

Adaptation posologique des médicaments à la fonction rénale

I.	Insuffisance rénale	1
II.	Pourquoi adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale ?	2
III.	Comment adapter la posologie en cas d'Insuffisance Rénale ?	3
A.	Evaluation de la fonction rénale	3
1.	Formule de Cockcroft et Gault	3
2.	Formule abrégée MDRD (aMDRD)	3
3.	CKD-Epi	4
B.	Adaptation de la posologie	4

I. Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale (IR) correspond à l'altération du fonctionnement des reins, qui ne filtrent plus correctement le sang et n'assurent plus leurs fonctions endocrines.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à une altération irréversible des reins. Les deux principales causes sont l'hypertension artérielle et le diabète.

On distingue différents stades de l'IRC, déterminés en estimant le débit de filtration glomérulaire (DFG). Plus le DFG est bas, plus l'IRC est grave. Le DFG est évalué par la clairance de la créatinine.

Stade	DFG ($ml/min/1,73m^2$)	Définition
1	≥ 90	*Maladie rénale chronique avec DFG normal ou augmenté
2	$60 \leq DFG < 90$	*Maladie rénale chronique avec DFG légèrement diminué
3	$30 \leq DFG < 60$	Insuffisance rénale chronique modérée
4	$15 \leq DFG < 30$	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Nécessite la recherche et l'existence **d'un ou plusieurs marqueur(s) d'atteinte rénale (organique) : protéinurie, hématurie, leucocyturie, anomalie morphologique ou histologique, marqueur(s) de dysfonction tubulaire, persistant depuis plus de 3 mois.*

En présence d'une IR, le DFG doit être réévalué régulièrement.

Face à une insuffisance rénale récente, 2 causes d'insuffisance rénale aiguë doivent être recherchées, dont le traitement corrigera rapidement le DFG : une déshydratation à l'origine d'une IR dite fonctionnelle, réversible après correction de la volémie ; un obstacle sur les voies excrétrices urinaires, réversible après levée de l'obstruction.

II. Pourquoi adapter la posologie des médicaments en cas d'insuffisance rénale ?

L'IR modifie la pharmacocinétique des médicaments.

Généralement elle diminue l'élimination rénale des médicaments. On observe donc une augmentation de la demi-vie d'élimination et de la concentration plasmatique du médicament. Il y a un risque d'accumulation du médicament et donc de surdosage. La posologie usuelle (qui permet normalement d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque) des médicaments n'est donc plus adaptée et doit être réévaluée.

Les médicaments principalement concernés sont ceux éliminés par voie rénale, sous forme active ou sous forme de métabolites, toxiques ou actifs.

D'autres étapes pharmacocinétiques des médicaments peuvent aussi être altérées en cas d'IR:

- la résorption gastrique: l'hypochlorhydrie qui accompagne fréquemment l'insuffisance rénale chronique sévère ralentit la résorption des acides faibles ;
- l'effet de premier passage hépatique: l'IR diminue l'ampleur de ce processus ;
- la fixation aux protéines plasmatiques: un syndrome néphrotique s'accompagne d'une hypoalbuminémie liée à une protéinurie; la diminution des protéines plasmatiques augmente la fraction libre du médicament avec un risque de toxicité ;
- la distribution: elle est modifiée par la rétention œdémateuse augmentant le compartiment extracellulaire.

Les médicaments acides faibles, les médicaments métabolisés par le foie ou les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques sont donc également concernés par la modification de pharmacocinétique en cas d'IR.

Il est crucial de connaître :

- les médicaments qui ne nécessitent pas d'adaptation posologique et qui peuvent donc être administrés à leur posologie usuelle. En effet, réduire la dose de ces médicaments expose à un risque d'inefficacité par sous-dosage.
- Les médicaments qui nécessitent une adaptation posologique afin d'éviter un surdosage, et les modalités de cette adaptation de façon à ré-équilibrer le rapport bénéfice/risque chez ces patients.

III. Comment adapter la posologie en cas d'Insuffisance Rénale ?

Il est indispensable d'optimiser le rapport bénéfice/risque en administrant la posologie adaptée au niveau de fonction rénale (DFG) du patient.

A. Evaluation de la fonction rénale

Tout d'abord, il est donc primordial d'évaluer la fonction rénale du patient en estimant le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), la détermination classique de la clairance de la créatinine étant très souvent difficile à réaliser (manque de fiabilité du recueil urinaire).

1. Formule de Cockcroft et Gault

$$\text{ClCr (ml/min)} = k \times [(140 - \text{Age}) \times \text{Poids}] / \text{SCr (}\mu\text{mol/l)}$$

$k = 1,23$ chez l'homme et $1,04$ chez la femme

Cette formule est une estimation de la clairance de la créatinine.

Elle n'est en principe pas validée chez les sujets âgés de plus de 75 ans (minore le DFG) ni chez l'enfant (majore le DFG)

Elle n'est pas valable chez les sujets dont l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m² (majore le DFG)

Elle n'est pas valable chez les sujets dont l'IMC est inférieur à 18,5 kg/m² (minore le DFG).

2. Formule abrégée MDRD (aMDRD)

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = k \times 186 \times (\text{Créatininémie})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times K_{\text{genre}}$$

$K_{\text{genre}} = 1$ chez l'homme et $0,742$ chez la femme
Créatininémie en mg/dl

Elle est validée chez l'adulte de 18 à 70 ans et probablement valable chez le sujet âgé de plus de 70 ans (mais non validée). La comparaison du MDRD à d'autres formules (comme celle de Cockcroft-Gault) a montré sa supériorité dans certaines circonstances : production basale de créatinine anormale, masse musculaire anormale (obésité, amputés, paraplégie, dénutrition), apports diététiques inhabituels (végétariens, supplémentation en créatine).

