



Fonction rénale du patient âgé et conséquences pharmacologiques



Pr Antoine DUPUIS
PU-PH Pharmacie Clinique





L'adaptation posologique chez le patient insuffisant rénal chronique



Pr Antoine DUPUIS
PU-PH Pharmacie Clinique





Liens d'intérêt

- Pas de conflit d'intérêt



Pr Antoine DUPUIS
PU-PH Pharmacie Clinique



Fonction rénale et personne âgé

Maladie rénale chronique



Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques (MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2017 <small>www.kdigo.org</small>				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légerement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	>300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule CKD-EPI 2009) exprimé en ml/min/1,73m ²	G1	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légerement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légerement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro
	G5	Failite rénale	<15	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro	>=4 Avis Néphro

Risque de progression: faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge)

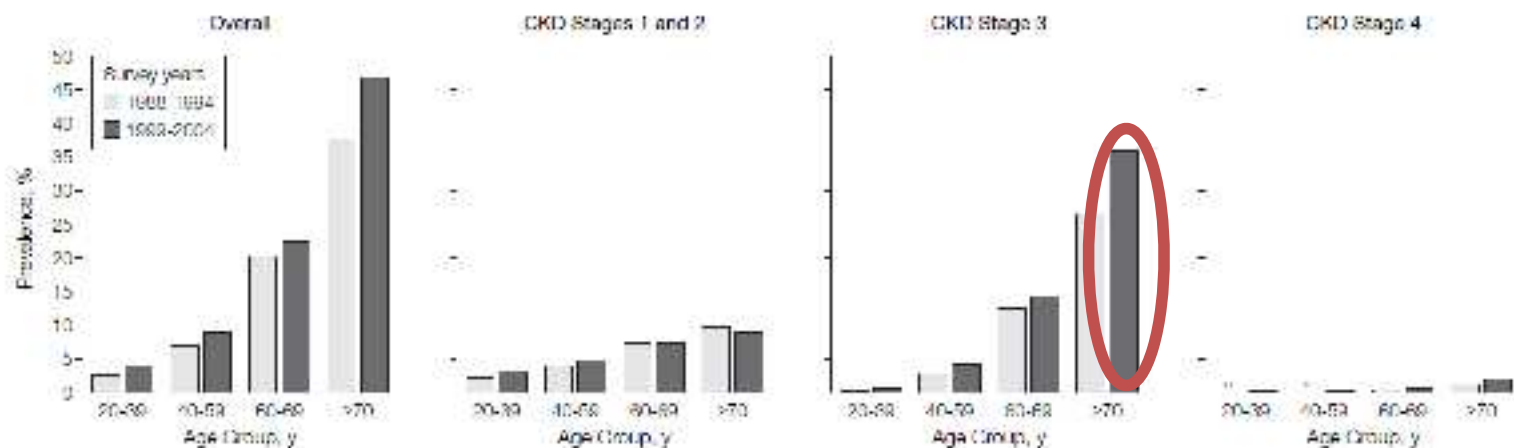
Prévalence de l'IRC USA

Table 3. Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) Stages in US Adults Aged 20 Years or Older Based on NHANES 1988-1994 and NHANES 1999-2004

CKD Stage ^a	Prevalence, % (95% CI)		Prevalence Ratio for NHANES 1999-2004 to 1988-1994 (95% CI)	Estimated No. of US Adults in 2000, No. in Millions (95% CI)
	NHANES 1988-1994	NHANES 1999-2004		
1	1.71 (1.26-2.15)	1.78 (1.36-2.25)	1.05 (0.85-1.30)	11.6 (7.7-4.5)
2	2.70 (2.17-3.24)	3.24 (2.61-3.95)	1.21 (1.03-1.41)	6.6 (5.2-7.9)
3	5.42 (4.80-6.05)	7.60 (7.02-8.18)	1.42 (1.28-1.57)	15.5 (14.1-16.9)
4	0.21 (0.15-0.27)	0.35 (0.25-0.45)	1.70 (1.11-2.51)	0.7 (0.5-0.9)
5	NA	NA	NA	NA
Total	10.03 (9.16-10.91)	13.07 (12.04-14.10)	1.30 (1.19-1.43)	26.3 (24.2-28.3)

Abbreviations: CI, confidence interval; NA, data not included because patients with CKD stage 5 were excluded; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey.
^a Defined based on standard criteria: stage 1, persistent albuminuria with glomerular filtration rate (GFR) higher than 30 ml/min/1.73 m²; stage 2, persistent albuminuria with GFR of 30 to 59 ml/min/1.73 m²; stage 3, GFR of 30 to 59 ml/min/1.73 m²; stage 4, GFR of 15 to 29 ml/min/1.73 m²; stage 5, GFR of 15 to 29 ml/min/1.73 m². The age-adjusted prevalence rates for CKD stages 1, 2, 3, and 4 in 1988-1994 adjusted to the 1999-2004 age distribution in Table 1 are 1.7%, 2.8%, 5.6%, and 0.2%, respectively, for a total of 10.3%.

Figure 2. Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) Stages by Age Group in NHANES 1988-1994 and 1999-2004



Prévalence de l'IRC Europe

CKD Prevalence Varies across the European General Population

Katharina Brück,^{*} Vianda S. Stel,^{*} Giovanni Gambaro,[†] Steir Hellan,[‡] Henry Völzke,[§] Johan Ärnlöv,^{||} Mika Kistorinen,[‡] Idris Guessous,^{**} José Vinhas,^{††} Bénédicte Stengel,^{‡‡}

Figure 2.4: CKD stage 1-5 prevalence (95%CI) in age group 75-84 years, in studies: overall population

Population	Age: 75-84 years	
Germany- SHIP	age&sex adjusted	n/a
	unadjusted	66.2 (60.7-71.7)
Ireland- NIAM	age&sex adjusted	n/a
	unadjusted	68.1 (57.8-78.3)
Spain- EPIRC	age&sex adjusted	n/a
	unadjusted	56.8 (48.2-65.4)
Germany- Active	age&sex adjusted	47.0 (42.8-51.2)
	unadjusted	49.0 (44.8-53.2)
Italy- INCIPE	age&sex adjusted	42.2 (37.4-47.0)
	unadjusted	40.8 (35.7-45.3)
Netherlands- Lifelines	age&sex adjusted	47.5 (43.6-52.1)
	unadjusted	43.7 (39.5-47.9)
France- Three City	age&sex adjusted	30.0 (27.3-33.5)
	unadjusted	30.0 (2.3-33.5)
Norway- HUNT	age&sex adjusted	30.8 (29.0-32.1)
	unadjusted	30.3 (29.0-31.5)

Stade 1-5

Population générale

4.8-17.3 %

65-74 ans

14.3-41.3 %

75-84 ans

30.3-68.1 %

Stade 3-5

Population générale

1.0-5.9 %

65-74 ans

14.3-41.3 %

75-84 ans

14.1-56.6 %

Prévalence de l'IRC en France



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Annals of Cardiology and Angiology (2011) 230-234

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.emconsulte.com

Annales de
cardiologie
et d'angéiologie

Reprod. Biol. Transp. (2011) 201, 233-239
doi:10.1016/j.rbt.2011.01.007
Advance Access publication 19 January 2011

