

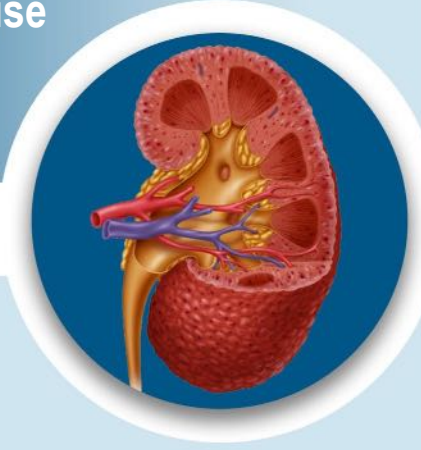
**DIPLÔME D'UNIVERSITE
DES TECHNIQUES D'EPURATION
2019-2020**

UNIVERSITE DE STRASBOURG


**Faculté
de médecine**

Adaptation médicamenteuse chez les patients dialysés

*Pr T. Hannedouche, CHU Strasbourg
& Dr Vincent Launay-Vacher, ICAR,
Service de Néphrologie,
GH Pitié-Salpêtrière, Paris*



1

Médicaments et dialyse



- Patient HD : 15 spécialités en moyenne
 - Tx désordres phosphocalciques (90%)
 - Tx anémie (90%)
 - Anti-hypertenseurs (70%)
 - Anti-diabétiques (35%)
 - Statines (30%)
 - Anticoagulant ou AA (35%)
- Interactions dans 80%
- Pb observance fréquent

2

Médicaments et dialyse



- 1) Population de dialysés âgés
- 2) Comorbidités (HTA, ICC, Diabète, Hépatopathies ...)
- 3) Peu d'études cliniques.
- 4) Prescriptions non-conformes aux AMM (Vidal) : 80%
- 5) Adaptation de la prescription nécessaire pour obtenir :
 - Efficacité clinique optimale
 - Toxicité minimale

3

Peu de données sur les médicaments en cas d'IR



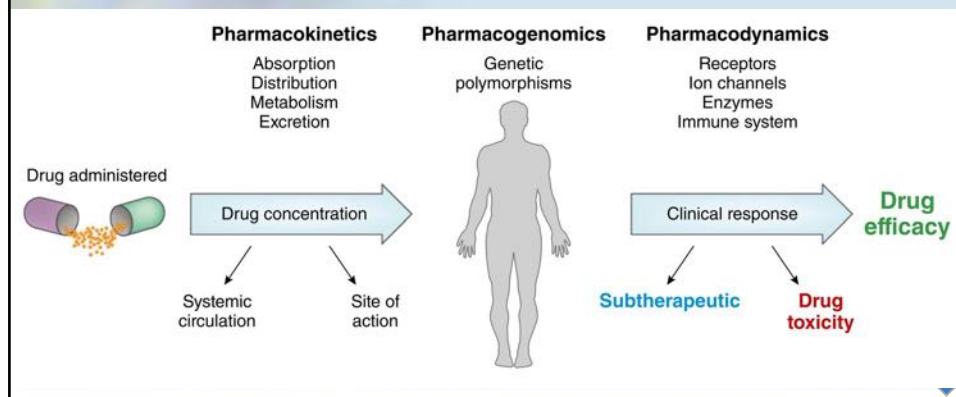
- 1) FDA période 2002-2010
 - 57% seulement des médicaments commercialisés comportent une étude pharmacocinétique en cas d'IR
 - 44% ont examiné les données chez les patients hémodialysés
- 2) L'absence de données d'adaptation ou de sécurité conduit souvent les industriels à contraindre les médicaments en cas d'IR ce qui prive les patients d'options thérapeutiques

