

HOPIPHARM 2011

25 et 26 Mai 2011 – Nantes

Médicaments & Rein

Evaluation de la Fonction Rénale

Dr Vincent LAUNAY-VACHER

Service ICAR - Service de Néphrologie

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - Paris



Européenne de Formation pour les Pharmaciens

Agrément FMC / DPC et Formation Professionnelle

www.efp-online.org

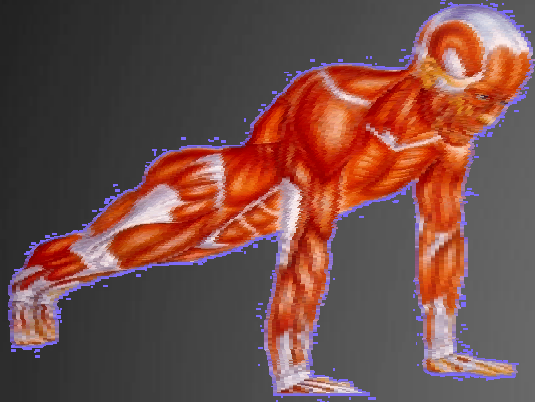
Comment évaluer la fonction rénale ?

□ Marqueur biologique : La créatininémie

- Exclusivement excrétée par le rein sous forme inchangée
- Uniquement (presque) filtrée par le glomérule
- Endogène
- Présente une concentration sanguine constante
(si le rein fonctionne normalement)

***Considérée comme un bon
index de la fonction rénale***

Créatininémie et Fonction rénale



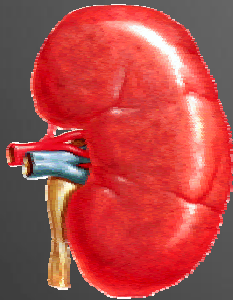
*Catabolisme
musculaire*

Doit être interprétée en fonction :

- du Poids
- du Sexe
- de l'Âge

Créatinine sanguine

*Excrétion
urinaire*



- Exclusivement excrétée par le rein
- Filtrée par le glomérule et pas sécrétée ni réabsorbée dans le tubule
- Endogène
- Présente à une concentration sanguine constante dans le sang si les reins fonctionnent normalement

Une créatininémie « normale » ne signe pas toujours une fonction rénale normale

Angelina J.

34 ans, 63 kg



**Fonction rénale
~ 100 ml/mn**

Eglantine J.

72 ans, 53 kg



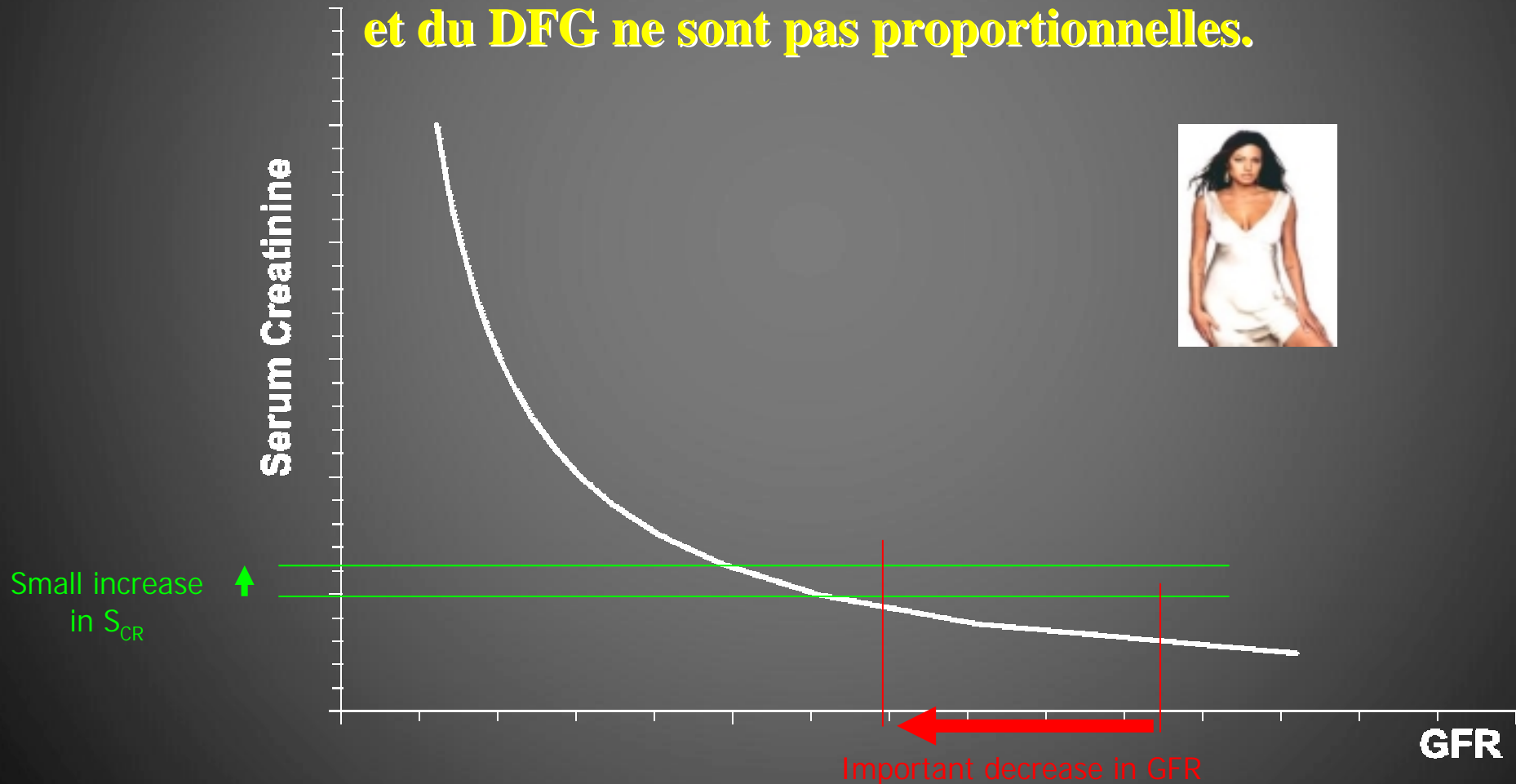
**Fonction rénale
~ 40-50 ml/min**

**Créatininémie
83 $\mu\text{mol/l}$**



Une légère augmentation de la créatininémie peut correspondre à une réduction importante du DFG

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



Comment évaluer la fonction rénale ?

