



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 2012 revisé par l'Association française				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Égèrement 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	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légèrement 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	Faille terminale	<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

JAMA[®]

Online article and related content
current as of May 20, 2008.

Prevalence of Chronic Kidney Disease In the United States

Josef Coresh, Elizabeth Selvin, Lesley A. Stevens, et al.

JAMA. 2007;298(17):2033-2043. (doi:10.1001/jama.298.17.2033)

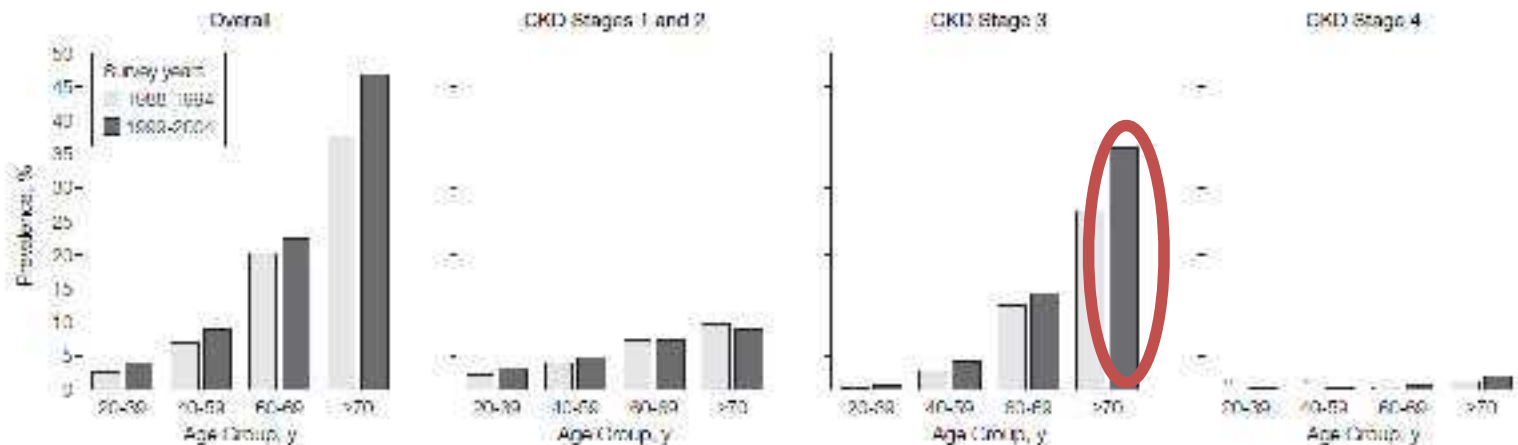
Table 3. Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) Stages in US Adults Aged 20 Years or Older Based on NHANES 1988-1994 and NHANES 1999-2004

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 (1.26-2.16)	1.76 (1.36-2.26)	1.05 (0.85-1.30)	11.6 (7.7-14.5)
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 (4.01-6.95)	7.60 (7.02-8.18)	1.42 (1.26-1.62)	15.6 (14.1-16.9)
4	0.21 (0.15-0.27)	0.35 (0.25-0.45)	1.70 (1.11-2.61)	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 Surveys.

^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

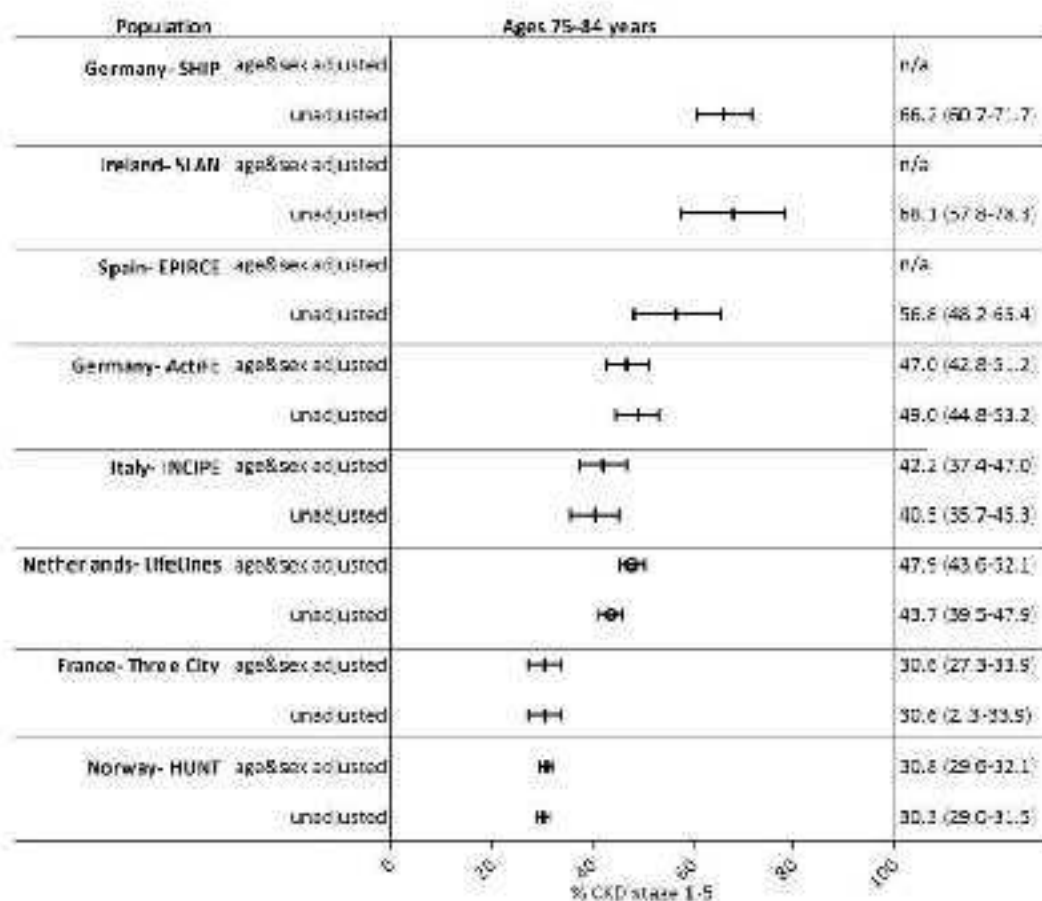


Prévalence de l'IRC Europe

CKD Prevalence Varies across the European General Population

Katharina Brück,^{*} Vianda S. Stel,^{*} Giovanni Gambero,[†] Stein Hellan,[‡] Henry Völzke,[§] Johan Ärnlöv,^{||} Mika Kasteinen,[‡] 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



