl < 30$ ml/min = **contre-indiqué**

si $30 < cl < 50$ ml/min ou > 75 ans = **posologie réduite.**

4120 patients : fonction rénale estimée par les 2 méthodes

Patients > 80 ans (n= 1414)

15% traités malgré **contre-indication** car Cockcroft $cl < 30$ ml/min et MDRD $cl > 30$ ml/min !!

Patients < 80 ans (n=2706)

1% = traités malgré **contre-indication** car Cockcroft $cl < 30$ ml/min mais MDRD > 30 ml/min !!!

Chez les > 80 ans, estimation de la FR par MDRD multiple par 15 le risque de recevoir une posologie trop élevée de dabigatran !



Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study

Peter K MacCallum,^{1,2} Rohini Mathur,³ Sally A Hull,³ Khalid Saja,⁴ Laura Green,^{2,5} Joan K Morris,¹ Neil Ashman⁶

Conséquences pharmacocinétiques d'une IR

Variable selon le type d'IR (IRC, IRA) et état clinique

Biodisponibilité: ↓

- ↓ de l'absorption gastrique

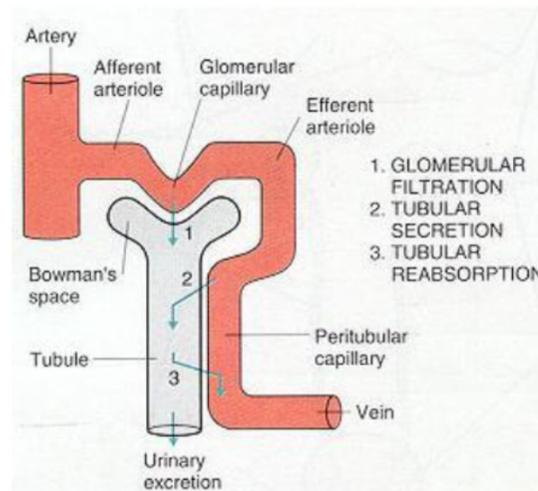
Modifications du métabolisme: ↑ ou ↓

- ↓ PgP, ↓ activité du CYP 450, ↑ effet de 1er passage hépatique, ↓ acétylation et hydrolyse

Distribution : ↑ VD

- ↓ fraction liée à l'albumine

Elimination: ↓ corrélée à l'IR si médicament et/ou métabolites à élimination rénale importante
seule cette phase pharmacocinétique est quantifiable (DFG)



1. Filtration
*petites molécules
non liées*

+

2. Sécrétion
*processus actif,
transporteurs*

-

3. Réabsorption

Modifications pharmacocinétiques...

Dégradation de la fonction rénale :

si médicament

- éliminé par le rein sous forme inchangée

ou métab actif éliminé par le rein

ou métabolite toxique éliminé par le rein

↳ Accumulation du med

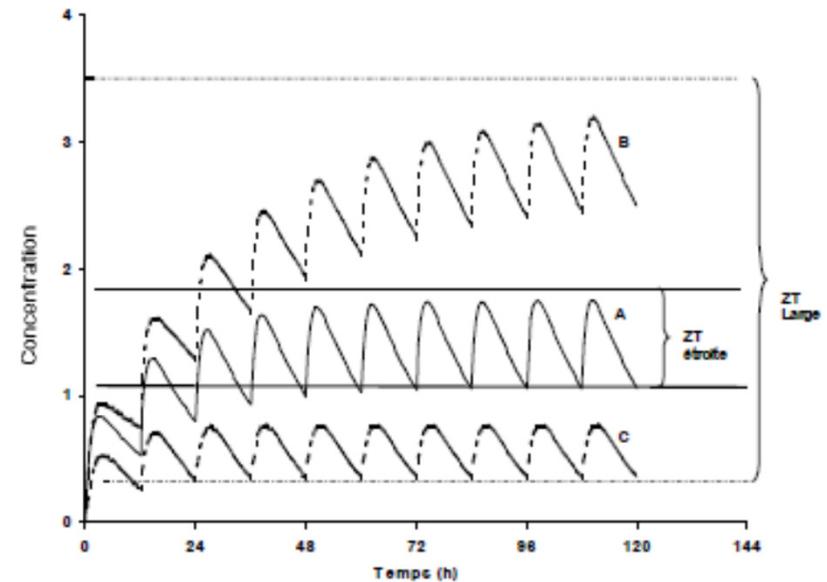
↳ ↑ $T^{1/2}$ élimination // à clairance créat