4

Interactions patient-médicament

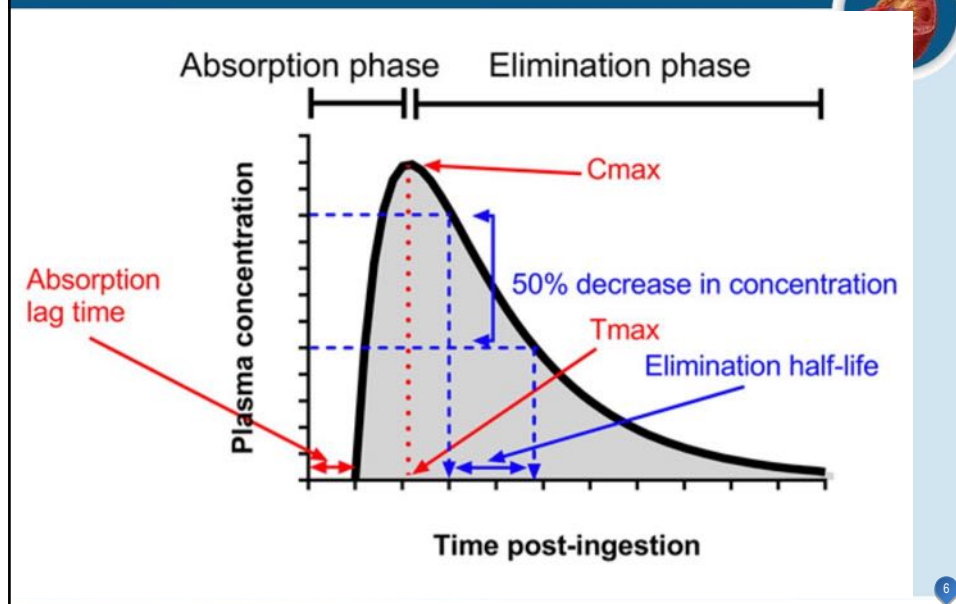


La pharmacocinétique est « l'étude du devenir d'un médicament après administration dans un organisme ».



5

Profil des concentrations plasmatiques après dose unique



6

Paramètres pharmacocinétiques



Paramètre	Définition	Application
Biodisponibilité (F)	% dose atteignant la circulation (100% si IV)	Détermine la dose délivrée de médicament
Volume distribution (Vd)	Volume virtuel de dilution	Détermine la dose de charge
Clairance (C)	Débit d'épuration (plasma ou sang)	Détermine la dose d'entretien
Demi-vie (T1/2)	Temps pour arriver à ½ de la concentration max (Cmax)	Détermine la fréquence d'administration et le temps pour atteindre équilibre

7

7

Mathématiques de l'élimination des médicaments



- Clairance totale = Dose totale / AUC
- Clairance rénale = UV / P
- Transfert de masse (Tm) =
Conc dialysat x Volume dialysat
- Volume de distribution (V_D) =
Q(iv) / Conc initiale (C₀)
- Demi-vie (T1/2) = 0,693 x V_D / Cl tot

8

8

Le patient hémodialysé

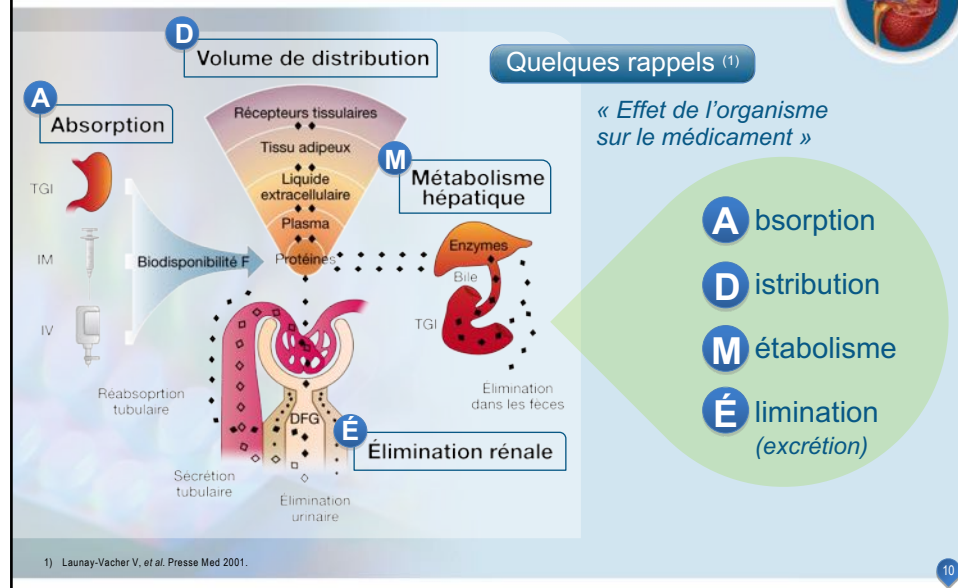


- C'est un patient insuffisant rénal :
 - ✓ Adapter la posologie du médicament pour ces patients dont le DFG est compris entre 0 et 10-15 ml/min.
 - ✓ Estimer l'élimination du médicament pendant la séance de dialyse => Administration avant ou après la séance les jours de dialyse.