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

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.emconsulte.com

Annales de
cardiologie
et d'angéiologie

Annals of Cardiology and Angiology (2011) 234-248

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, D. Arveiler^c, J.-B. Ruidavets^a, D. Couet^b, A. Wagner^c,
J. Ferrières^{d,e}

Nephrol Dial Transplant (2011) 26, 2357-2369
doi:10.1093/ndt/gfr327
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

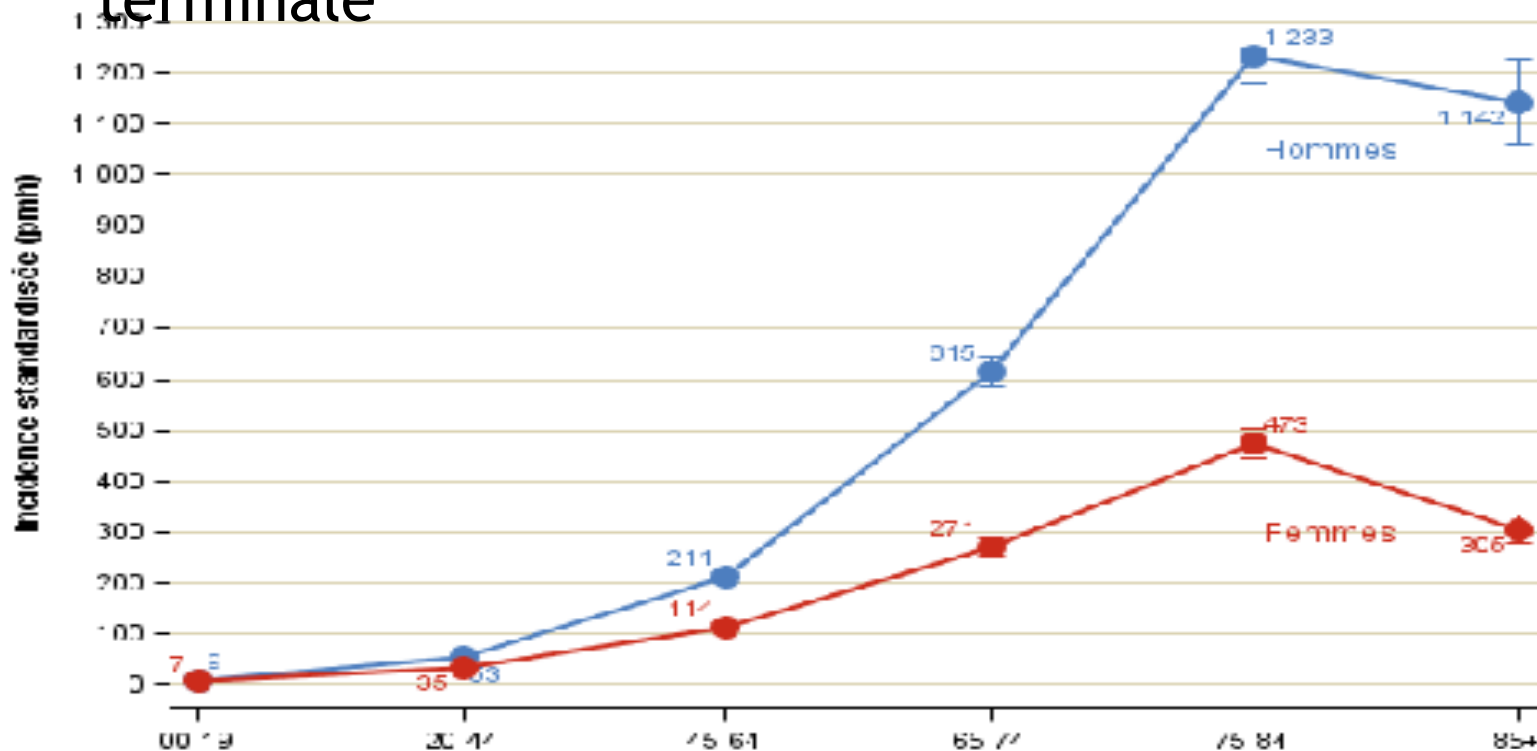
Guillaume Berthelot^{1,2}, Marc Froissart^{1,2,c}, Nicolas Jankin³, Vincent Laumas-Vacher⁴, Claudine Berthelot⁵,
Christophe Tzouan⁶, Catherine Helmer^{6,10} and Benedicte Stengel^{1,2}

- 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

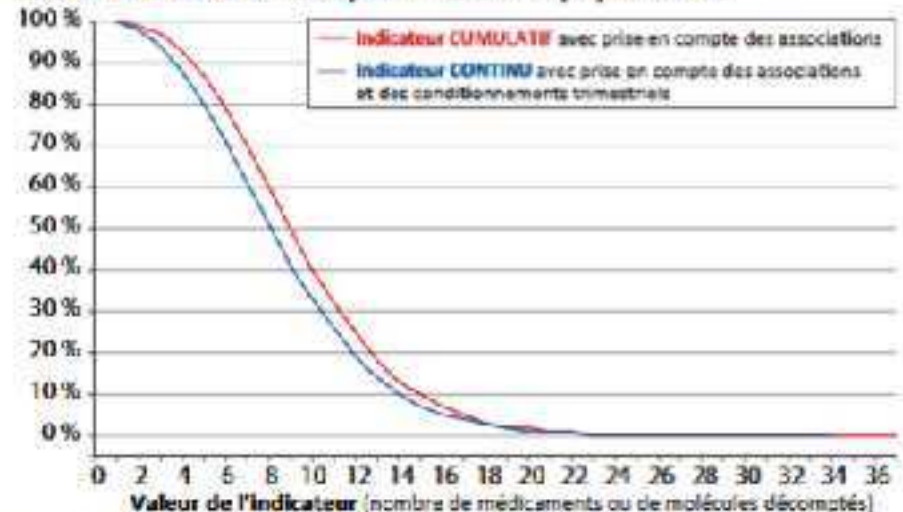
Indicateurs de mesure de la polymédication testés