Article original

Estimation et caractérisation de l'insuffisance rénale chronique en France

Assessment and characteristics of chronic kidney disease in France

V. Bongard^a, J. Dallongeville^b, E. Arveiler^c, J.-B. Ruidavets^a, D. Couetil^b, A. Wagner^c,
J. Ferrières^{d,e}

Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function – the Three-City population-based study

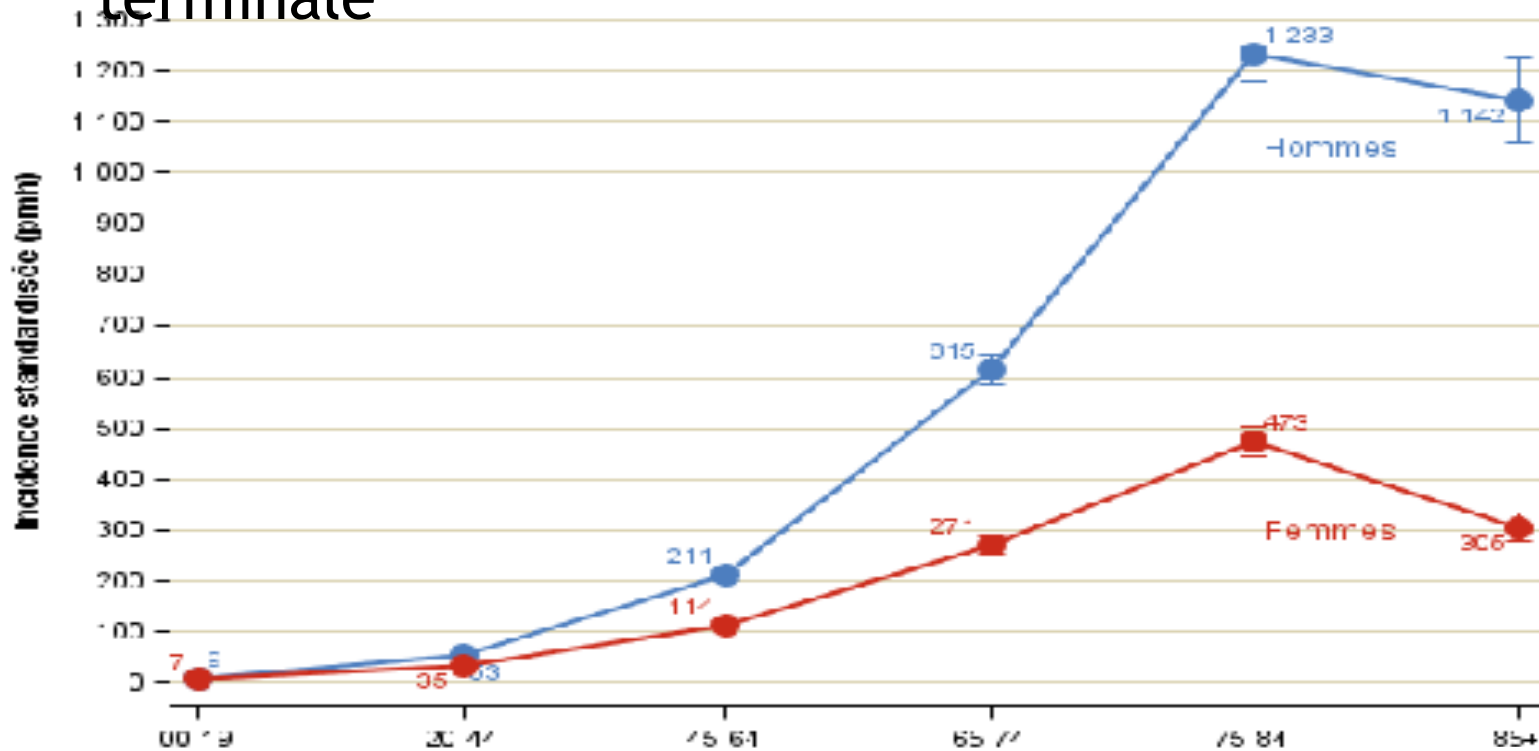
Guillaume Becteu^{1,2}, Marc Froissart^{1,2,c}, Nicolas Janku², Vincent Laury-Vacher², Claudine Berthelot³,
Christophe Traouil³, Catherine Helmer^{4,10} and Benedicte Stengel^{1,2}

- Population générale 8.2 % (MONALISA, 35-75 ans)
- Personne âgée (3 citées, > 65 ans)
 - Stade 1-5 de 15.9 (<75 ans) à 30.6 % (>75 ans)
 - Stade 3-5 de 7.4 (<75 ans) à 22.9 % (>75 ans)

Fonction rénale et personne âgée

Données du REIN

Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale



L'incidence globale augmente fortement avec l'âge jusqu'à 75 an

Médicament et personne âgée

Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé

2001: les + 65 ans consomment 39% des médicaments prescrits en ville

2015: + de 10% des 75 ans prennent chaque jour entre 8 et 10 médicaments

En moyenne: 3.3 méd différents/j pour les 65-74 ans (↗ avec âge + ratio F/H)

=> 10 à 50% des > 75 ans ont + de 5 médicaments

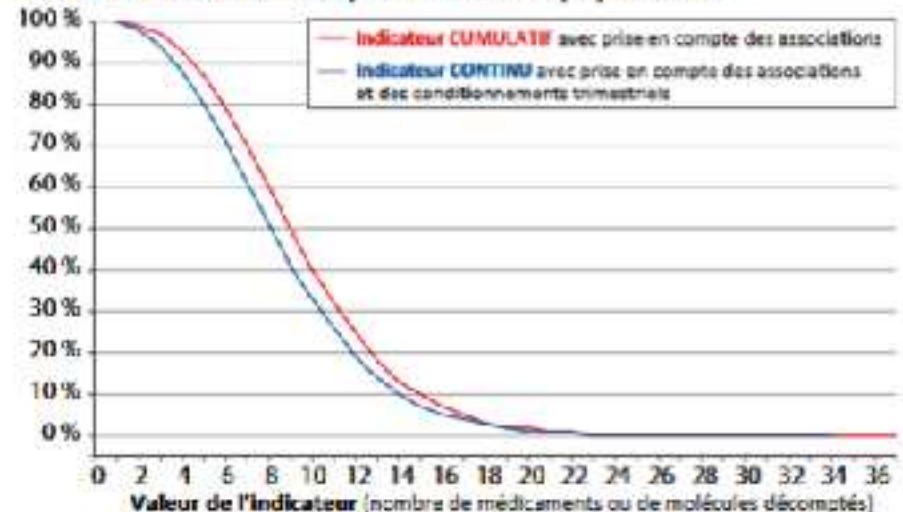
Indicateur de mesure de la polymédication testés