Formule de Cockcroft & Gault

$$Cl_{CR} = k \times [(140 - \hat{Age}) \times Poids] / S_{Cr} (\mu mol/l)$$

Homme k=1,23 et Femme k=1,04

Formule abrégée MDRD (*aMDRD*)

$$DFG = k \times 186 \times [S_{Cr}]^{-1,154} \times [Age]^{-0,203} (mg/dl)$$

Homme k=1 et Femme k=0,742

Comment évaluer la fonction rénale ? chez le sujet âgé

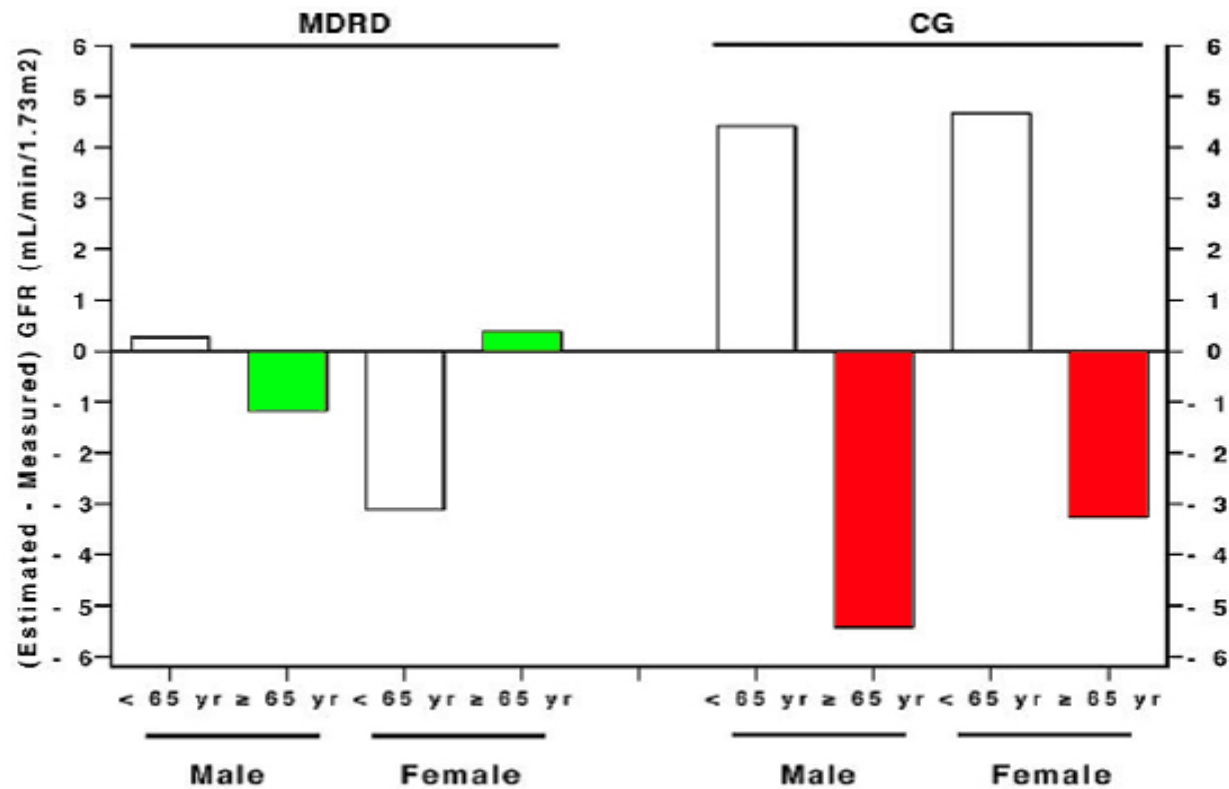


Figure 4. Representation of the mean difference between estimated and measured GFR in the study population. Mean differences are shown according to the formula used to estimate GFR and to age groups and gender.

Comment évaluer la fonction rénale ? chez le patient obèse

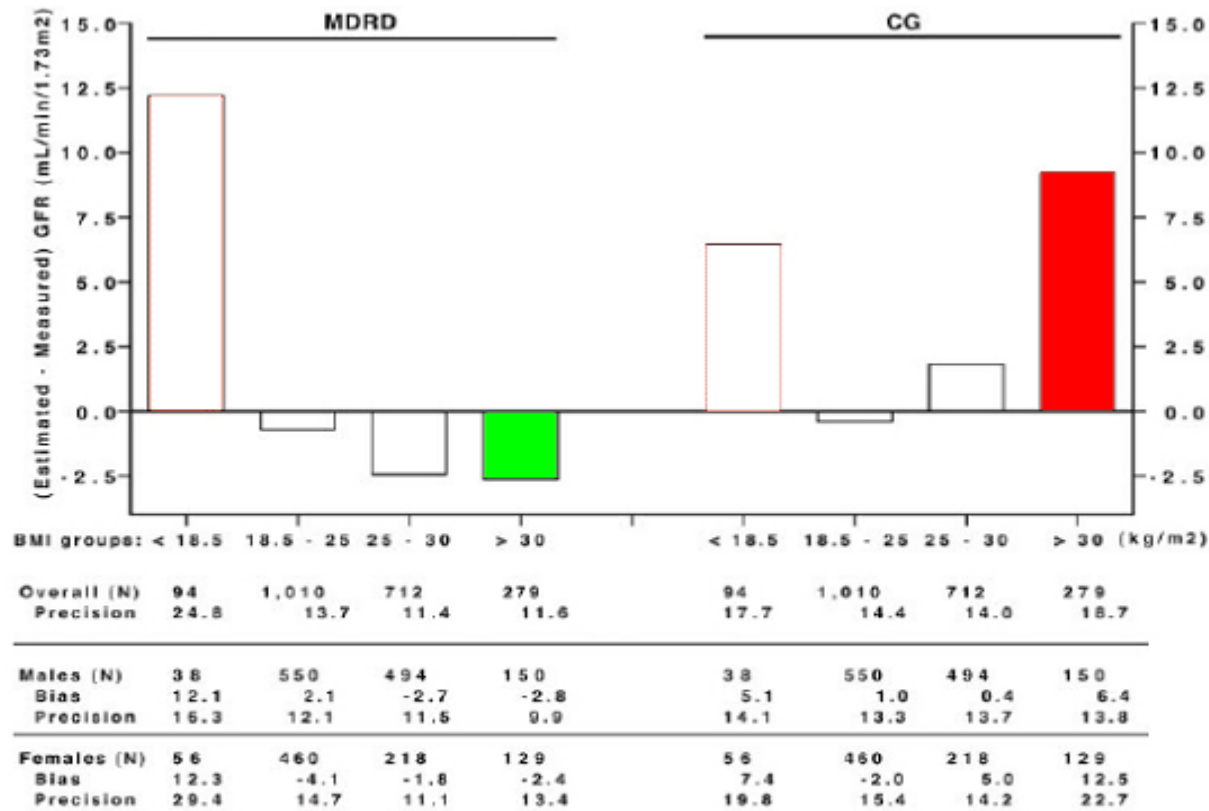


Figure 6. Representation of the mean difference between estimated and measured GFR in the study population. Mean differences are shown according to the formula used to estimate GFR and to body mass index (BMI). The bars in the upper part of the figure represent the bias value in the whole population. Precision is equal to the SD of the mean difference.