	Nom de l'indicateur	Calcul	Sources
Polymédication... simultanée	Un jour au hasard	Calcul des prescriptions en cours, un jour tiré au hasard dans l'année d'étude	Ketterball, Rodriguez et al., 2002
	Un jour moyen, année	Calcul des prescriptions en cours par jour, moyenne sur l'année	Bjerrum, Rothholm et al., 1997
	Un jour moyen, 20 jours	Calcul des prescriptions en cours par jour, moyenne sur 20 jours espacés de 2 semaines chacun	Finke, Snyder et al., 2005
Polymédication... cumulative	Par trimestre	Calcul des médicaments prescrits au cours du trimestre, moyenne sur quatre trimestres	AOK (Kaufmann-Kelle et al., 2009); Bjerrum, Rothholm et al., 1997
Polymédication... continue	Prescrits au moins 3 fois dans l'année	Calcul des médicaments prescrits au moins trois fois dans l'année	Indicateur du programme Pampa - Caron, De Wilde et al., 2008; Cahic, Fahy et al., 2019

* Définition de la polymédication utilisée dans le programme Pampa : www.hes-sol.ch/born/rapports/indicateurs/polymedication.pdf 2014. 2014, référentiel_mrp_pampa_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



R12507

Adaptation posologique et fonction rénale chez la personne âgée en officine. Résultat de l'étude IPOP

N. Janus^{1,2}, A. B. F. Carvalheiro³, F. Becquard⁴, M. Gorenne¹, D. Lioret¹, J.-F. Bergman⁵, S. Ryckel⁶, P. Monchoix⁷, C. Fournier⁸, P. Luchet⁹, D. Denry¹⁰

Tableau 1 Médicament(s) nécessitant une adaptation posologique en cas d'IR.

Médicament(s) nécessitant une adaptation posologique en cas d'IR	n (%)
0 médicament par ordonnance	32 (3,5 %)
1 médicament par ordonnance	117 (12,9 %)
2 médicaments par ordonnance	214 (23,6 %)
3 médicaments par ordonnance	215 (23,8 %)
4 médicaments par ordonnance	151 (16,7 %)
5 médicaments (ou plus) par ordonnance	176 (19,5 %)

Nephrol Dial Transplant (2011) 26; 2852-2859
doi:10.1093/ndt/gfr222
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

Guillaume Breum^{1,2}, Marc Froeseur^{1,3,4}, Nicolas Janus⁵, Vincent Lannoy-Vacher⁶, Claudine Beu^{7,8}, Christophe Tzoumo⁹, Catherine Helmer^{2,10} and Benedicte Stengel^{1,2}

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 eGFR⁴ level

	Overall	eGFR ⁴ 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



ADAPTATION POSOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS AGES EN INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE : ETAT DES LIEUX DANS DEUX SERVICES DE GERIATRIE ET READAPTATION



G. Vollet, P. Jull, V. Joubert-Delisle, A. Lacroix, P. Rosta, A. Pansier

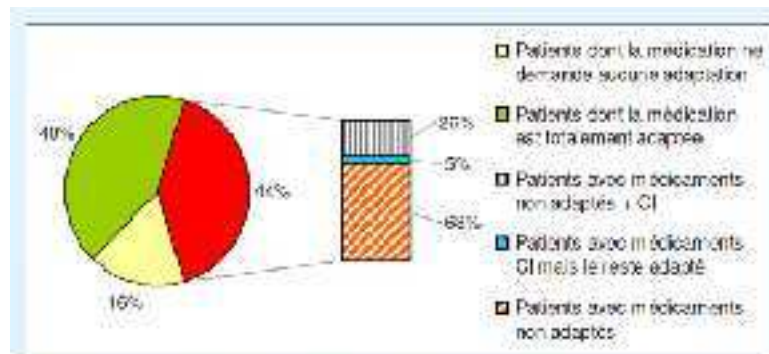
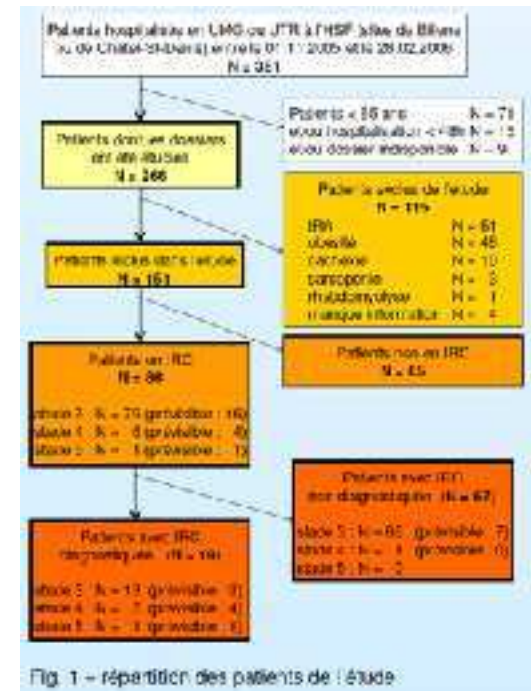