	Nom de l'indicateur	Calcul	Sources
Polymédication... simultanée	Un jour au hasard	Compté des prescriptions en cours, un jour tiré au hasard dans l'année d'étude	Kosterbalt, Ruizgomez et al., 2002
	Un jour moyen, année	Compté des prescriptions en cours par jour, moyenne sur l'année	Bjerner, Roshalm et al., 1997
	Un jour moyen, 20 jours	Compté des prescriptions en cours par jour, moyenne sur 20 jours espacés de 2 semaines chacun	Finke, Snyder et al., 2005
Polymédication... cumulative	Par trimestre	Compté des médicaments prescrits au cours du trimestre, moyenne sur quatre trimestres	ADK (Kaufmann-Kolle et al., 2009); Bjerner, Roshalm et al., 1997
Polymédication... continue	Prescrits au moins 3 fois dans l'année	Compté des médicaments prescrits au moins trois fois dans l'année	Indicateur du programme Paarpa - Casse, De Wilde et al., 2008; Cahic, Fahy et al., 2010

* Définition de la polymédication utilisée dans le programme Paarpa : www.his.sanne.fr/bora/implant/des/evaluation/pd/2014/06/06/active_referentiel_imp_paarpa_polymedication.pdf

Pourcentage de la population considérée polymédiquée en fonction du seuil de médicaments et de la prise en compte des associations et conditionnements trimestriels (N : 43 619)

Part des individus de 75 ans ou plus en situation de polymédication



Source : EGB, Cnamts, 2013.

RDES, octobre 2015

Polymédication
simultanée



Polymédication
cumulative

Polymédication
continue

Médicaments et IRC

Etude IPOP

- ≥ 65 ans et ≥ 3 médicaments
- 951 ordonnances \Rightarrow 96,5 % besoin adaptation posologique chez IR

Nephrol Dial Transplant (2011) 26; 2892-2899
doi: 10.1093/ndt/gfr127
Advance Access publication 19 January 2011

Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function—the Three-City population-based study

Guéille Breum^{1,2}, Marc Froissart^{1,3,4}, Nicolas Janus⁵, Vincent Lannoy-Vacher⁶, Claudine Ber^{6,7}, Christophe Tzouan⁸, Catherine Helmer^{9,10} and Benoit Stengel²

Etude 3 citées

Table 3. Percentage of participants with an eGFR below threshold for at least one contraindicated drug or requiring dose adjustment or either, by eGFR^a level

	Overall	eGFR ^a in mL/min/1.73 m ²		
		≥ 60	30-60	< 30
N	8701	7510	1166	25
Participants with eGFR below threshold for	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)
At least one contraindicated drug	70 (0.8)	6 ^b (0.1)	52 (4.5)	12 (48.0)
At least one drug requiring dose adjustment	1135 (13.0)	520 (6.9)	591 (50.7)	24 (96.0)
At least one or the other	1161 (13.3)	525 (7.0)	612 (52.5)	24 (96.0)

Adaptation posologique

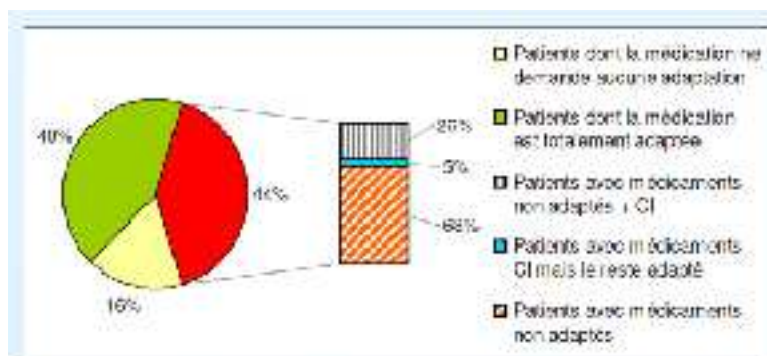
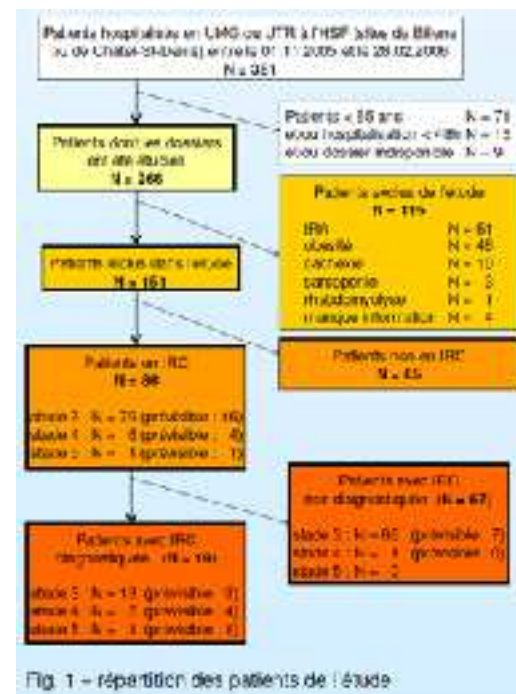


Fig. 2 - adaptation globale de la médication pour les patients en IRC



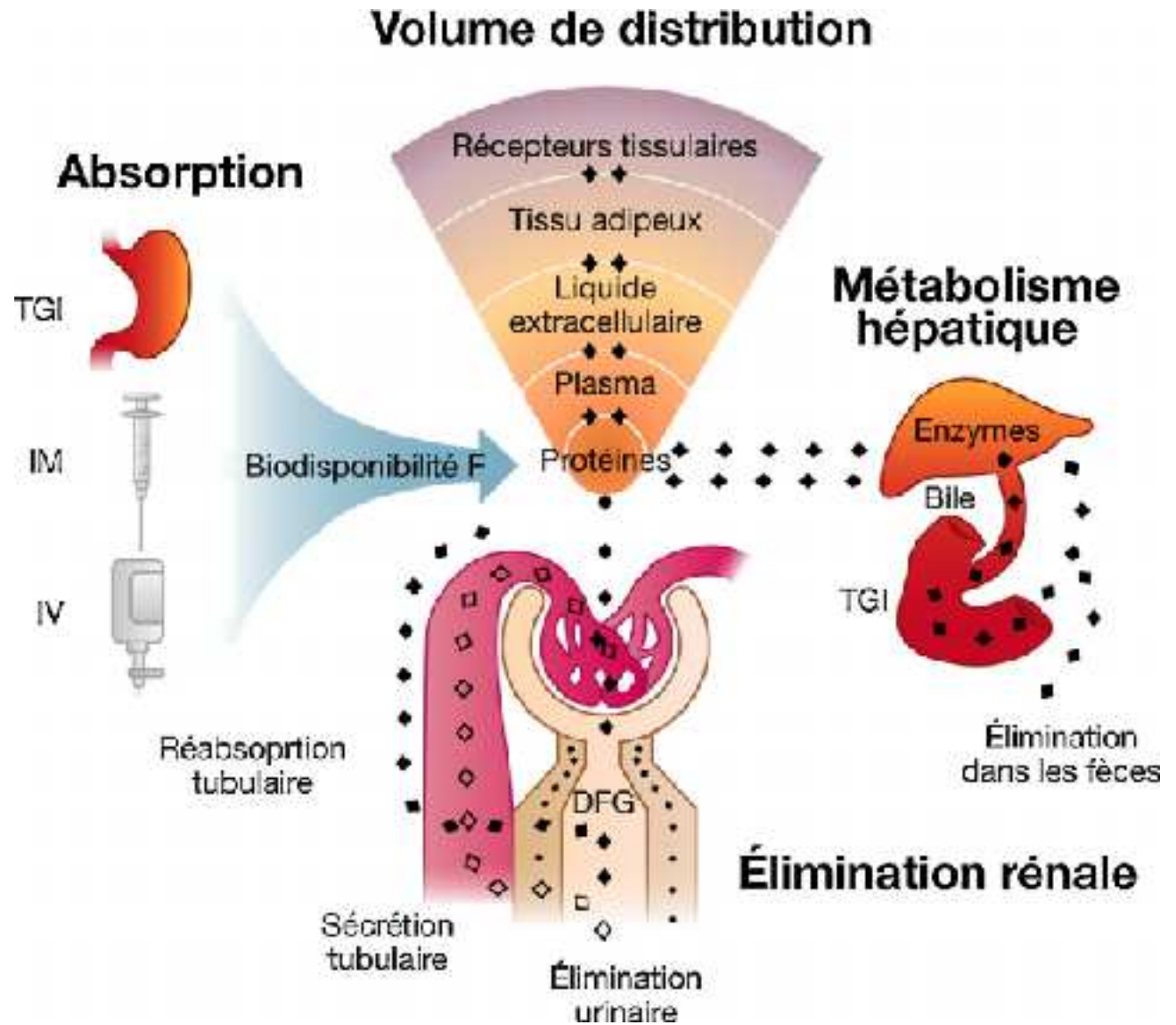
Cohorte BELFRAIL (Flandre)