Comment évaluer la fonction rénale ? chez le patient cachectique

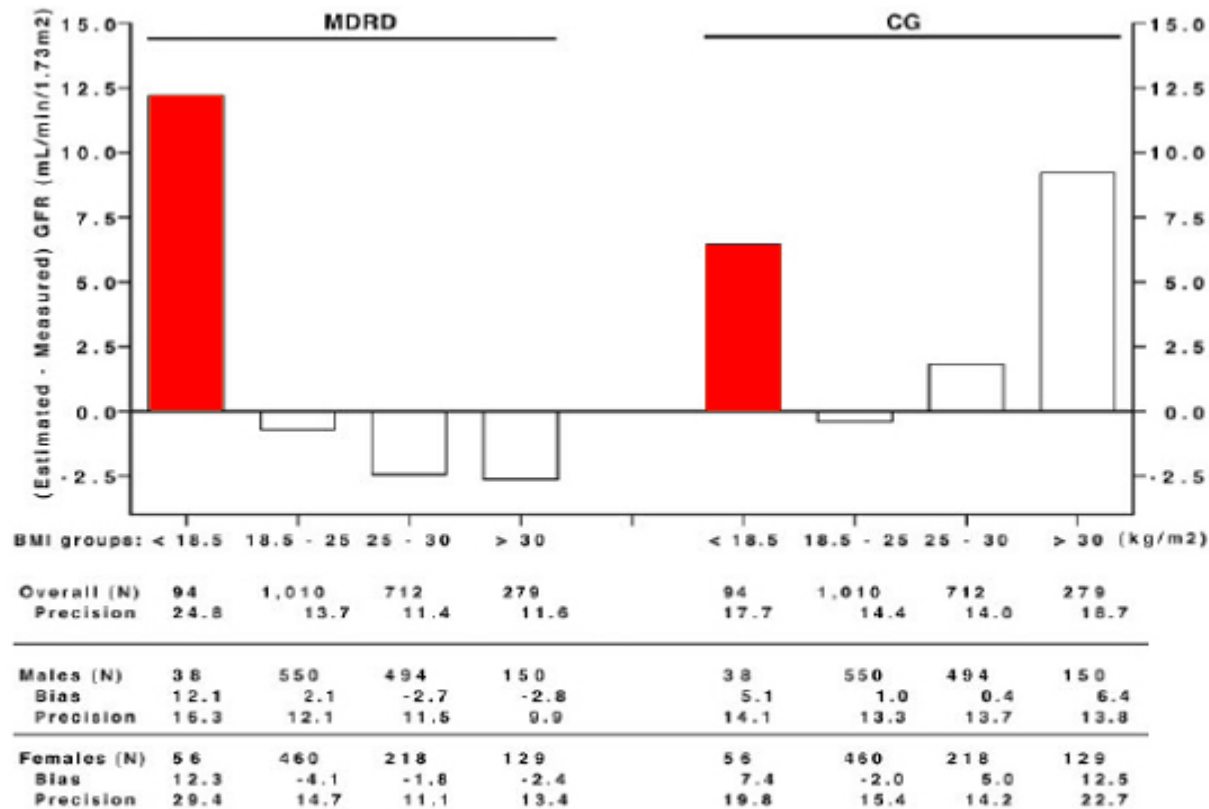


Figure 6. Representation of the mean difference between estimated and measured GFR in the study population. Mean differences are shown according to the formula used to estimate GFR and to body mass index (BMI). The bars in the upper part of the figure represent the bias value in the whole population. Precision is equal to the SD of the mean difference.

Comment évaluer la fonction rénale ?

En pratique clinique

Formule abrégée MDRD (*aMDRD*)

$$\text{DFG} = k \times 186 \times [S_{Cr}]^{-1,154} \times [\text{Age}]^{-0,203} \text{ (mg/dl)}$$

Homme k=1 et Femme k=0,742

Recommandations de Pratique Clinique :

-Etats-Unis : Préférer *aMDRD*



-International : Préférer *aMDRD*



-France : Abandonner CG et utiliser *aMDRD*





Définition Internationale de la maladie rénale



Stage	Description	GFR (mL/min/1.73m ²)
At Increased Risk	Risk factors for kidney disease (e.g., diabetes, high blood pressure, family history, older age, ethnic group)	More than 90
1	Kidney damage (protein in the urine) and Normal GFR	More than 90
2	Kidney damage and Mild decrease in GFR	60 to 89
3	Moderate decrease in GFR	30 to 59
4	Severe decrease in GFR	15 to 29
5	Kidney failure (dialysis or kidney transplant needed)	Less than 15

K/DOQI : National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.

KDIGO : Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005 Jun;67(6):2089-100.

L'insuffisance rénale

Est-ce une pathologie fréquente ?

In the General Population

NHANES Study

(National Health And Nutrition Examination Surveys)

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

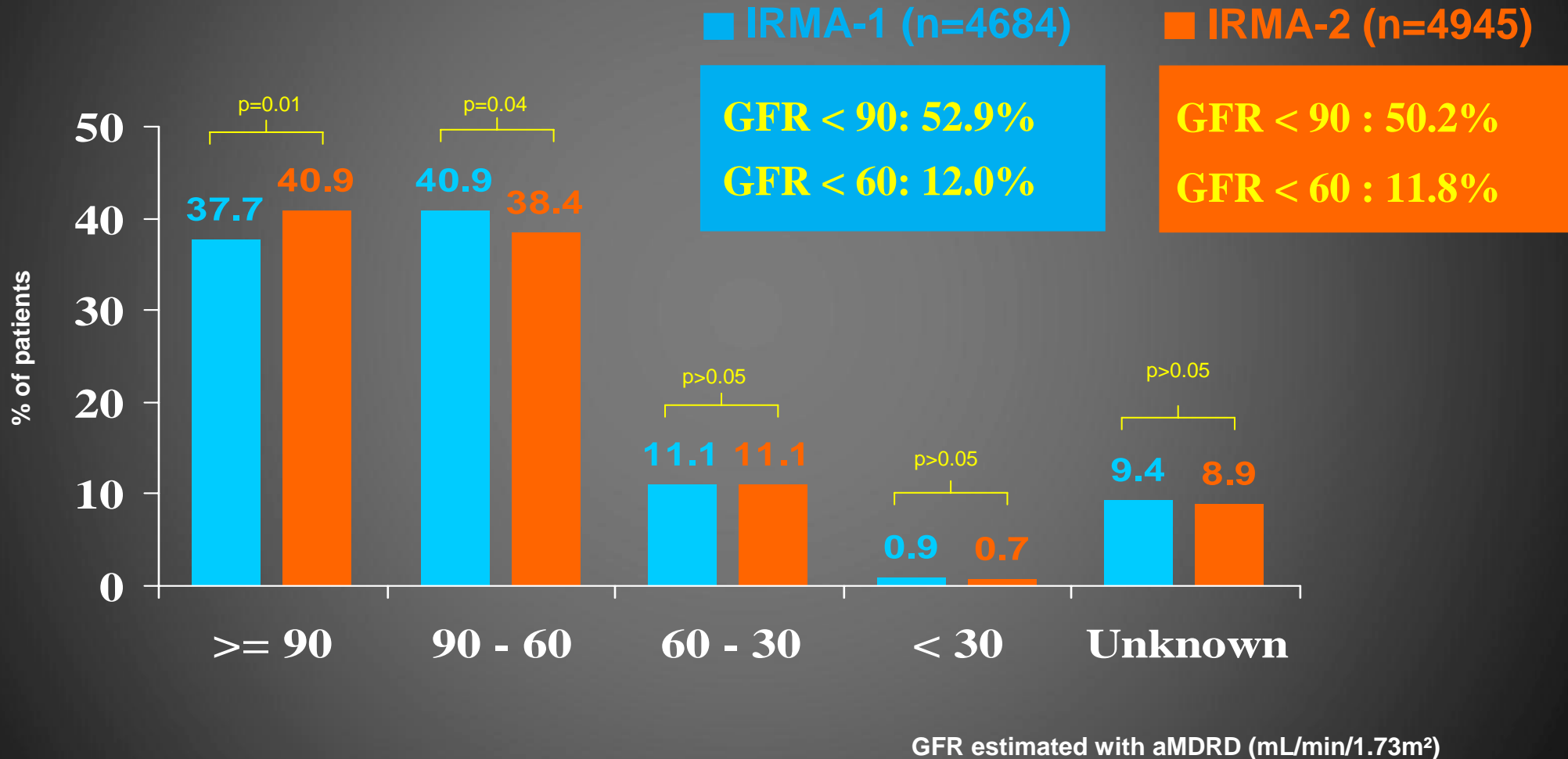
CKD Stage ^a	Prevalence, % (95% CI)		Prevalence Ratio for NHANES 1999-2004 to 1988-1994 (95% CI)	Estimated No. of US Adults in 2000, No. in Millions (95% CI)
	NHANES 1988-1994	NHANES 1999-2004		
1	1.71 (1.28-2.18)	1.78 (1.35-2.25)	1.05 (0.85-1.30)	3.6 (2.7-4.5)
2	2.70 (2.17-3.24)	3.24 (2.61-3.88)	1.21 (1.03-1.41)	6.5 (5.2-7.8)
3	5.42 (4.89-5.95)	7.69 (7.02-8.36)	1.42 (1.25-1.62)	15.5 (14.1-16.8)
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)