Fig. 2 - adaptation globale de la médication pour les patients en IRC



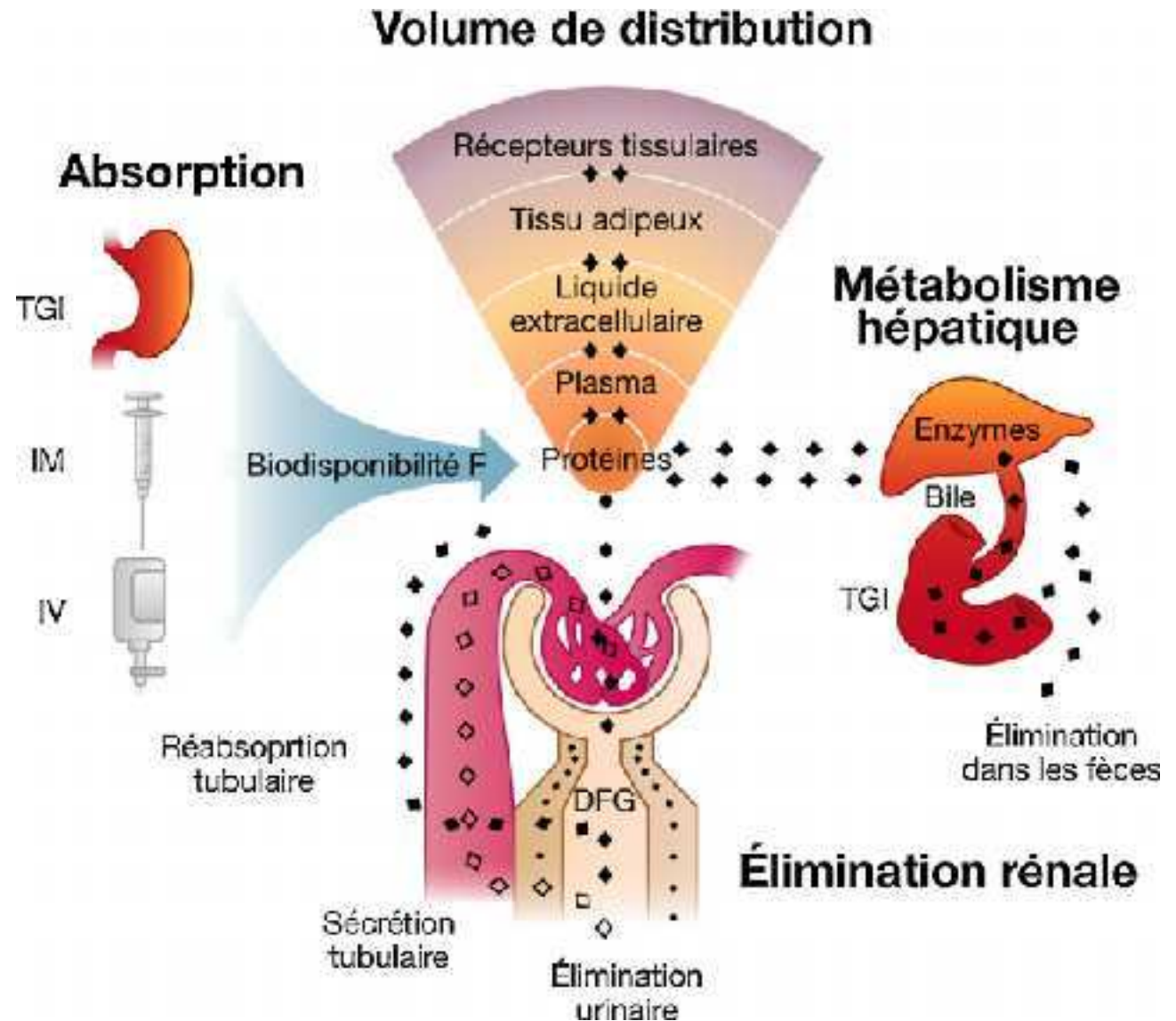
Cohorte BELFRAIL (Flandre)

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	Âge ≥ 60 ans (moyenne de 85 ans). Vivent en majorité à domicile.	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

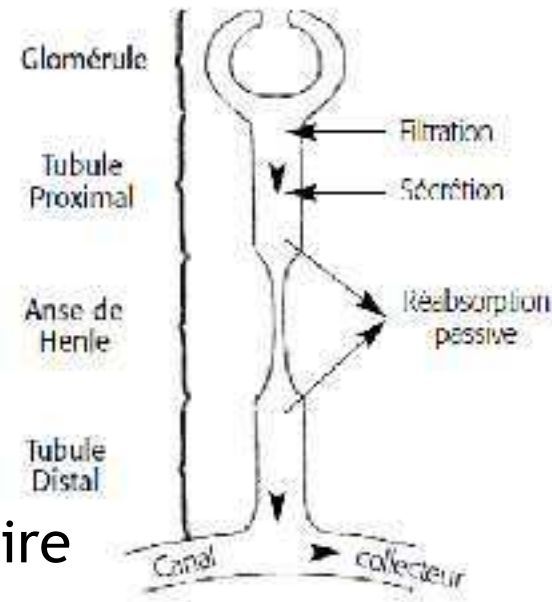
Sécrétion tubulaire active

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)



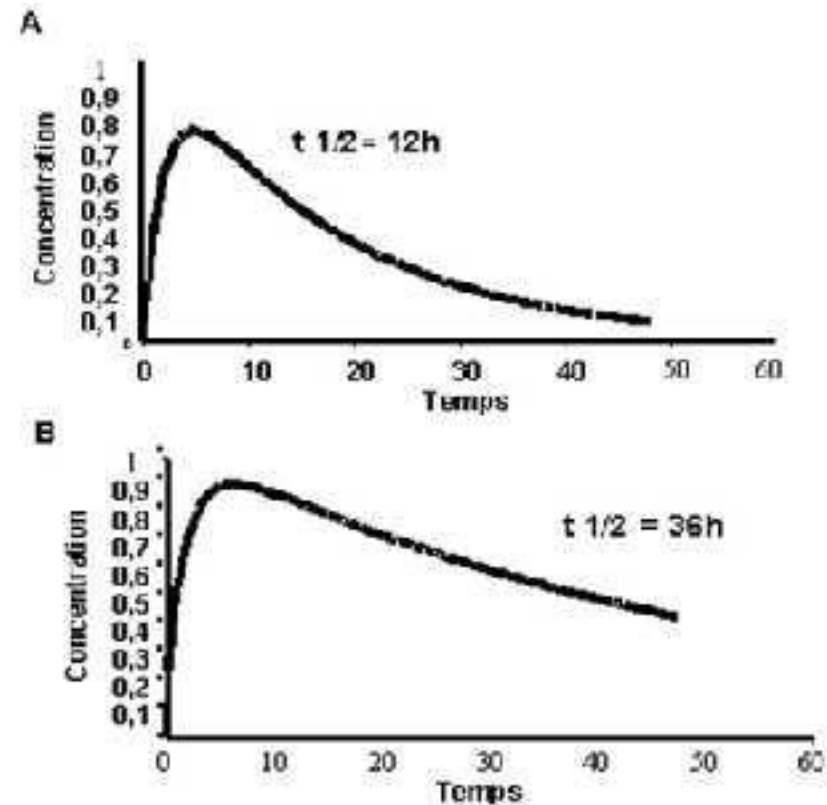
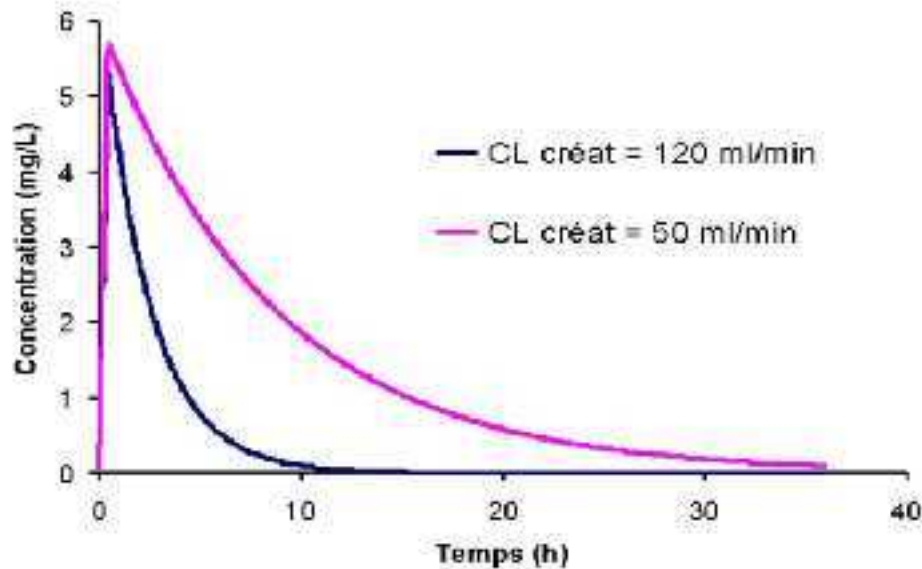
Excrétion