9

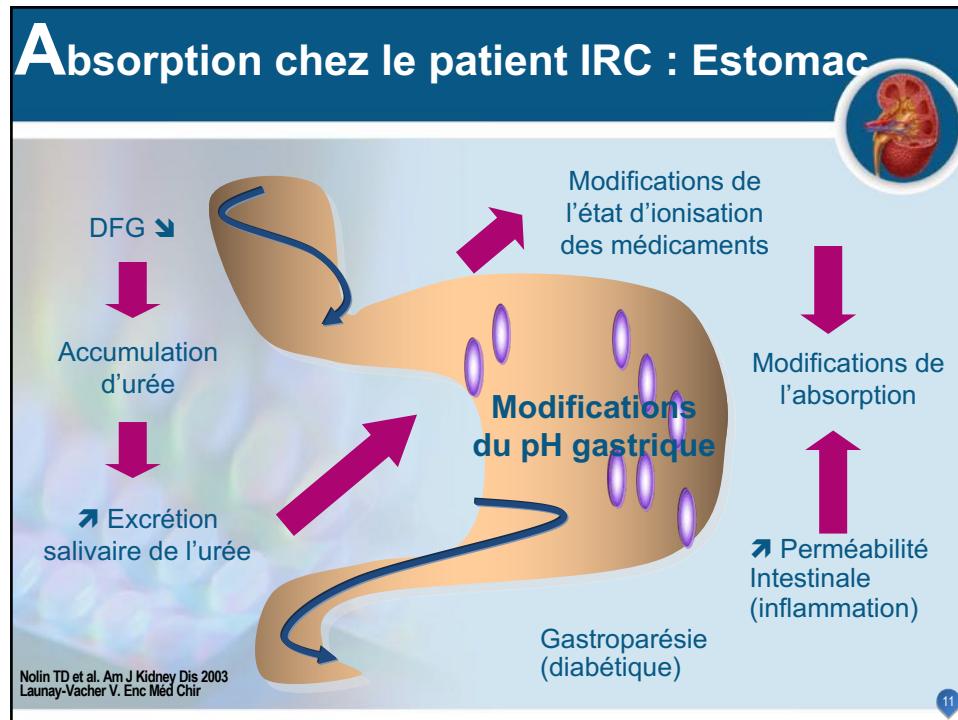
9

Modifications pharmacocinétiques chez le patient IRC



10

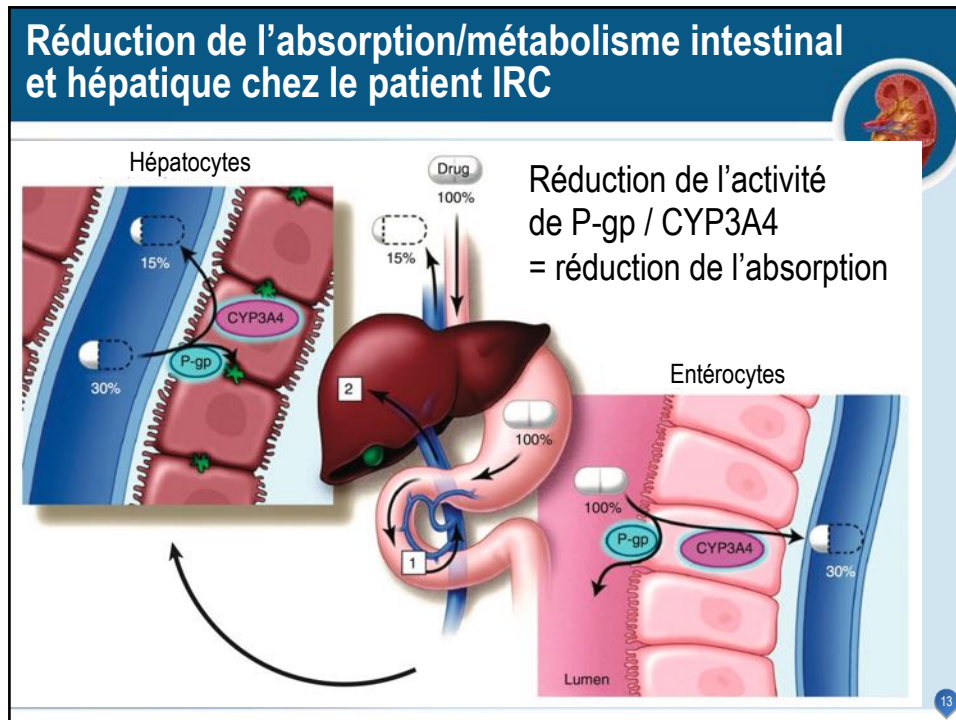
10



11

Effect of Food and Phosphate Binders on Oral Drug Absorption	
Drug	Effect of Food
Captopril	Decreases serum drug levels
Bisphosphonates (oral)	Significantly reduces drug absorption
Cinacalcet	Significantly increases drug absorption
Iron (oral)	Decreases absorption
Ketoconazole or itraconazole	Increases absorption with reduced pH
Sirolimus	High-fat meals increase absorption
Tacrolimus	Reduces drug absorption
Drug	Effect of Metallic Phosphate Binders
Bisphosphonates (oral)	Calcium-containing binders significantly reduce absorption
Fluoroquinolones	Reduction in absorption
Tetracycline	Reduction in absorption
Thyroid hormones	Reduction in absorption

12



13

Médicaments fortement métabolisés par le cytochrome P450

C ₁ _{NR} Pathway	Selected Substrates
Oxidative Enzymes	
CYP1A2	Polycyclic aromatic hydrocarbons, caffeine, imipramine, theophylline
CYP2A6	Coumarin
CYP2B6	Nicotine, bupropion
CYP2C8	Retinoids, paclitaxel, repaglinide
CYP2C9	Celecoxib, diclofenac, flurbiprofen, indomethacin, ibuprofen, losartan, phenytoin, tolbutamide, S-warfarin
CYP2C19	Diazepam, S-mephenytoin, omeprazole
CYP2D6	Codeine, debrisoquine, desipramine, dextromethorphan, fluoxetine, paroxetine, duloxetine, nortriptyline, haloperidol, metoprolol, propranolol
CYP2E1	Ethanol, acetaminophen, chlorzoxazone, nitrosamines