13% of the general US pop.

30% increase in ~ 15 years

26 millions of adults

In Oncology



Launay-Vacher V et al. Cancer 2007

Janus N et al. ASCO 2009, Abstract 9559

Launay-Vacher V. Semin Nephrol 2010

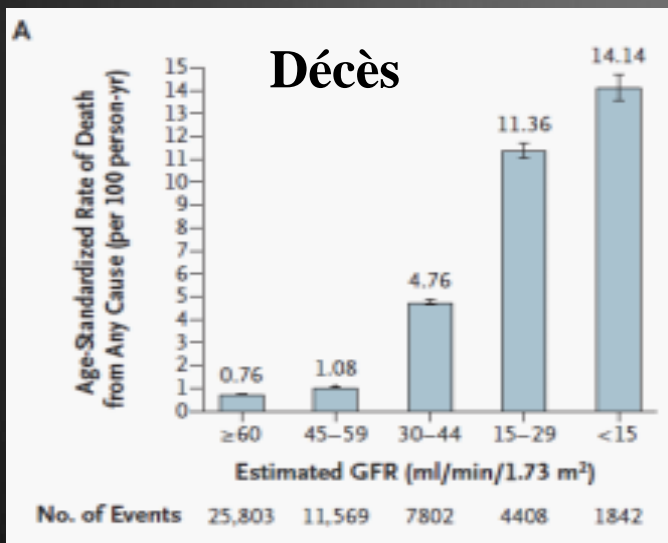
L'insuffisance rénale

C'est une pathologie fréquente !

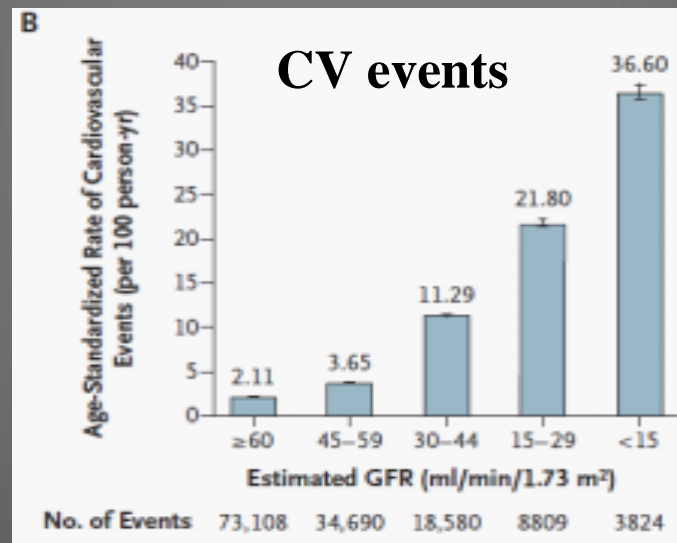
Quelles conséquences ?

IR et morbi-mortalité cardiovasculaire

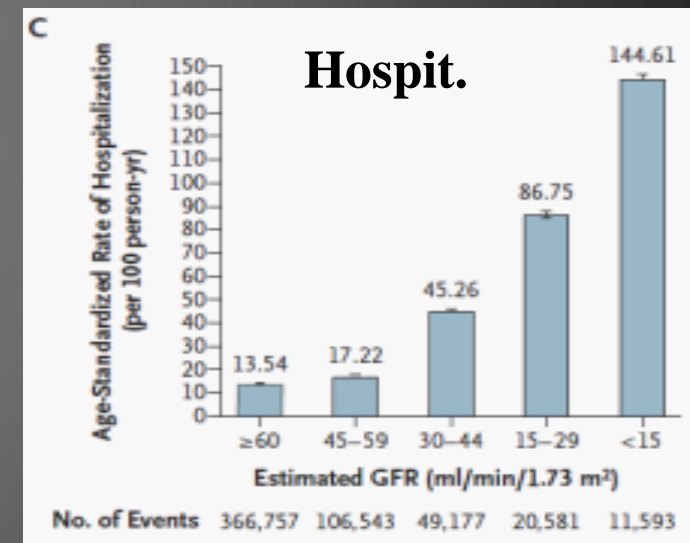
- L'IR est un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire



HR : 1,0 1,2 1,8 3,2 5,9



HR : 1,0 1,4 2,0 2,8 3,4

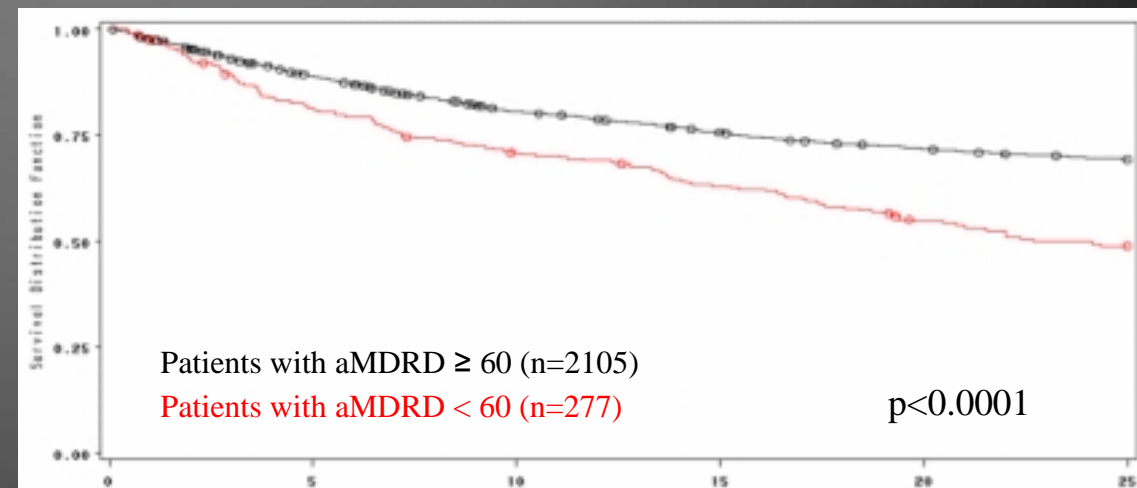
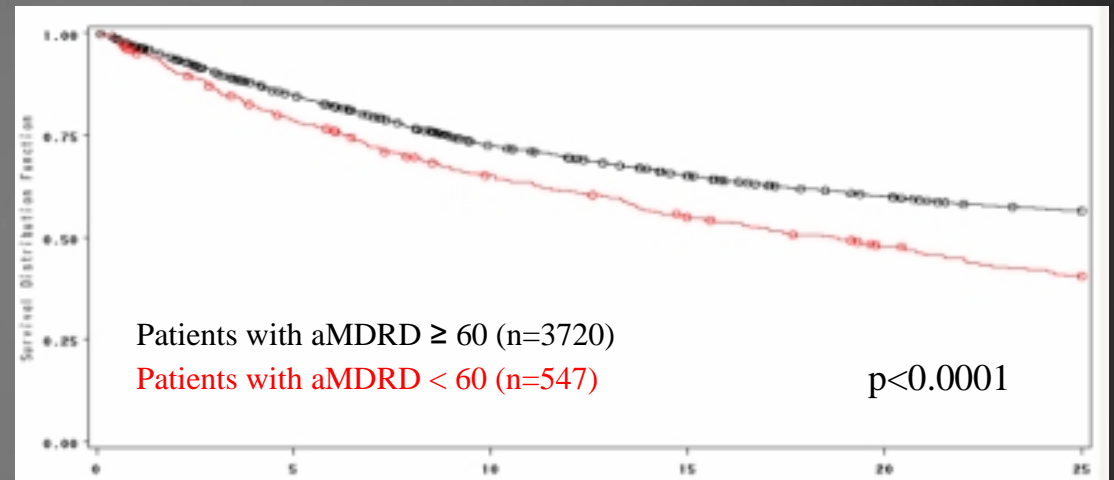


HR : 1,0 1,1 1,5 2,1 3,1

L'insuffisance rénale en oncologie

Impact délétère sur la survie globale des patients

- Tous types de tumeur,
Patients métastatiques ou non
(n=4267).
- Tous types de tumeur,
Patients non métastatiques
(n=2382).



L'insuffisance rénale en oncologie

Analyse multivariée ajustée sur l'âge

Population	Median survival (months)		Cox Model
	GFR<60	GFR>=60	HR [95% CI]
All patients n=4267	16.4*	25.0*	1.27 [†] [1.12-1.44]
Non-metastatic patients n=2382	21.0*	25.0*	1.42 [‡] [1.17-1.72]

* $p < 0.0001$

[†] $p = 0.0002$

[‡] $p = 0.0003$

L'insuffisance rénale

C'est une pathologie fréquente !

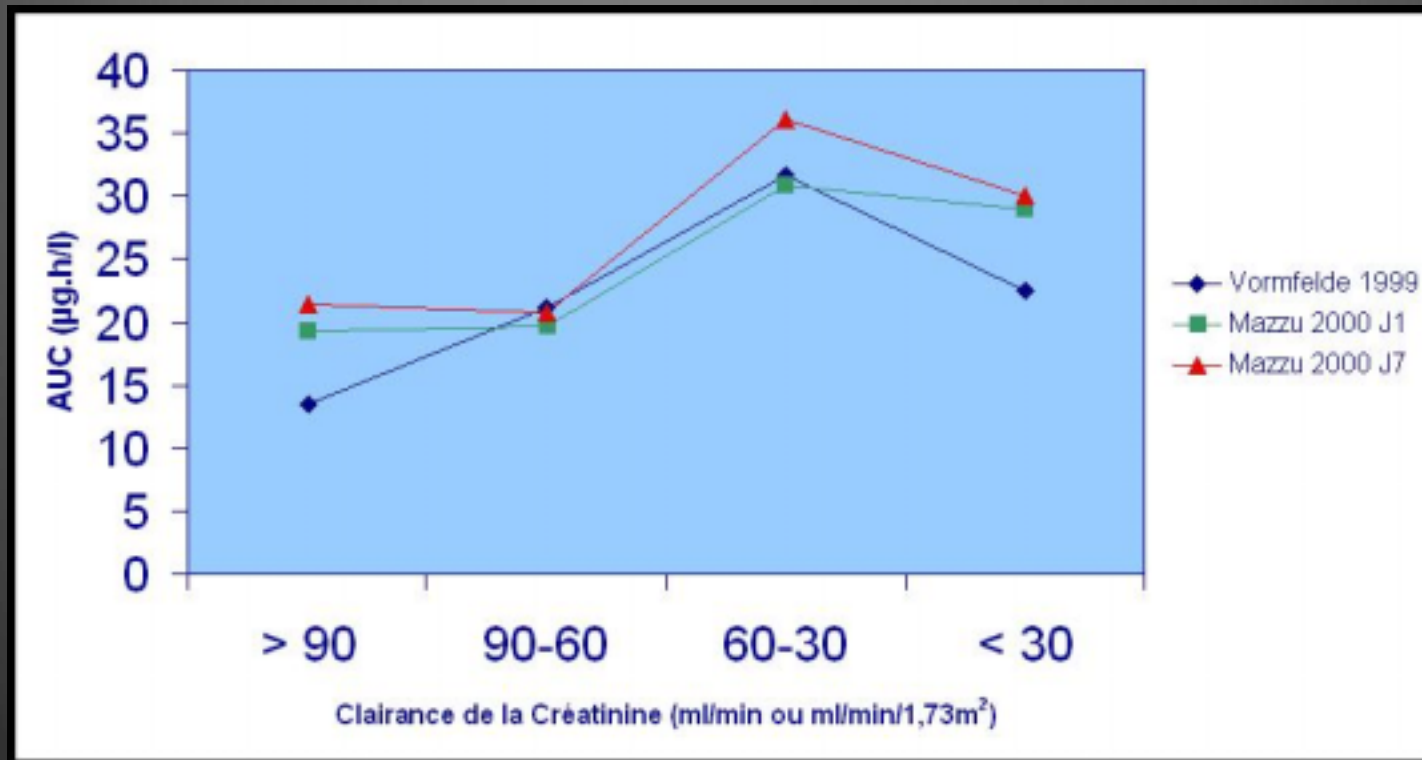
Facteur de risque de mortalité

Rôle des médicaments ?

L'insuffisance rénale entraîne des modifications de la pharmacocinétique des médicaments

La cérivastatine chez le patient IR

- Augmentation des concentrations plasmatiques de cérivastatine chez le patient insuffisant rénal alors que le médicament est à 100% métabolisé dans le foie.



Comment prescrire chez le patient insuffisant rénal ?

- Réduction du débit de filtration glomérulaire



- Diminution / Ralentissement de l'élimination des médicaments



- Nécessité d'ADAPTER la posologie au niveau de fonction rénale

Prescrire la bonne dose

Pourquoi adapter la posologie chez le patient IR ?