Diminution du DFG

Diminution de la sécrétion tubulaire

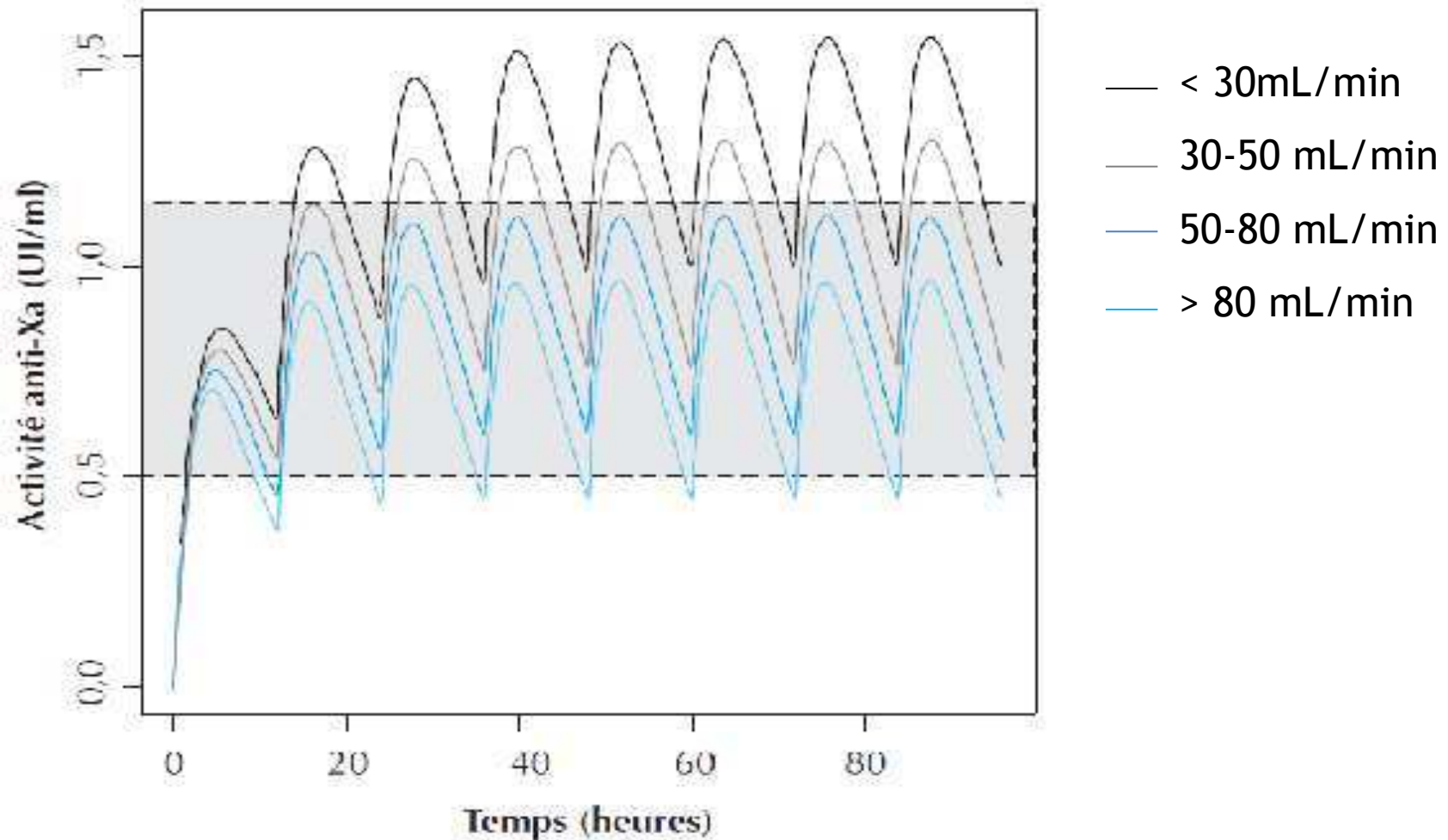
Impact de l'IR sur la PK

Modification de la demi-vie d'élimination

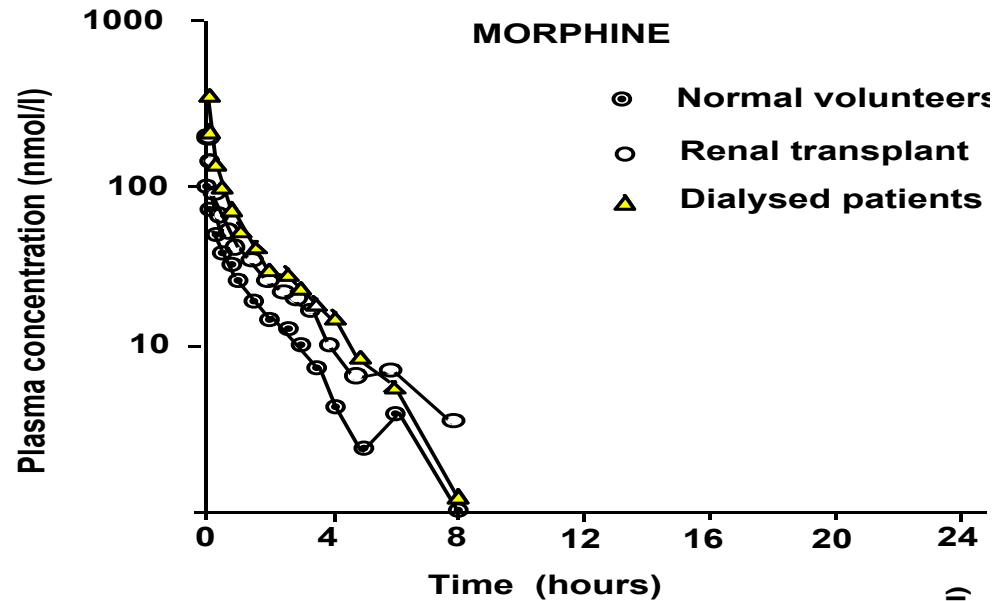


Impact de l'IR sur la PK