CYP3A4/5	Alprazolam, midazolam, cyclosporine, tacrolimus, nifedipine, felodipine, diltiazem, verapamil, fluconazole, ketoconazole, itraconazole, erythromycin, lovastatin, simvastatin, cisapride, terfenadine
Conjugative Enzymes	
UGT	Acetaminophen, morphine, lorazepam, oxazepam, naproxen, ketoprofen, irinotecan, bilirubin
NAT	Dapsone, hydralazine, isoniazid, procainamide

**À retenir : AINS, benzodiazépines, antalgiques, IRS
dihydropyridines, statines, macrolides, imidazolés**

14

Métabolisme chez le patient IRC



- Le métabolisme intestinal **est diminué**
- La captation hépatique est altérée
- Le métabolisme hépatique **peut être ralenti** : certaines réductions, acétylations, oxydations
- Le métabolisme rénal **est diminué**

Le métabolisme des médicaments est souvent modifié par l'insuffisance rénale

Launay-Vacher V, et al. *Presse Med* 2001.
Dowling TC, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2003.
Leblond FA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2001 & 2002.

15

15

Toujours faire attention aux molécules filles !



Principe actif
+
Métabolite(s)

16

16

Exemple : digitaline



- Traitement tonicardiaque et bradycardisant
- +90% fixation aux protéines
- Métabolisme essentiellement hépatique
- 25% excrétion urinaire
- T_{1/2} 7,5 jours / inchangée en IRT

17

Exemple : digitaline



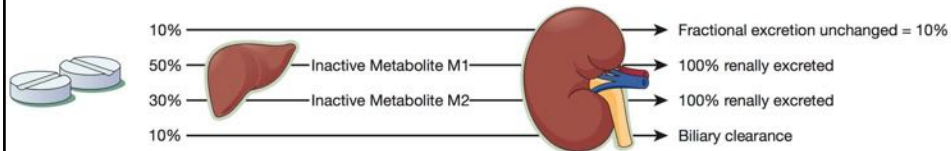
- Métabolisme essentiellement hépatique ...
10% en digoxine !
 - 25% de fixation aux protéines
 - Réduction de 50% du Vd en IRT
 - 50-75% élimination rénale inchangée !
 - T_{1/2} 30-40h / augmente à 100h en IRT
 - Risque élevé de surdosage si pas de monitoring