↳ surdosage

↳ ↑ durée de l'effet

Si $T^{1/2} \times 2$

↳ Conc[plasmatique] $\times 2$



La diminution de l'élimination rénale entraîne une accumulation +++

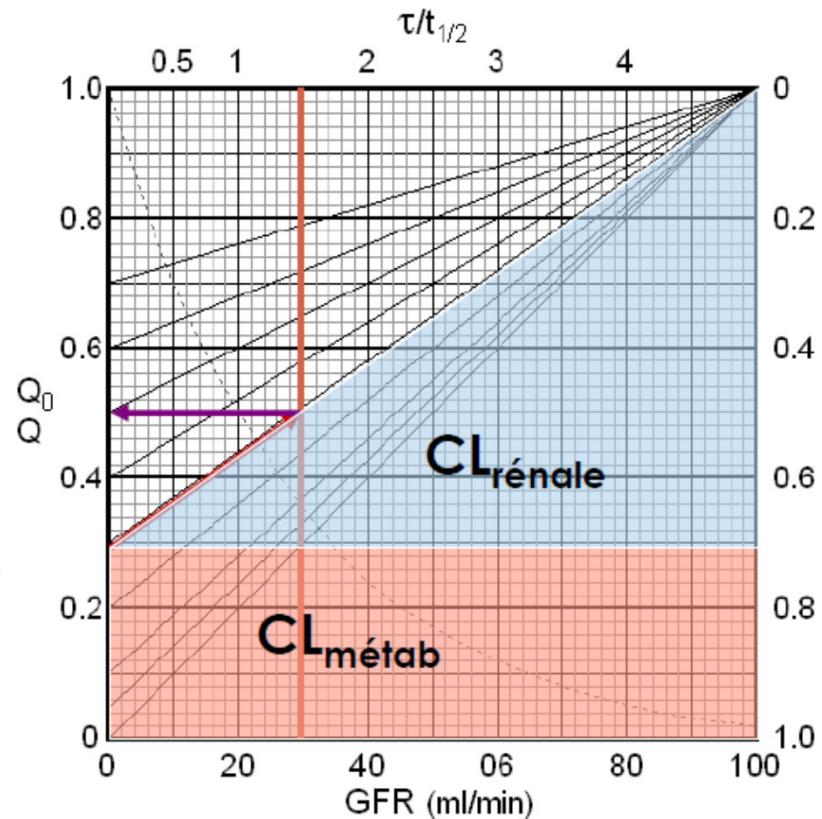
Cl totale = Cl rénale + Cl métabolique

Nomogramme de Dettli

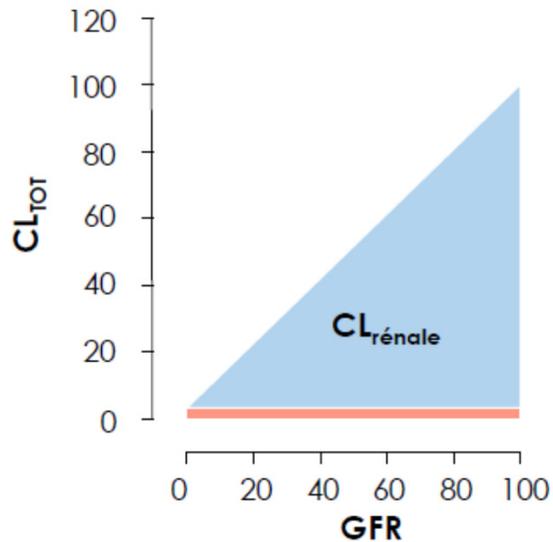


Luzius Dettli, 1923

Exemple : digoxine
 $GFR_{\text{patient}} = 30 \text{ ml/min}$
 $Q_0 = 0.3$
 $Q = 0.5$



Ex : amikacine



Élimination exclusivement rénale par filtration glomérulaire pure
 → $Q_0 \cong 0$

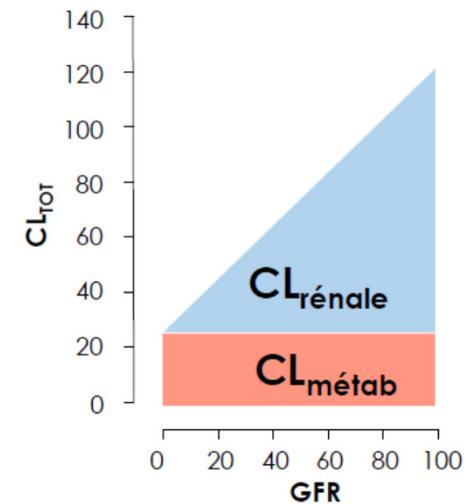
→ Adaptation purement proportionnelle à GFR