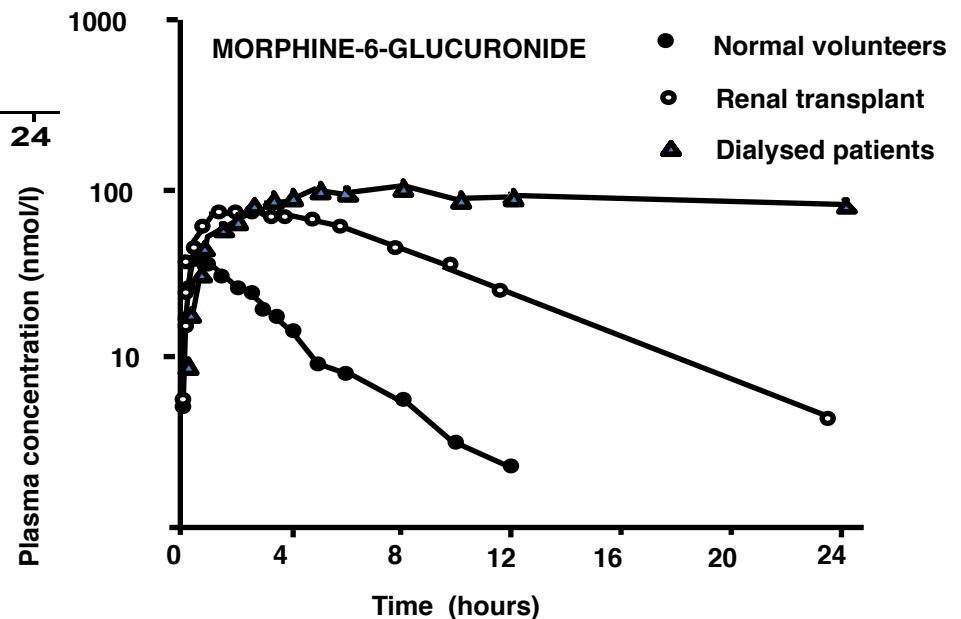
Modification de la C_{ss}



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

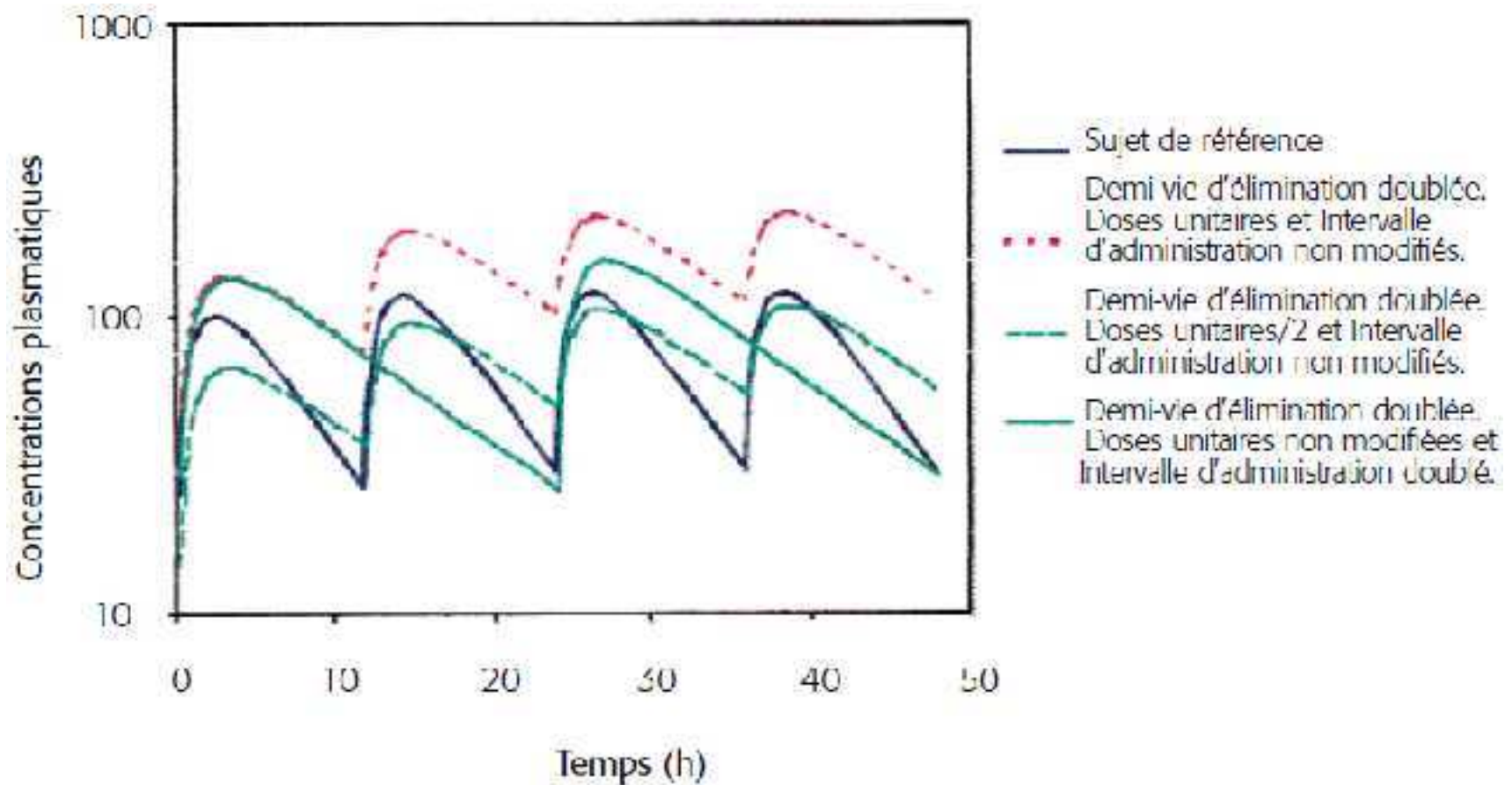
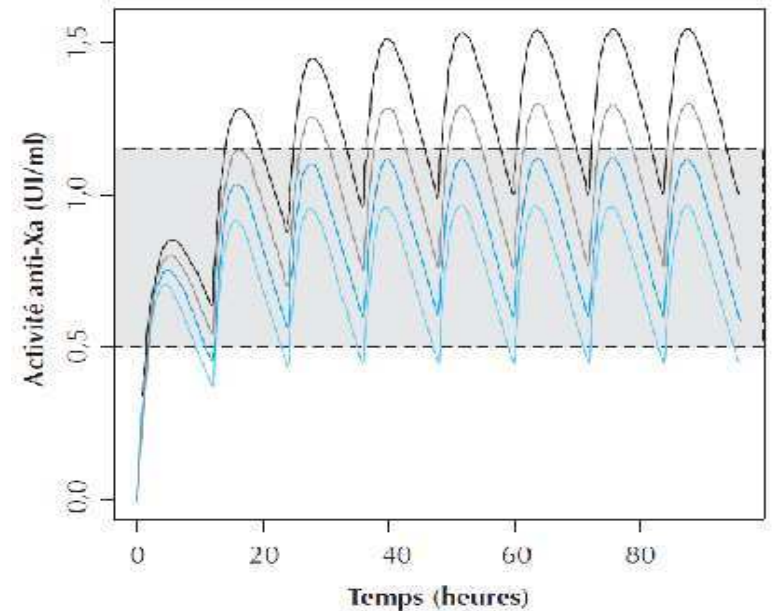
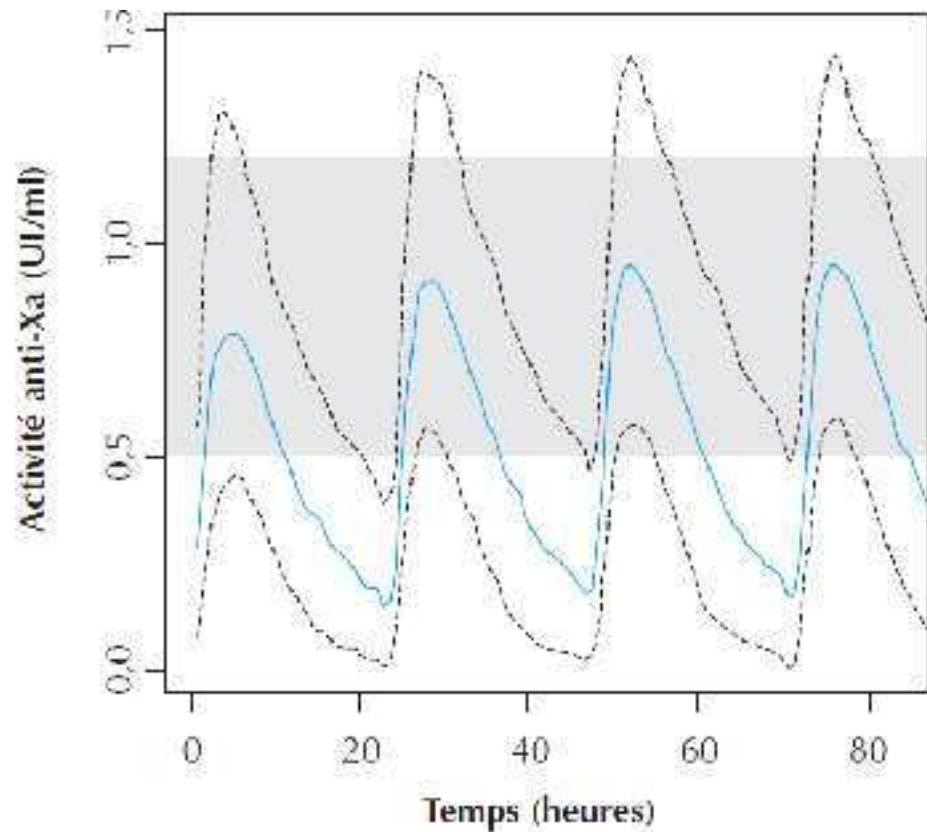