Pour éviter un surdosage médicamenteux

- Neurotoxicité pénicillines, quinolones, ...
- Hématotoxicité du MTX, ...
- Toxicité musculaire de la colchicine,...
- Toxicité rénale et auditive des aminosides,
- Toxicité générale des anti-rétroviraux,
- .../...

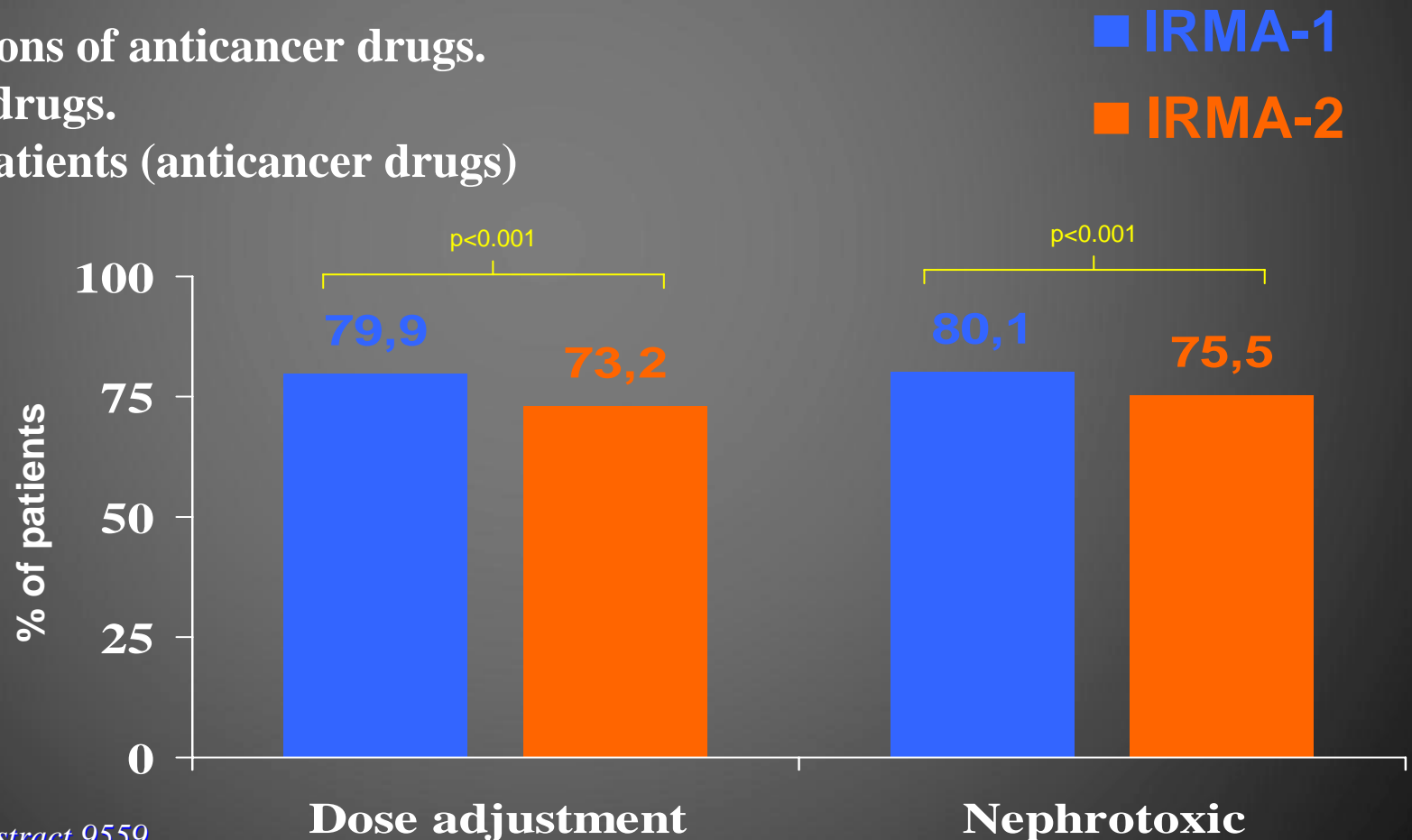
L'insuffisance rénale en oncologie

Médicaments anticancéreux

7162 prescriptions of anticancer drugs.

78 anticancer drugs.

3882 treated patients (anticancer drugs)



La majorité des médicaments est concernée

% de médicaments présentant une élimination rénale sous forme active significative/majoritaire

Antinéoplasiques	55 %
Antibactériens	87 %
Antifongiques et Antiparasitaires	48 %
Antiviraux	65 %
Neurologie	57 %

Pourquoi adapter la posologie chez le patient IR ?

Pour éviter un surdosage

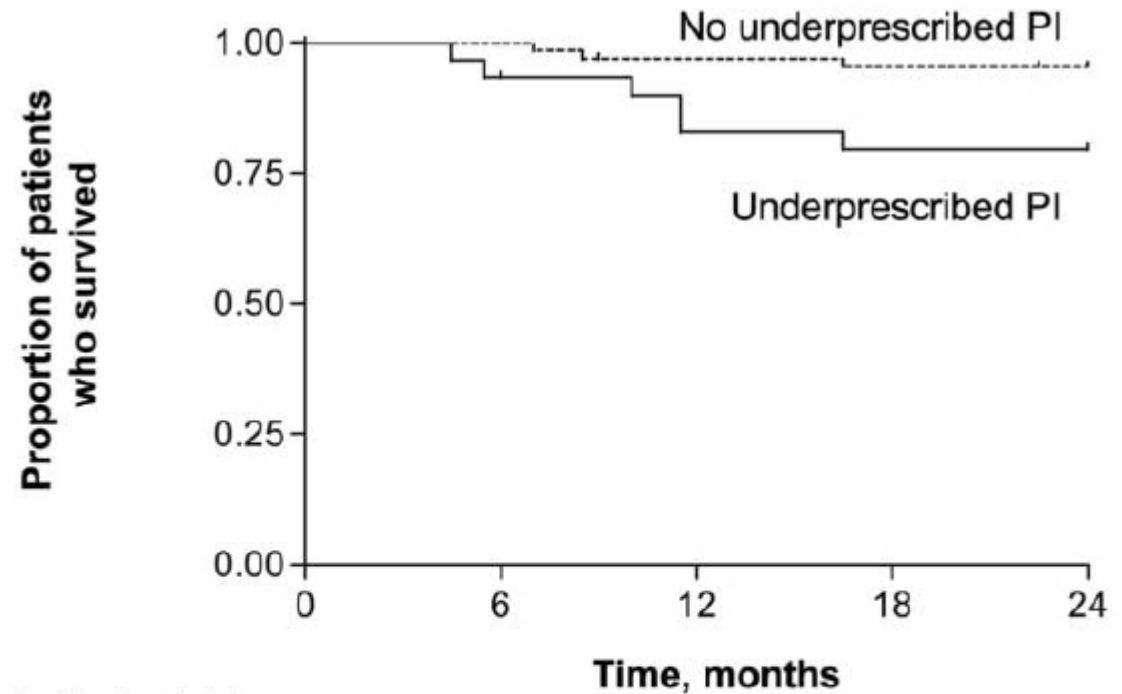
ET AUSSI

**pour s'assurer que la dose prescrite est ADAPTEE
au niveau de fonction rénale et pas trop réduite**

Antiretroviral Drug Dosing Errors in HIV-Infected Patients Undergoing Hemodialysis

Les inhibiteurs de protéase ne nécessitent pas d'adaptation posologique chez le patient IR

La prescription d'IP à une dose réduite chez le patient IRT entraîne une surmortalité.