Nombre d'individus inclus	Caractéristiques de la cohorte BELFRAIL	Proportion d'individus recevant au moins une prescription médicamenteuse inadaptée à la fonction rénale	
		DFG 50-30 ml/min	DFG < 30 ml/min
539	<p>Âge ≥ 60 ans (moyenne de 85 ans).</p> <p>Vivent en majorité à domicile.</p>	32%	26%

Tableau 1 - Prévalence de la prescription médicamenteuse inadaptée à la fonction rénale - analyse de la cohorte BELFRAIL⁽¹⁰⁾.

Un peu de pharmacocinétique...

ABSORPTION
DISTRIBUTION
METABOLISME
EXCRETION



Élimination du médicament

- Différentes voies d'élimination
 - Médicament lipophile \Rightarrow métabolisme hépatique
 - Médicament hydrosoluble \Rightarrow excrétion rénale

- Excrétion rénale

Filtration glomérulaire

PM < albumine, forme libre

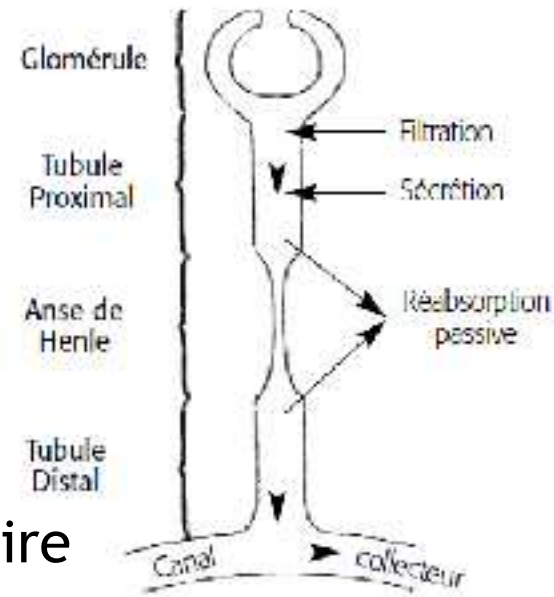
Sécrétion tubulaire active

transporteurs sélectifs

Réabsorption tubulaire passive

molécules lipophiles non ionisés au pH urinaire

5-6



Modification PK chez l'IRC



Absorption

Modification du pH gastrique

Atteinte de la paroi intestinale (inflammation)

Diminution du métabolisme intestinal



Distribution

Diminution de la fixation aux protéines plasmatiques

Compétition avec les toxines urémiques



Métabolisme

Diminution de l'activité enzymatique (CYP P450)



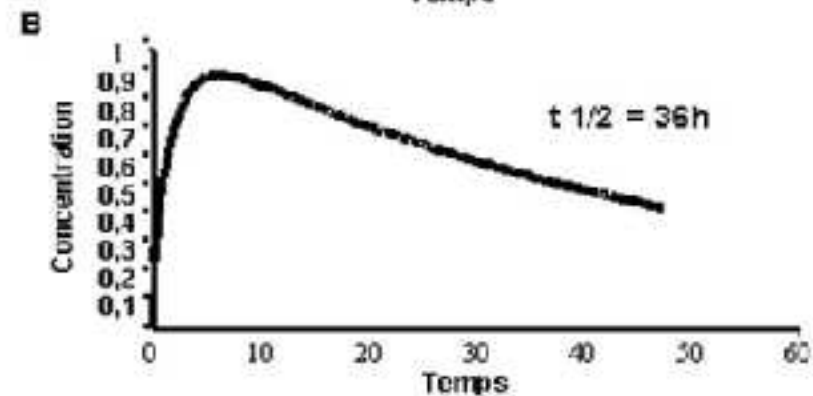
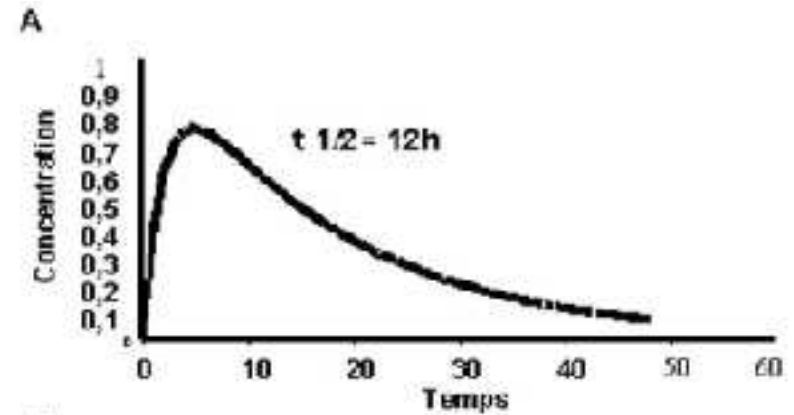
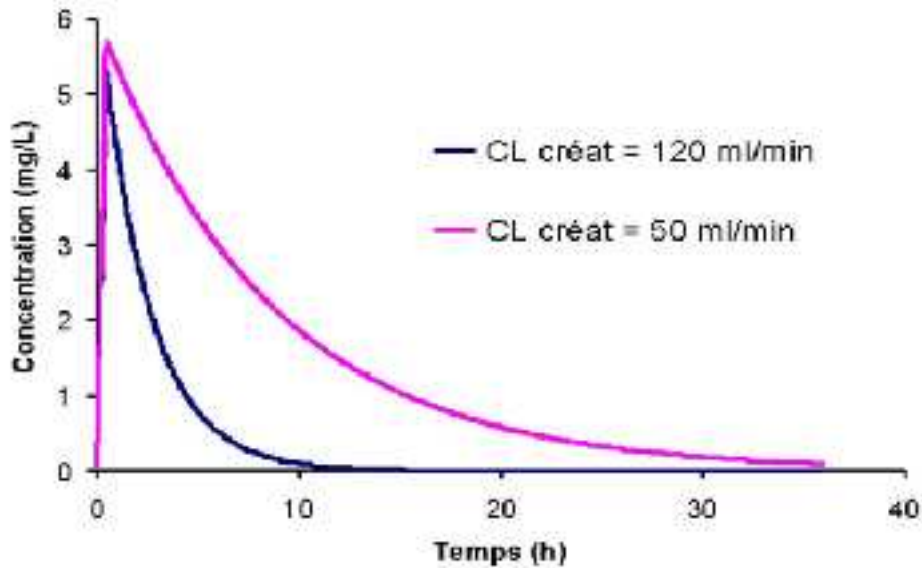
Excrétion