Faible liaison protéique
 → élimination par filtration glomérulaire + hydrolyse spontanée
 → $Q_0 = 0.2$

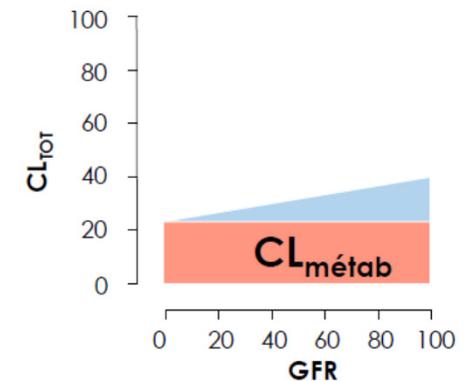
→ Adaptation sous-proportionnelle à GFR

Cas fréquent des médicaments à élimination mixte hépatique et rénale

Ex : piperacilline



Ex : doxycycline



Forte liaison protéique
 → filtration glomérulaire mineure + excrétion biliaire
 → $Q_0 = 0.7$

→ Pas d'adaptation conseillée

Cas de nombreux médicaments lipophiles principalement éliminés par métabolisme

Conséquences si non adaptation des ATB à la FR ?

- **Médicaments peu ou pas éliminés par le rein** (ex : spiramycine, roxythromycine,..)
➔ pas de risque de surexposition (si pas de métabolite toxique éliminé par le rein)
- **Médicaments éliminés par le rein et à index thérapeutique large** (ex : fosfomycine, ..)
➔ surexposition sans conséquence (si pas de métabolite toxique éliminé par le rein)
- **Médicaments éliminés par le rein et à risque toxique dose-dépendant:**
ex : amoxicilline, quinolones, ...
➔ surexposition avec +/- conséquences cliniques
- **Médicaments éliminés par le rein et à index thérapeutique étroit**
ex: aminosides
➔ surexposition avec conséquences cliniques ++ systématiques

Conséquences si non adaptation à la FR ?

L'exemple des antibiotiques...

↳ Conséquences cliniques dépendent de :

- antibiotique et du patient

Antibiotique: EI dose-dépendants - index thérapeutique

- **toxicité rénale** : 1/3 IRA médicamenteuses dues aux antibiotiques !
aminosides, amoxicilline, glycopeptides, céphalo 1 ↳ auto-entretien
- **toxicité neurologique** : convulsions, myoclonies, encéphalopathie
 β lactamines (céphalosp) (GABA), imipenem, fluoroquinolones (NMDA)
(Neuropathie :nitrofurantoïne)
- **toxicité auditive** : aminosides, vancomycine

Patient : vulnérabilité rénale +++ et/ou neurologique

- sujet âgé, néphropathie préalable, hypovolémie efficace (insuffisance cardiaque, cirrhose, syndrome néphrotique), déshydratation avec perte de Na
épilepsie, autre médicament néphrotoxique ou ↓seuil épiléptogène



En pratique

Seuil pour adaptation posologique :

Médicament:

Princ actif, métabolite actif ou toxique éliminés à > 50% (>30% si MTE)

Patient :

GFR <60 mL/min

mais 70 ml /min pour certains ATB (90 pour certains med !)

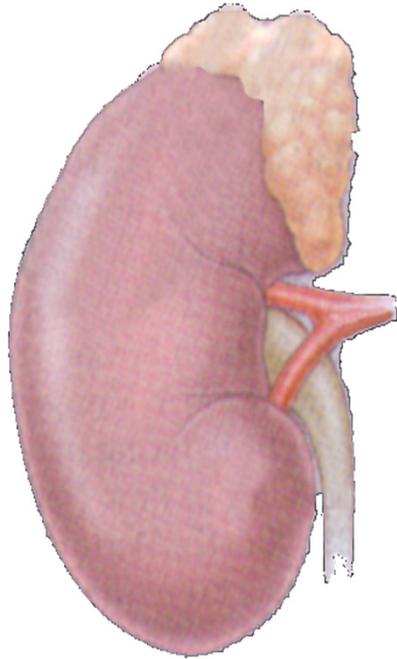
Si IR aiguë

↳ Surveillance rapprochée de la clairance ++

Car décalage chronologique

Risque de -surdosage, si FR en cours de dégradation
 -sous dosage, si FR en cours d'amélioration

Médicament et fonction rénale



« Facile » si IRC

Difficile si IRA ou altération FR

+

Prendre en compte la clairance (Cockcroft)

+

Etre efficace +++ sans être toxique