No. of patients at risk		Time, months				
	0	6	12	18	24	
Underprescribed PI	30	28	24	23	23	
No underprescribed PI	66	66	63	62	60	

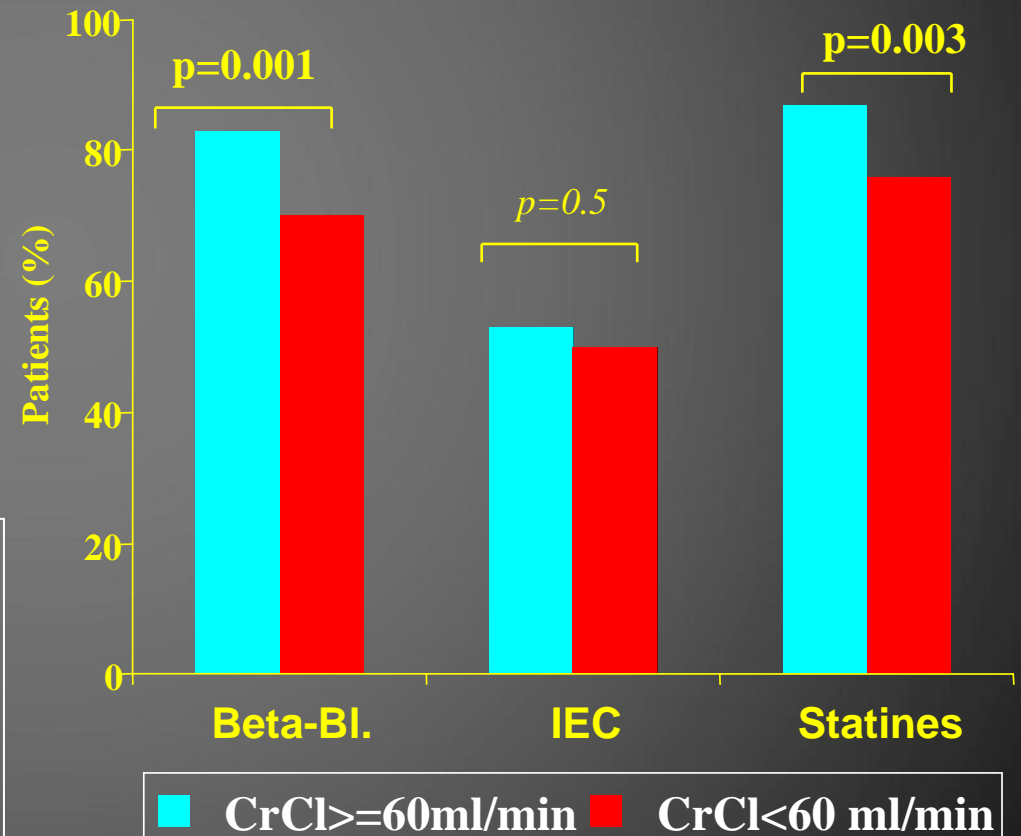
Figure 4. Kaplan-Meier survival curves for patients who received HAART with or without underprescription of a protease inhibitor (PI; $P < .02$).

Prescriptions médicales en Unité de Soins Intensifs de Cardiologie

Après une hospitalisation enUSIC, les patients IR sont moins traités que les patients « normorénaux »

Alors que chez le patient IR, tous les médicaments peuvent être utilisés si l'on adapte la posologie au niveau de fonction rénale.

A la sortie de l'USIC



Adaptation de la posologie chez le patient IR

Les Sources d'information

Service ICAR

5 Pharmaciens cliniciens et Médecins
2 Attachés de Recherche Clinique
1 Externe en Pharmacie
Créé en 1999
20 000 conseils en 10 ans



Service ICAR

Service de Conseil et d'Aide à la Prescription
GH Pitié-Salpêtrière
75013 Paris

GPR® (Guides de Prescription & Rein)

Collection de guides de prescription
30 volumes publiés depuis 2000



SiteGPR® (www.sitegpr.com)

Site internet proposant un accès aux données
de tous les GPR®

- Site ouvert en 2004
- Nouvelle version en décembre 2010
- Accès à tous les professionnels de santé
- Sur abonnement annuel

www.sitegpr.com

Bienvenue sur site GPR

GUIDE DE PRESCRIPTION & REIN

La nouvelle version du **SiteGPR** est désormais en ligne !!!

Merci pour votre fidélité et Bienvenue aux nouveaux utilisateurs.

[Lire la suite](#)

ACCÈS ABONNÉS

[S'inscrire](#)

IDENTIFIANT :

MOT DE PASSE :

[Go](#)

[J'ai perdu mon mot de passe](#)

ACTUALITÉS

09 mai 2011

Journal de Pharmacie Clinique : Dossier "Médicaments et Insuffisance Rénale"

A paraître en 2011 dans le Journal de Pharmacie Clinique, un dossier complet sur "Médicaments et Insuffisance Rénale" :

Cliquez pour le sommaire prévisionnel.

[Consultez >](#)

27 avril 2011

La médecine du futur... ?

Vous appelez le numéro unique national, où vous pouvez exposer votre problème à quelqu'un qui est dédié à ce type d'entretien et qui vous fournira un pré-diagnostic. Conscient de l'importance de votre problème, il vous propose un rendez-vous le jour même dans l'établissement de votre ville, avec confirmation par email pendant l'entretien. En arrivant à l'établissement,... voir la suite...

[Consultez >](#)

10 mars 2011

Certification HAS - HON Code pour le SiteGPR

Vous avez tous noté la présence ci-contre du logo HON Code (Health On the Net).

Depuis le 02 Mars 2011, le SiteGPR est certifié comme site internet santé de confiance par la charte HON - HAS.

En cliquant sur les liens, vous pourrez en savoir plus sur les impératifs et engagements de qualité et de transparence auxquels nous adhérons, dans le respect de la charte HON.



Ce site respecte les [principes de la charte HONcode](#)
Site certifié en partenariat avec la Haute Autorité de Santé (HAS).
[Vérifiez ici.](#)

LES OUTILS D'ÉVALUATION

> **Fonction rénale selon Cockcroft-Gault et aMDRD**



www.sitegpr.com

Bienvenue sur site **GPR**
GUIDE DE PRESCRIPTION & REIN

La nouvelle version du **SiteGPR** est désormais en ligne !!!

Merci pour votre fidélité et Bienvenue aux nouveaux utilisateurs

ACCÈS ABONNÉS

S'inscrire

IDENTIFIANT :

Infos :
contact@sitegpr.com

Parrainages / Partenariats :

- Société de Néphrologie
- Société Francophone de Dialyse
- Société Française d'Hématologie
- Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
- Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support
- Européenne de Formation pour les Pharmaciens

Certification HAS / HON

(Haute Autorité de Santé / Health On the Net)

ACTUALITÉS





EVALUER LA FONCTION RÉNALE

» » » » »

Age : *

72

Sexe : *

Homme Femme

Origine ethnique : *

Afro-américain Non afro-am.