Diminution du DFG

Diminution de la sécrétion tubulaire

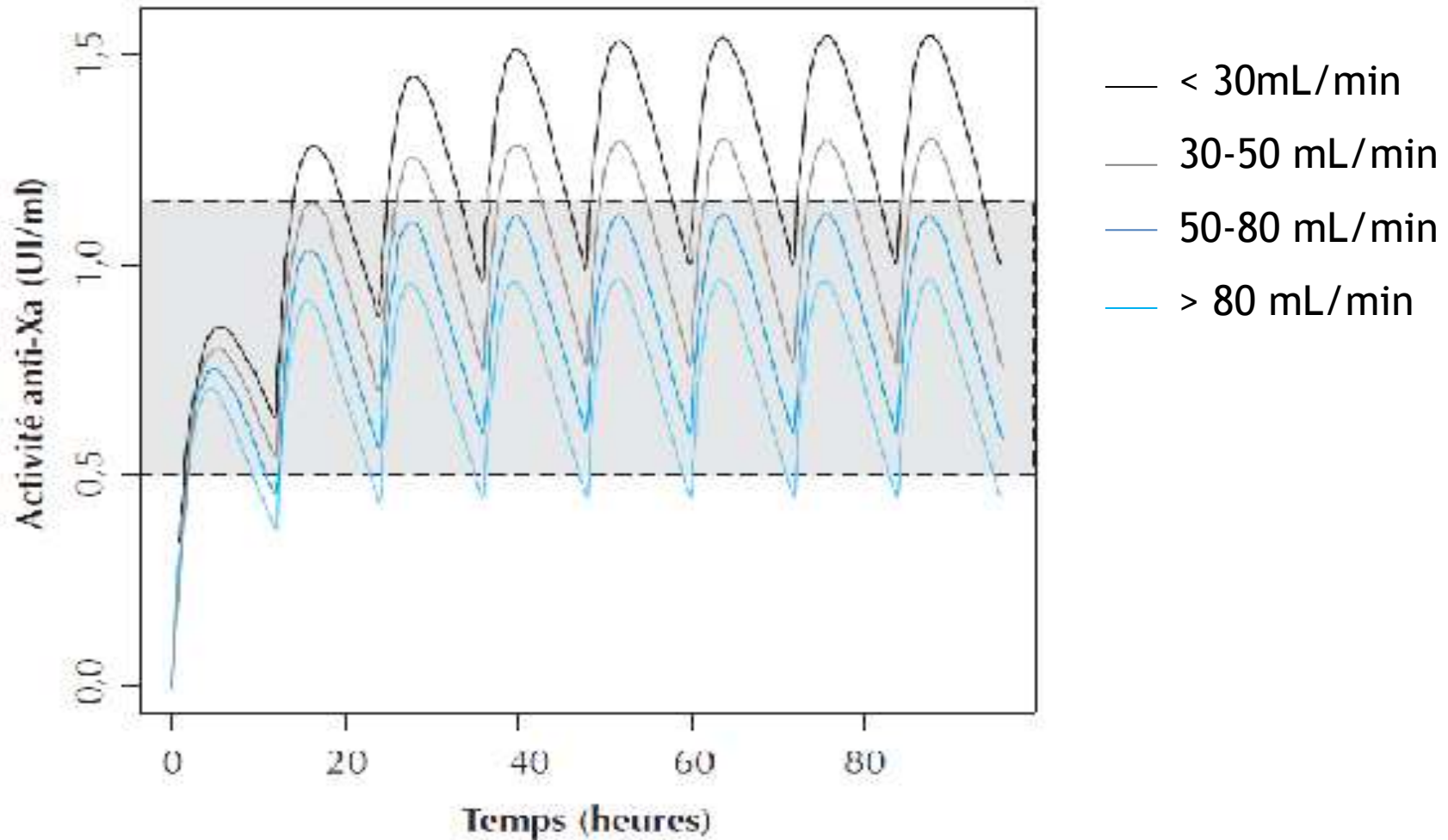
Impact de l'IR sur la PK

Modification de la demi-vie d'élimination

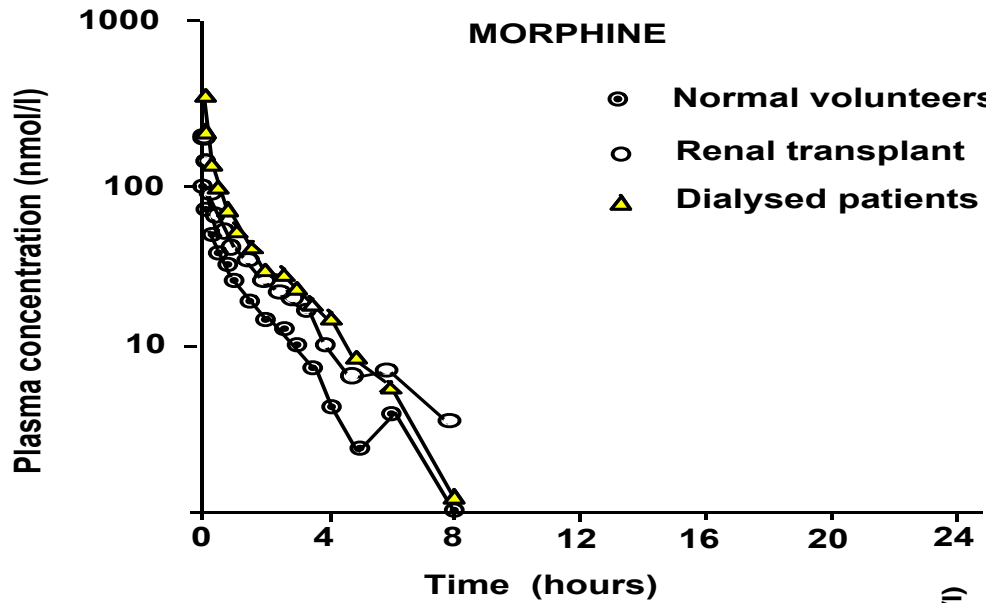


Impact de l'IR sur la PK

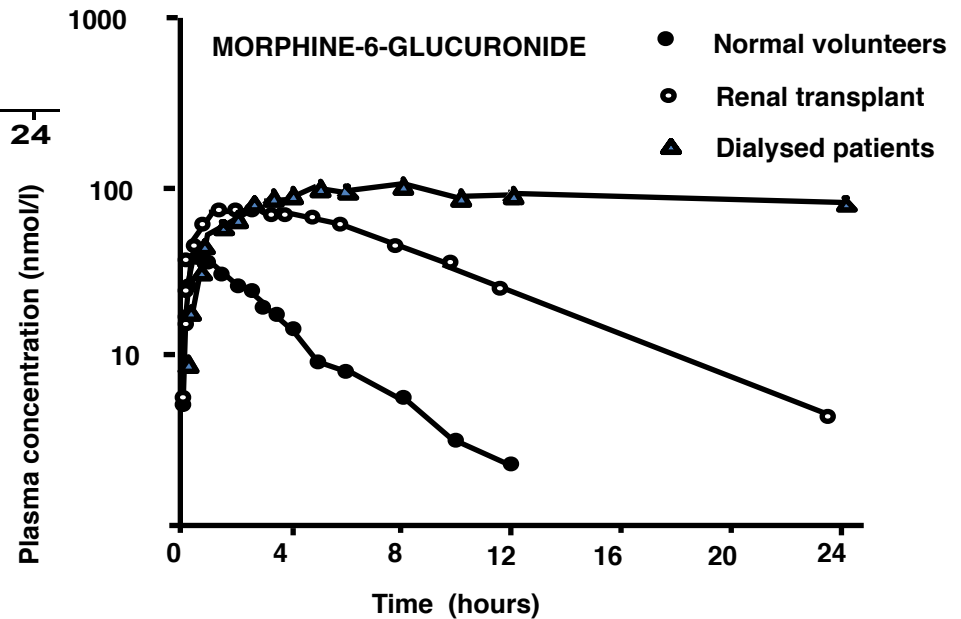
Modification de la C_{ss}



Elimination de la morphine et de ses métabolites actifs chez l'insuffisant rénal



Osborne et al CPT 1993; 54: 158-67



Quelle adaptation posologique ?

- Diminution de la dose
- Augmentation de l'intervalle
- Mixte
- Maintien de la première dose