18

Fraction de médicaments ou ses métabolites excrétés dans l'urine



Un exemple :



- 90% du médicament et de ses métabolites sont éliminés par l'urine
- Les métabolites sont inactifs et non toxiques
- Une modification de dose n'est probablement pas nécessaire dans l'IRC avancée

19

19

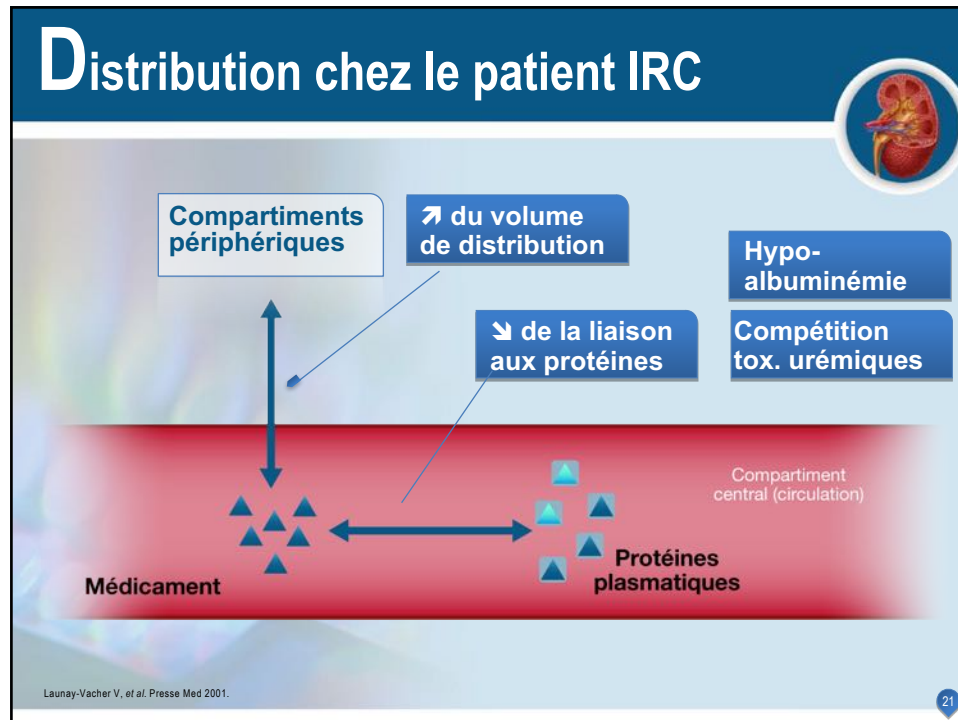
Drugs with Active or Toxic Metabolites That Accumulate in Subjects with Reduced GFR



Drug	Active Metabolite	Consequence
Allopurinol	Oxypurinol	
Cefotaxime	Desacetylcefotaxime	
Glyburide	4- <i>trans</i> -Hydroxyglibenclamide 3- <i>cis</i> -Hydroxyglibenclamide	Hypoglycemia
Morphine	Morphine-6-glucuronide	CNS side effects
Tramadol	O-Desmethyltramadol	CNS side effects
Venlafaxine	O-Desmethylvenlafaxine	CNS and cardiovascular side effects
Drug	Toxic Metabolite	Consequence
Dapsone	Monoacetylated metabolite	
Meperidine (pethidine)	Normeperidine (norpethidine)	CNS (seizures)
Nitroprusside	Thiocyanate	Cyanide toxicity
Procainamide	N-Acetylprocainamide (NAPA)	Arrhythmia
Propoxyphene	Norpropoxyphene	Cardiac toxicity