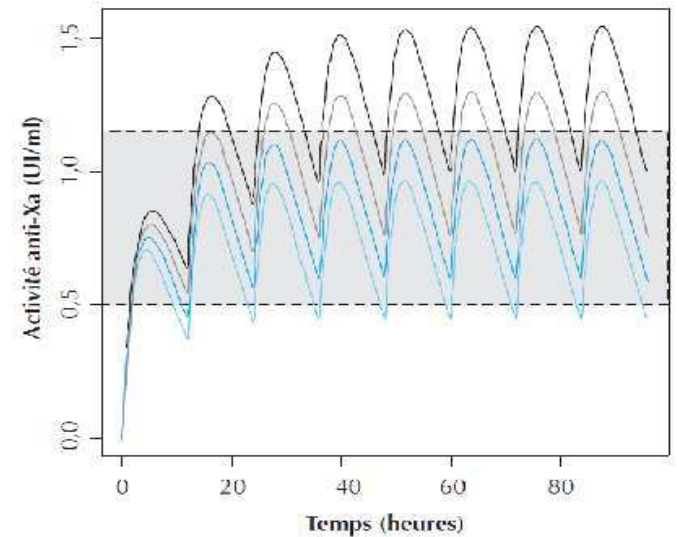
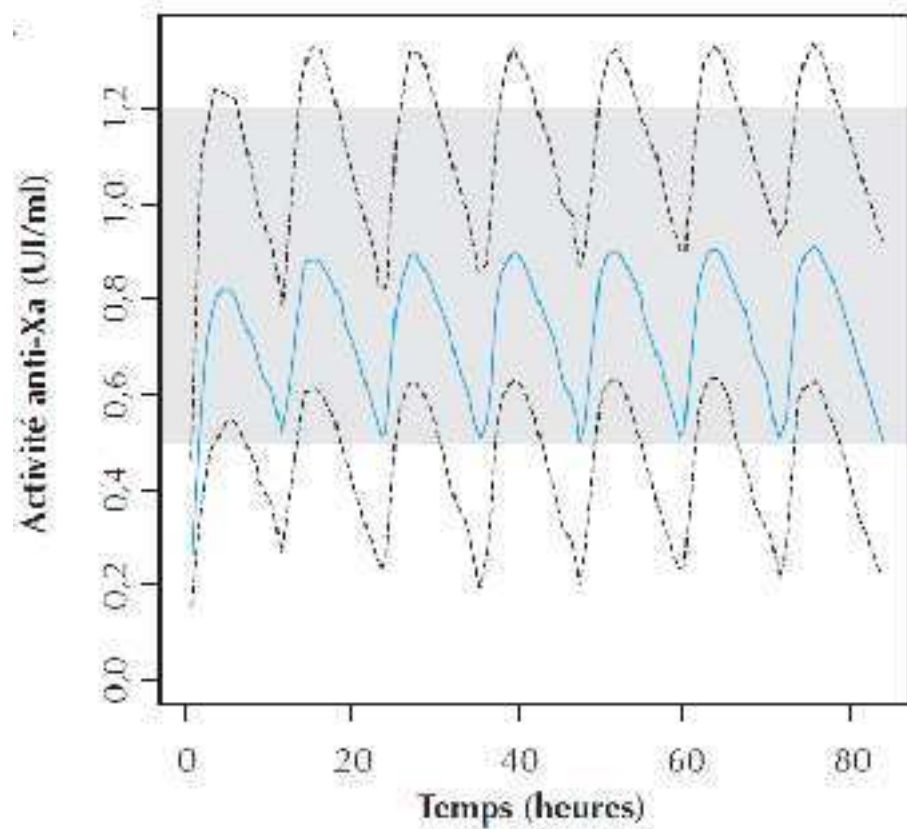


Figure 3. Variation du profil pharmacocinétique d'un médicament dont la demi-vie d'élimination est doublée chez un patient insuffisant rénal.