Modification du schéma posologique

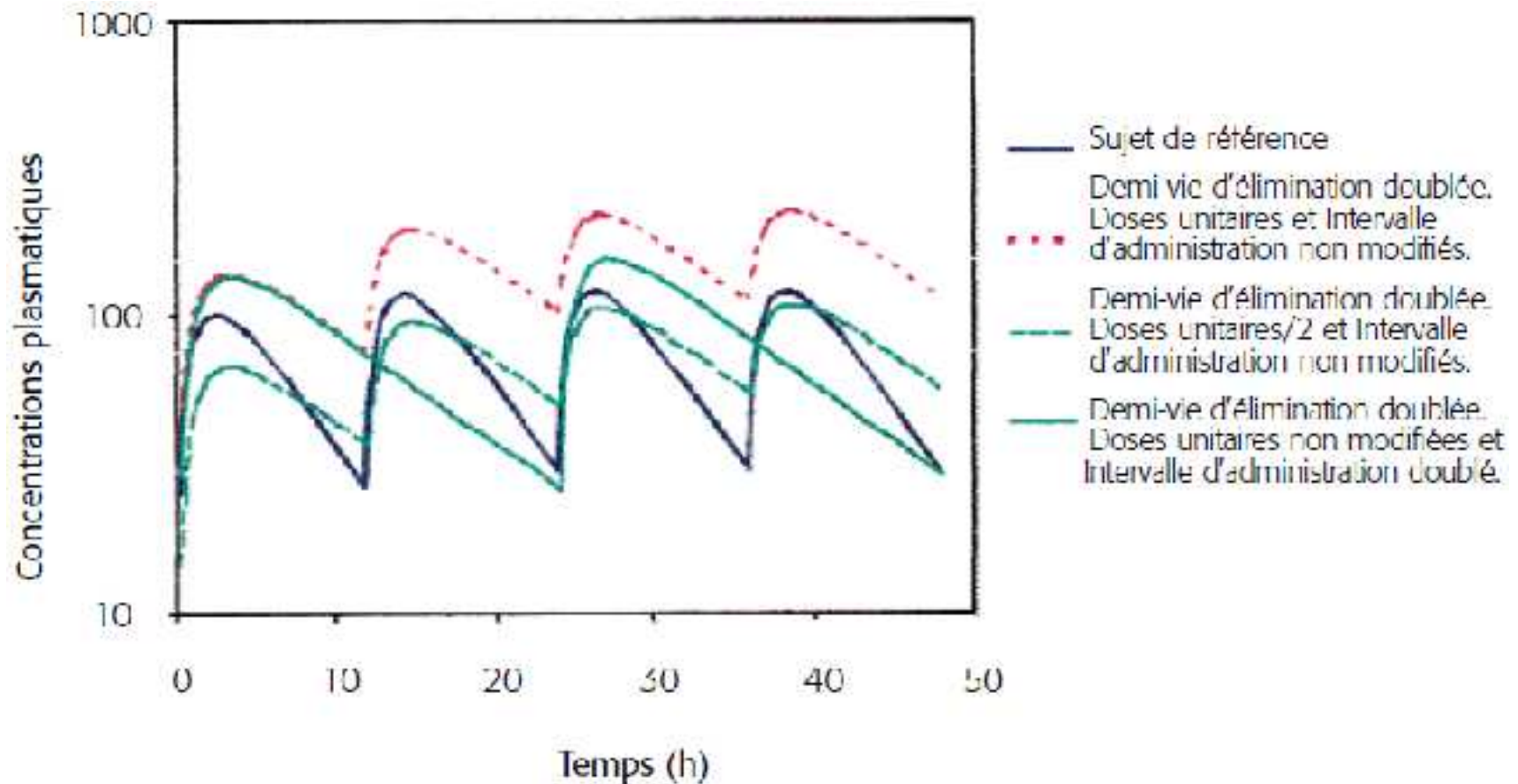
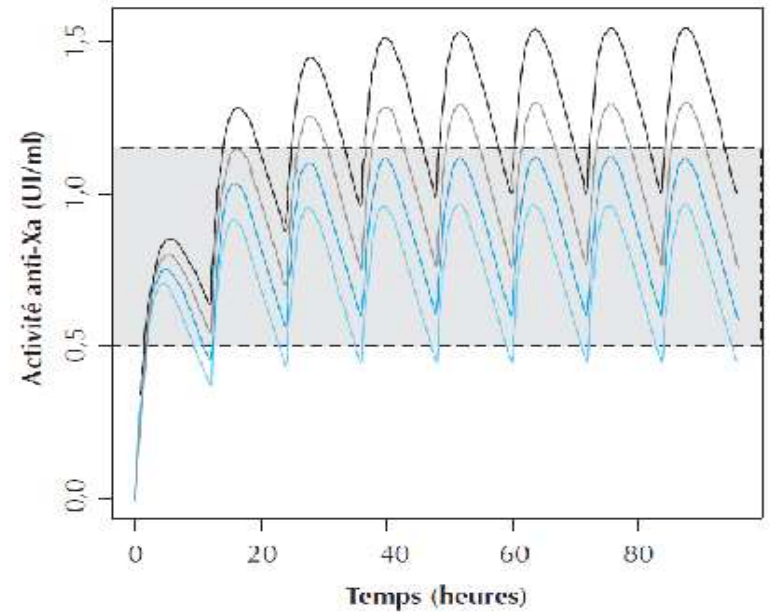
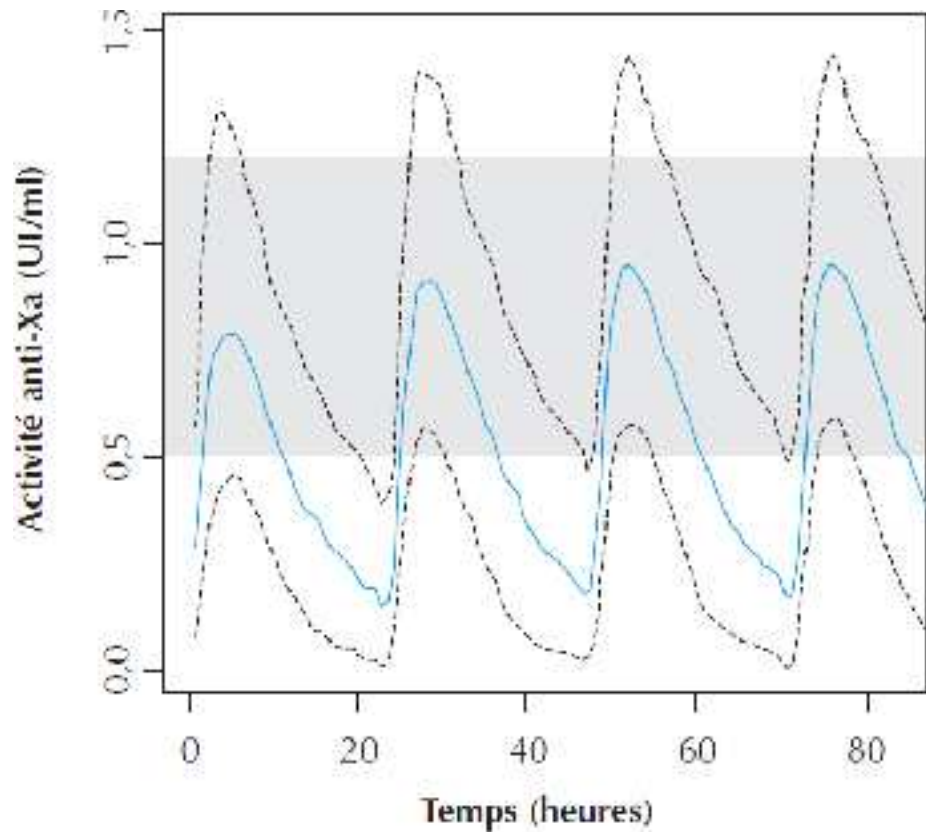
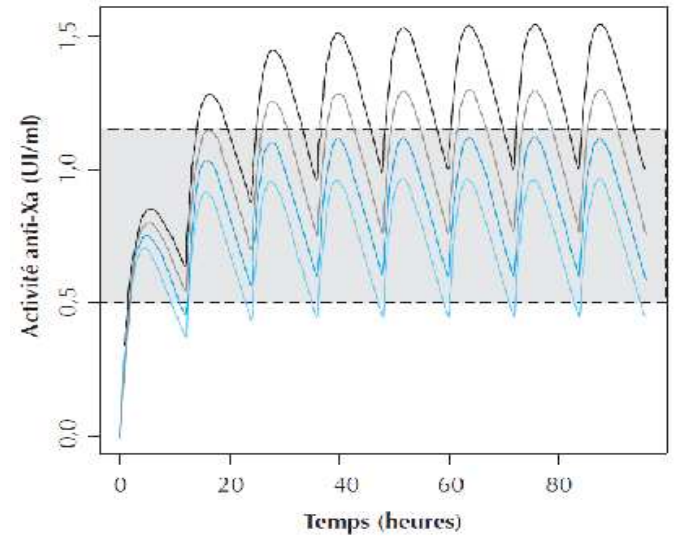
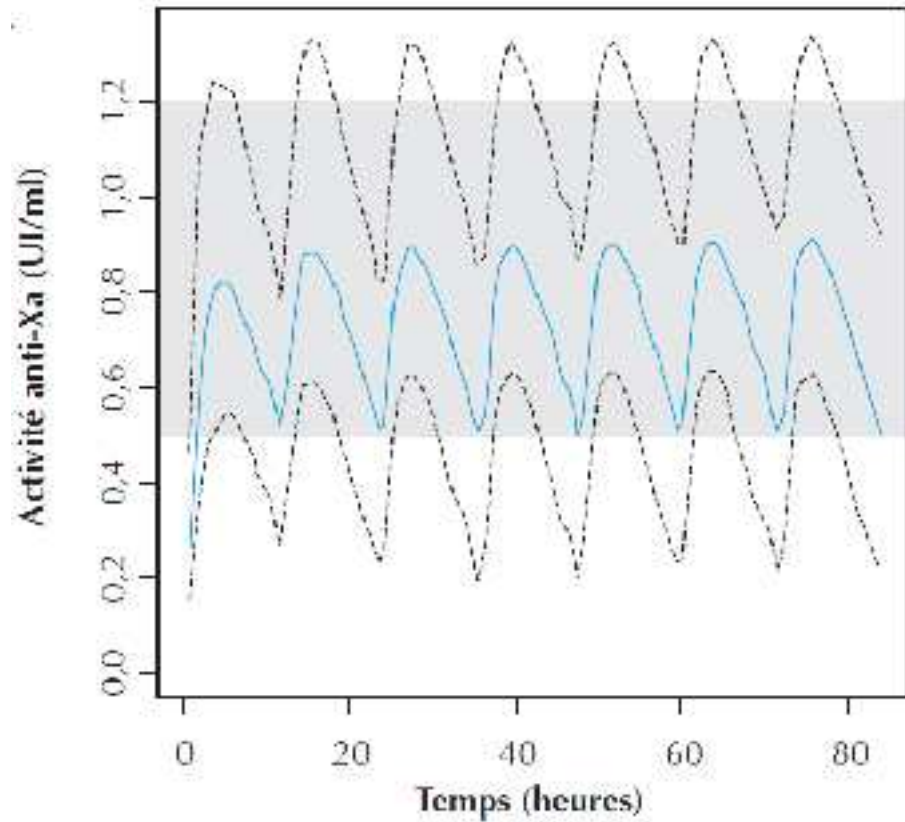


Figure 3. Variation du profil pharmacocinétique d'un médicament dont la demi-vie d'élimination est doublée chez un patient insuffisant rénal.

Augmentation de l'intervalle



Maintien de la 1^{ère} dose



Evaluation de la fonction rénale

COCKROFT

MDRD

51Cr-EDTA

CKD-EPI



eDFG

IRC

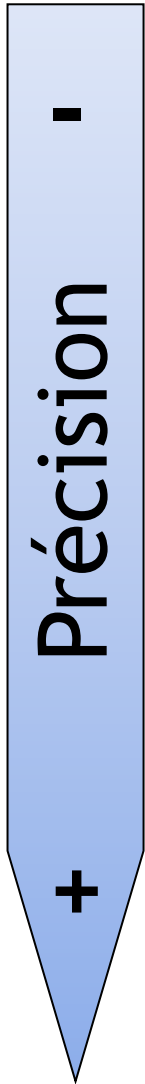
MDRD

ajustée

DFG mesuré

CL Cr

Evaluation de la fonction rénale



- Créatinine
- Estimation Cl créatinine Cockcroft-Gault
- Normalisation Cl créatinine
- eDFG_{MDRD}
- eDFG_{CKD-EPI}
- Mesure de la Cl créatinine UV/P (si mesure bien faite et conditions particulières)
- Mesure spécifique

Clairance de l'inuline, Cystatin C

Evaluation de la fonction rénale versus adaptation posologique

Précision ?