Créatininémie : *

83

$\mu\text{mol/l}$ mg/l

Poids (kg) :

53

Taille (cm) :

155



EFFACEZ

CALCULEZ

* champs obligatoires

FORMULE DE COCKCROFT & GAULT

Clairance de la créatinine :

45,18 ml/min

FORMULE aMDRD

Débit de filtration glomérulaire :

82,37 ml/min/1,73m²

Stade de l'insuffisance rénale :

Stade 2 si marqueur d'atteinte rénale associé

FORMULE aMDRD CORRIGÉE SURFACE CORP.

Débit de filtration glomérulaire :

54,22 ml/min

Surface corporelle (m²) :

1,50 m²

www.sitegpr.com

Infos :

contact@sitegpr.com

FICHE DCI

ACIDE ZOLÉDRONIQUE

NOM COMMERCIAL (Laboratoire)	<ul style="list-style-type: none"> • ACLASTA® (Novartis) • ZOMETA® (Novartis)
PRÉSENTATION	Solution pour perfusion IV 4 mg/5 ml, Solution pour perfusion IV 5 mg/100 ml.
POSOLOGIE USUELLE	Prévention des complications osseuses : 4 mg toutes les 3 à 4 semaines. Hypercalcémie : 4 mg. Maladie de Paget : 5 mg en une seule administration.
Date modification	16/12/2010 12h28

DIALYSE

Hémodialyse : ND

| • DPCA: ND

RECOMMANDATIONS

Dans une étude, les paramètres pharmacocinétiques de l'acide zolédronique ont été déterminés chez 19 patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale comparés à ceux de patients ayant une fonction rénale normale. Malgré une augmentation modérée de l'exposition systémique (AUC) chez les patients insuffisants rénaux, les différences restaient non significatives et les auteurs concluaient qu'il n'était pas nécessaire d'adapter la posologie du zolédronate. Cependant, des données récentes, publiées et non publiées, ont conduit à une recommandation officielle d'adaptation de la posologie du zolédronate chez le patient insuffisant rénal afin d'éviter une augmentation trop importante de l'exposition au médicament chez ces patients (Résumé des Caractéristiques du Produit, européen (EMA) et américain (FDA)). En l'absence de données, il est déconseillé d'utiliser le zolédronate chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ainsi que chez les patients dialysés.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie		
	Prévention des complications	Hypercalcémie	Maladie de Paget
90-60	4 mg toutes les 3 à 4 semaines	4 mg	5 mg
60-50	3,5 mg toutes les 3 à 4 semaines	3,5 mg	ND
50-40	3,3 mg toutes les 3 à 4 semaines	3,3 mg	ND
40-30	3 mg toutes les 3 à 4 semaines	3,0 mg	ND
30-15	Déconseillé		
<15 et HD	Déconseillé		
DPCA	Déconseillé		
HDVVC	Déconseillé		

RETOUR

LES OUTILS D'ÉVALUATION

> Fonction rénale selon
Cookoroff-Gault et eMDRD



www.sitegpr.com

Infos :
contact@sitegpr.com

Evaluation de la fonction rénale et Adaptations Posologiques

- La formule aMDRD est la formule à utiliser pour évaluer la fonction rénale (*Etudes, Recommandations*)
- L'évaluation de la fonction rénale doit être systématique chez l'adulte car :
 - *L'insuffisance rénale est fréquente*
 - *Elle est un facteur de risque de mortalité*
 - *La majorité des médicaments nécessitent une adaptation posologique... mais pas tous !*

Evaluation de la fonction rénale et Adaptations Posologiques

- Points clés :
 - **Calculer l'IMC** du patient (*si $< 18,5$: pas d'estimation possible par le calcul*)
 - **Utiliser la formule aMDRD** => *Dépistage de l'IRC*
 - **Convertir le résultat aMDRD** de *ml/min/1,73m² en ml/min en utilisant la surface corporelle du patient => Adaptation (éventuelle) des posologies*

Merci !



Européenne de Formation pour les Pharmaciens

Agrément FMC / DPC et Formation Professionnelle

www.efp-online.org

How to evaluate renal function in the elderly

- the MDRD equation may be the estimation of choice in elderly patients

Verhave JC et al. Am J Kidney Dis 2005

- MDRD (and CKD-EPI) are more accurate: *In all extreme subgroups, MDRD and CKD-EPI provided highest accuracies (Age, Body size,...)*

Michels WM et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010

How to evaluate renal function in the elderly

- Another Study concluded that aMDRD overestimates renal function in the elderly BUT:

Method: we compared MDRD with an optimised version of the Cockcroft–Gault (CGopt) method in a hospital population, using gentamicin clearance as a baseline.

Roberts GW et al. Age Ageing 2009

- One of the most recent publication concluded that... the results differed between formulae...

There was no Gold-Standard measurement of renal function and thus, it is impossible to state which formula should be used.

Van Pottelberg G et al. Age Ageing

2011

Comment mesurer la fonction rénale ?

□ **Mesure du DFG « vrai » par la clairance d'un marqueur de la fonction rénale :**

- « Clairance isotopique »
- $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (inuline, iohexol, iothalamate...)
- Méthode de référence (Gold-Standard)
- Mais :
 - méthode complexe
 - réservée à certains centres spécialisés
 - pas en pratique clinique de routine

Comment mesurer la fonction rénale ?

□ Mesure de la clairance de la créatinine endogène :

- Créatinine = marqueur endogène de la fonction rénale
- Principe : Clairance rénale de la Cr = Débit de filtration glomérulaire
- Méthode :
 - Prélèvement sanguin pour déterminer la créatininémie
 - Recueil des urines des 24 heures pour mesurer l'excrétion de créatinine
 - Calcul de la clairance rénale de la créatinine :

$$Cl_{Cr} = (U \times V) / P$$

U = Concentration urinaire de Cr (sur tout le recueil)

V = Volume des urines des 24 heures

P = Concentration sanguine de Cr (créatininémie)

Comment mesurer la fonction rénale ?

□ Mesure de la clairance de la créatinine endogène :

- 2 limites majeures :
 - Limite physiologique : sécrétion tubulaire de créatinine, en particulier chez le patient IR => la ClCr surestime donc le DFG
 - Limite pratique : qualité du recueil urinaire des 24 heures

**Il est donc difficile de mesurer
la fonction rénale en pratique clinique
mais on peut l'estimer**

Mauvaise adaptation des posologies des anticancéreux

Si l'IR n'a pas été dépistée
ou
Si l'IR a été dépistée
mais pas d'adaptation posologique

SURDOSAGE

Toxicité du surdosage

Mauvaise adaptation des posologies des anticancéreux

Si l'IR n'a pas été dépistée
ou
Si l'IR a été dépistée
mais pas d'adaptation posologique

SURDOSAGE

Toxicité

Si l'IR a été dépistée
mais adaptation posologique
- Trop importante
- Empirique

SOUS -DOSAGE

Inefficacité

Il faut prescrire la juste dose,
adaptée au niveau de fonction rénale du patient

La cérivastatine chez le patient IR

- Le métabolisme hépatique de la cérivastatine est altéré chez le patient insuffisant rénal,
- Il existe un risque d'accumulation et de surdosage,
- Attention aux 2 métabolites **ACTIFS** éliminés à **30 %** dans les urines !