Il est nécessaire de convertir en ml/min la valeur du DFG exprimée en ml/min/1,73m². En effet, pour déterminer pharmacologiquement la posologie adaptée, il est nécessaire de connaître le « vrai » DFG du patient, pour sa « vraie » surface corporelle, et pas « le DFG du patient si sa surface corporelle était de 1,73m² ».

Cette conversion est primordiale en particulier chez les sujets les plus susceptibles d'avoir une surface corporelle très différente de 1,73m², c'est-à-dire « les obèses, les grands, les maigres, les petits». (cf. calculateur sur le site GPR <http://www.sitegpr.com/>)

3. CKD-Epi

Cette équation est surtout intéressante pour les populations à fonction rénale subnormale (et donc pour le dépistage de l'insuffisance rénale).

Le résultat, étant déjà indexé à la surface corporelle, ne doit pas être réadapté à la surface corporelle du patient.

La calculatrice de la Société Française de Néphrologie, accessible en ligne, permet d'estimer le DFG par l'équation CKD-Epi : <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>

Pendant aucune de ces équations n'est actuellement validée dans certaines populations, notamment chez les patients âgés de plus de 75 ans et chez les patients dont l'IMC est <16,5 ou >30 kg/m².

B. Adaptation de la posologie

La posologie doit être adaptée en fonction du DFG calculé. Si le DFG est supérieur à 60 ml/min, une adaptation posologique est très rarement nécessaire et porte alors seulement sur certains médicaments à marge thérapeutique très étroite (comme certains sels de platine utilisés en cancérologie).

Lorsque le DFG est <15 ml/min, l'avis d'un néphrologue est nécessaire avant instauration d'un traitement.

Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) fournissent bien souvent des adaptations posologiques basées sur le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault. Or cette formule n'est pas fiable pour le calcul de la clairance de la créatinine chez le sujet très âgé ou chez le patient obèse, et peut donc conduire à des erreurs d'adaptation posologique : surdosage chez le sujet obèse et sous-dosage chez le sujet âgé.

- **En cas d'insuffisance rénale (DFG évaluée par la formule CKD-EPI < 60 ml/mn/1,73 m²), chez les patients âgés de moins de 75 ans et lorsque l'IMC est compris entre 16,5 et 30 kg/m²**
 - Si les RCP du médicament précisent la formule d'évaluation du DFG (le plus souvent la formule de Cockcroft et Gault), "*il paraît réglementaire*" d'utiliser la formule proposée dans les RCP.
 - Si les RCP font appel à la clairance de la créatinine, et si on ne peut pas calculer cette clairance, c'est *a priori* la formule de Cockcroft et Gault qui donne la meilleure estimation de la clairance de la créatinine.

- Si les RCP du médicament ne précisent pas la formule d'évaluation du DFG, utiliser préférentiellement la formule MDRD, puisque celle-ci a été établie dans une population d'insuffisants rénaux.

- **En cas d'insuffisance rénale (DFG évaluée par la formule CKD-EPI < 60 ml/mn/1,73 m²), chez les patients âgés de plus de 75 ans et lorsque l'IMC est inférieur à 16,5 ou supérieur à 30 kg/m² :**
 - Si les RCP du médicament précisent que le DFG a été évalué par la formule de Cockcroft et Gault ou par la clairance de la créatinine, comparer les résultats de la formule de Cockcroft et Gault avec celle de MDRD et, en cas de trop grande divergence, utiliser un DFG intermédiaire.
 - Si les RCP du médicament ne précisent pas la formule d'évaluation du DFG, utiliser préférentiellement la formule MDRD ou faire une mesure de la clairance de la créatinine soit sur 24 h (mais imprécisions éventuelles liées à la qualité du recueil), soit sur une période de 2h ou de 2 fois 1h (si l'on est certain d'une bonne vidange vésicale à chaque miction).

Dans tous les cas, si on utilise une formule incluant la surface corporelle, il faut revenir à la formule brute en évaluant la surface corporelle du patient.

Dosages plasmatiques de médicaments

Toutes les évaluations du DFG sont approximatives. Pour certaines molécules, notamment celles à marge thérapeutique étroite, des dosages plasmatiques sont réalisables. Ces dosages permettent une adaptation optimale de la posologie et doivent être préconisés en cas d'IR, en particulier chez le sujet âgé ou à poids extrême.

Références :

- *Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte - Rapport d'évaluation HAS, Décembre 2011*
- *BON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ : Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique (Estimer le débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI, Doser la créatininémie par méthode enzymatique) HAS Juillet 2012*
- *Schaeffner, ES, et al, Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older, Annals of Internal Medicine, 157-471-481, 2012*
- *M. Froissart et al, Predictive performance of the Modification of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function, J Am Soc Nephrol 16, 2005.*
- *Stevens and Levey, Clinical Pharmacology and Therapeutics 2009-86 : 165-46*
- *Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé – AFSSAPS Juin 2005*

Site internet d'ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale)

<http://www.soc-nephrologie.org/ICAR/lettre.htm>

Remerciements aux membres des groupes de travail « circuit des médicaments » et « EHPAD » de l'OMEDIT de Haute-Normandie, ainsi qu'au Pr M. Godin (Service de néphrologie, CHU de Rouen) pour la relecture du document.