- Créatinine
- Estimation Cl créatinine Cockcroft-Gault
- Normalisation Cl créatinine
- eDFG_{MDRD}
- eDFG_{CKD-EPI}
- Mesure de la Cl créatinine UV/P (si mesure bien faite et conditions particulières)
- Mesure spécifique
 - Clairance de l'inuline, Cystatin C
 - DFG 51-CrEDTA, Iohexol

Quels outils pour adapter la posologie ?



Site GPR®
WWW.SITEGPR.COM

Néphronor,
Renadaptator,...

The screenshot shows the homepage of the Site GPR website. At the top, there is a navigation menu with the following items: Accueil, Service ICAR, Fonction rénale, Adaptations Psychologiques, Apps, En savoir, Actualités, and Interactions. The main content area features a large banner with the text "Bienvenue sur site GPR" and "La source d'information de référence, certifiée HON/HAS, sur le maniement des médicaments chez le patient insuffisant renal." Below this, there is a section for "Actualités" with a date of "16 avril 2014" and the title "Nouvelle Lettre d'ICAR en ligne". A link is provided to "Cliquez ici pour afficher la dernière Lettre d'ICAR sur le facebook dans l'accueil de votre établissement". On the right side, there is a section for "ACCES ABONNÉS" with a login form for "IDENTIFIANT" and "MOT DE PASSE", and a "Se connecter" button. At the bottom right, there is a logo for "HON HAS" and text indicating that the site is certified by the Haute-Normandie de Santé (HAS) for its quality of service.

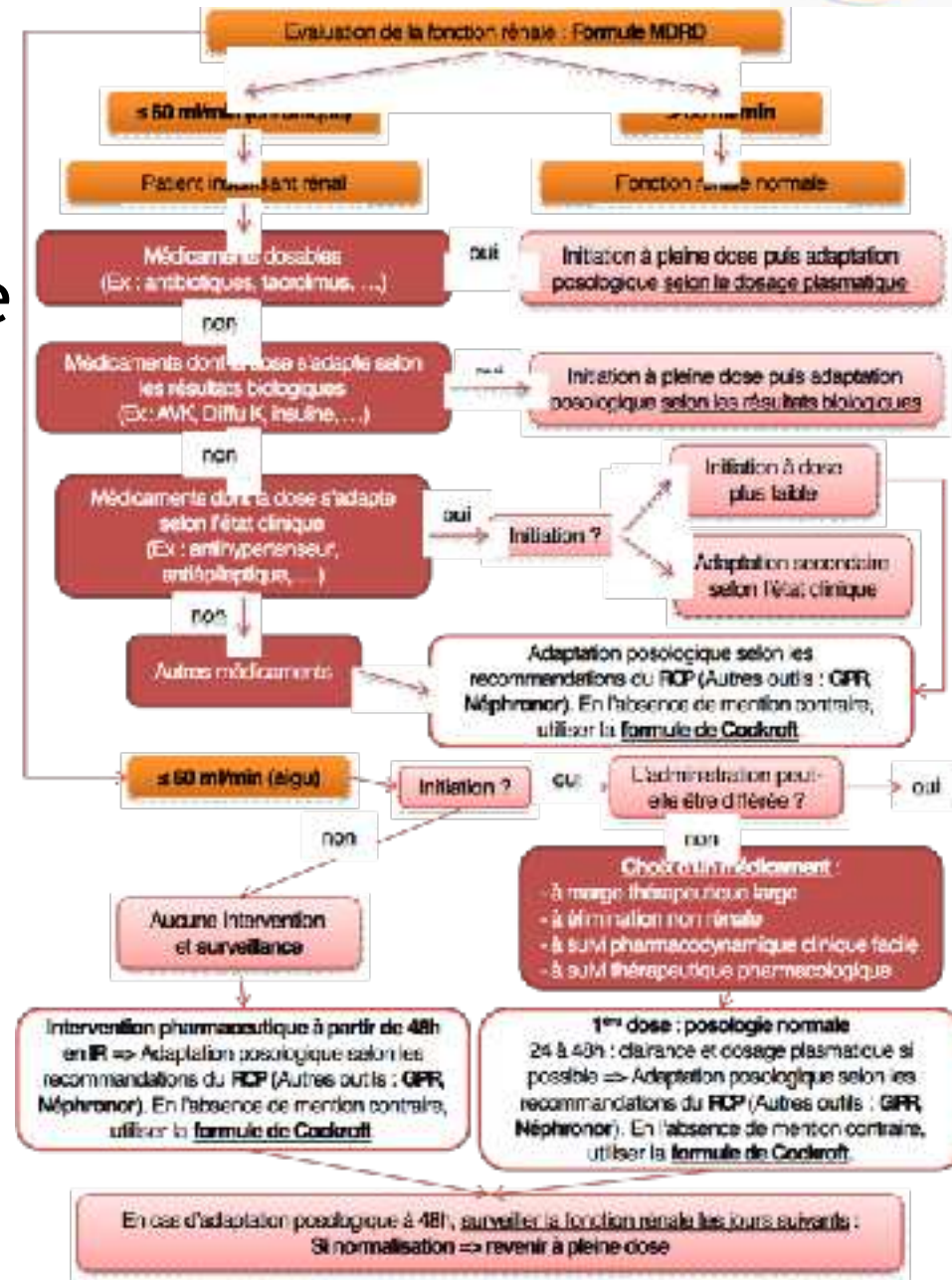


SiteGPR®
www.sitegpr.com

DCI	Lévofloxacine
Indication	
Voie d'administration	per os
Posologie usuelle chez le patient normorénal	500 mg toutes les 12 à 24h selon le type d'infection Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF
Fonction rénale	40 ml/min
Posologie identifiée	dose de charge : 500 mg puis 250 mg toutes les 12 à 24h selon le type d'infection
Commentaires	Il est nécessaire d'adapter la posologie de la lévofloxacine chez le patient insuffisant rénal. Dans tous les cas, quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, une dose initiale de 500 mg sera administrée.
Effets indésirables liés à un surdosage	troubles gastro-intestinaux, confusion, vertiges, troubles de la conscience, crises convulsives, allongement de l'intervalle QT

La démarche au CHU de Poitiers

- Evaluation du besoin d'adaptation posologique
=> MDRD
- Adaptation posologique
=> Cockcroft
- Si disponible
=> dosage plasmatique



Conclusions

- Médicaments nécessitant une adaptation posologique = médicaments à risque
- Pertinence de la prescription = balance bénéfique/risque
- Evaluer fréquemment : clinique, activité biologique, dosage
 - « Start low and go slow...
 - ...but start right and go straight »