20

20



21

Protein Binding of Drugs in Renal Disease

Major Effects	Minor Effects
Albumin: Binding Sites for Acidic Compounds	
Barbiturates (↓)	Ascorbic acid
Benzodiazepine	Valproate (↓)
Carbamazepine	Fatty acids
Fibrates	Nafcillin
Furosemide (↓)	Phenylbutazone (↓)
Mycophenolate mofetil	Probenecid
Penicillins	Thiopental (↓)
Phenytoin (↓)	Warfarin (↓)
Sulfonamides (↓)	Thyroxine (↓)
Globulins: Binding Site for Basic Compounds	
Digoxin (↓)	Adenosine
Methadone	Amitriptyline
Propranolol	Chloramphenicol

22

Volume de distribution en MRC stade 5

Drug	Normal (L/kg)	Stage 5 CKD (L/kg)	Change from Normal (%)
Increased			
Amikacin	0.20	0.29	45
Cefazolin	0.13	0.17	31
Cefoxitin	0.16	0.26	63
Ceftriaxone	0.28	0.48	71
Cefuroxime	0.20	0.26	30
Doripenem	0.25	0.47	88
Dicloxacillin	0.08	0.18	125
Erythromycin	0.57	1.09	91
Furosemide	0.11	0.18	64
Gentamicin	0.20	0.32	60
Isoniazid	0.6	0.8	33
Minoxidil	2.6	4.9	88
Phenytoin	0.64	1.4	119
Trimethoprim	1.36	1.83	35
Vancomycin	0.64	0.85	33
Decreased			
Chloramphenicol	0.87	0.60	-31
Digoxin	7.3	4.0	-45
Ethambutol	3.7	1.6	-57



23

23

Élimination chez le patient IRC

↳ filtration glomérulaire

Médicament

↳ sécrétion tubulaire

Réabsorption tubulaire variable

Glomérule

Tubule

Launay-Vacher V, et al. Presse Med 2001.

24

24

3 mécanismes d'élimination rénale



Kidney clearance of example drugs in patients with normal kidney function

Drug	Proportion filtered at the glomerulus	Proportion secreted in the proximal tubule	Proportion reabsorbed in the distal tubule	Total kidney clearance (mL/min)
Benzylpenicillin (48)	30–50%	50–70% (OATP)	Uncertain	500
Metformin (49)	30–50%	50–70% (OCT)	Uncertain	500
Fluconazole (50)	100%	Nil	80–90%	15

OATP, organic anion transporting polypeptide; OCT, organic cation transporter



25

25

Excrétion Rénale et Médicaments



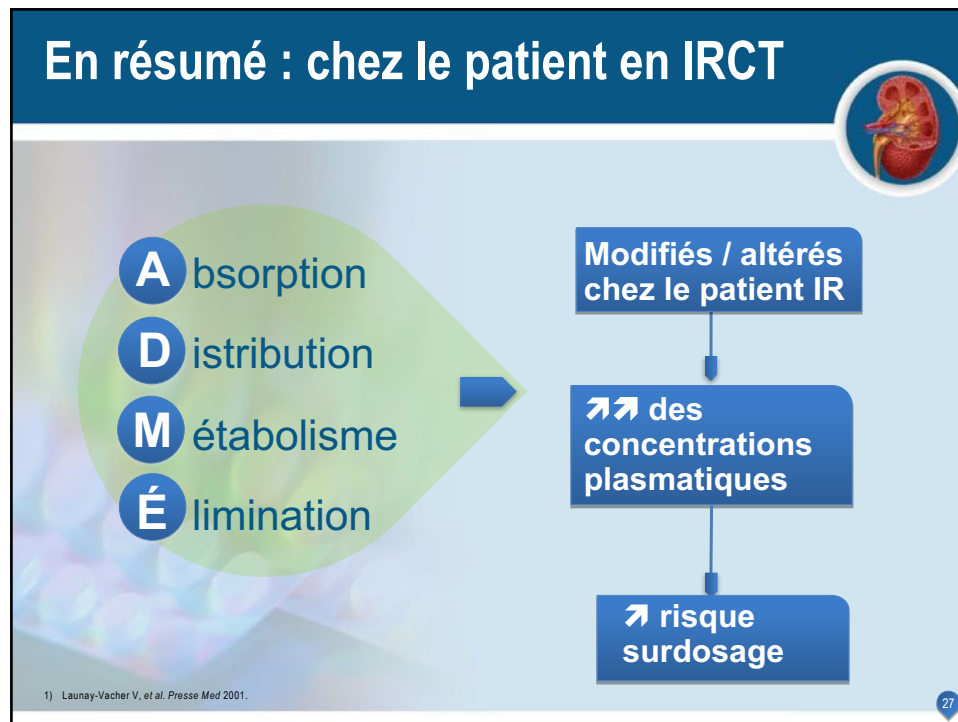
% des médicaments pour lesquels
l'excrétion urinaire est majoritaire