Augmentation de l'intervalle



Maintien de la 1^{ère} dose



Evaluation de la fonction rénale

COCKROFT

MDRD

51Cr-EDTA

CKD-EPI



IRC

eDFG

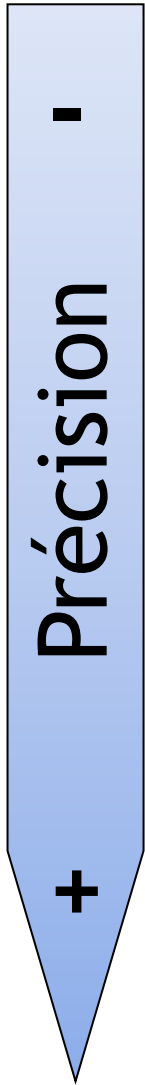
MDRD

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.FR

Néphronor,
Renadaptator,...

The screenshot shows the homepage of the Site GPR website. At the top, there is a navigation bar with links: Accueil, Service ICAR, Fonction rénale, Adaptations Physiologiques, 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 05 avril 2014 and a link to "Nouvelle Lettre d'ICAR en ligne". On the right side, there is a section for "ACCES ABONNÉS" with a login form for "Identifiant" and "Mot de passe". At the bottom right, there is a logo for "HON HAS" and a link to "Le site respecte les principes de la charte HON/HAS".

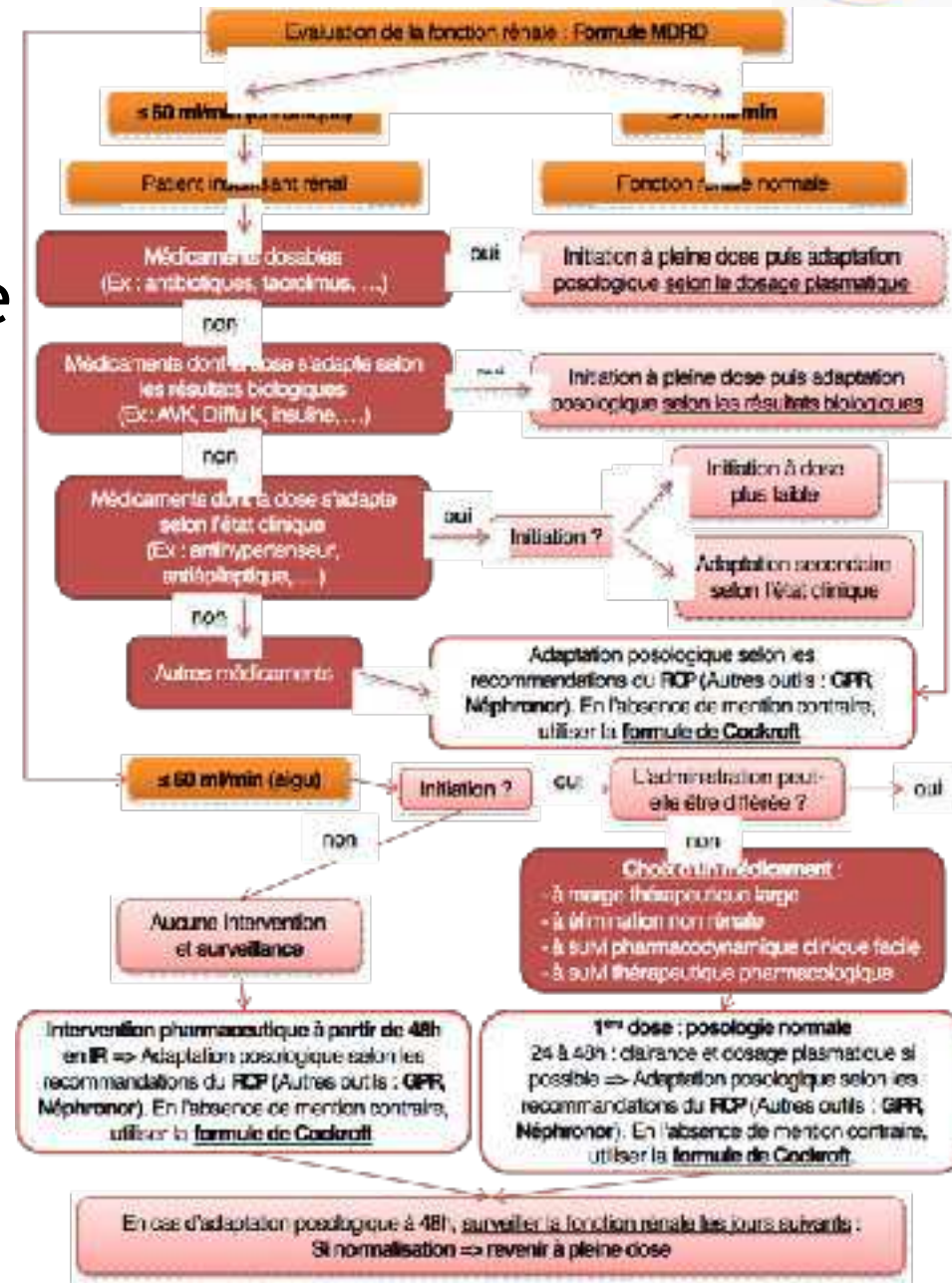


SiteGPR®
www.sitegpr.com

DCI	Lévofoxacine
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 lévofoxacine 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 bénéfice/risque
- Evaluer fréquemment : clinique, activité biologique, dosage
 - « Start low and go slow...
 - ...but start right and go straight »



Pr Antoine DUPUIS
PU-PH Pharmacie Clinique