Anticancéreux	55 %
Antibactériens	87 %
Antifongiques et antiparasitaires	48 %
Antiviraux	65 %
Neurologie	57 %

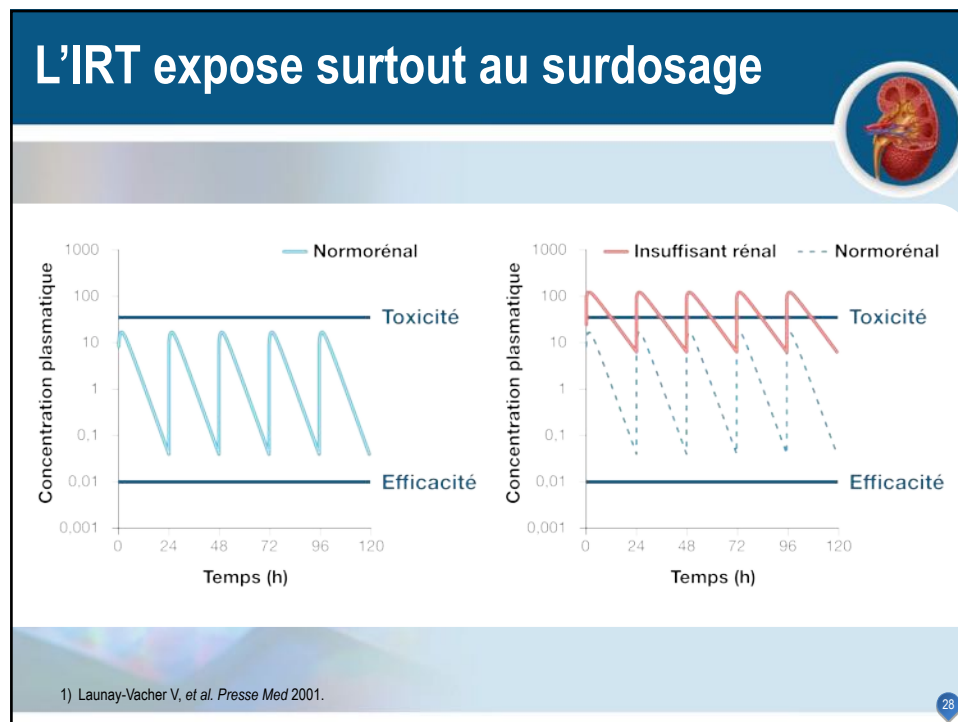
Toutes les classes thérapeutiques sont concernées

26

26



27



28

Chez l'IRT, il faut adapter la posologie



Pour éviter un surdosage médicamenteux

- Neurotoxicité (pénicillines, quinolones, ...)
- Hématotoxicité (MTX, ...)
- Toxicité musculaire (colchicine,...)
- Toxicité rénale et auditive (aminosides)
- Toxicité générale des anti-rétroviraux,
- etc.

29

29

Concept de « dose de charge »



La dose de charge est utile pour les médicaments qui sont éliminés relativement lentement

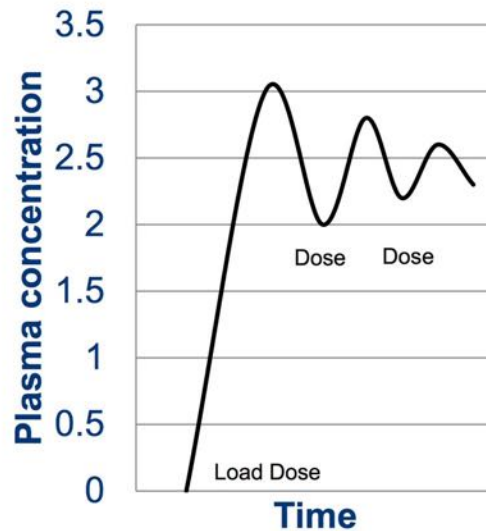
- Sans dose de charge, il faudrait plus de temps pour atteindre la concentration souhaitée (thérapeutique)
- Ce type de médicament ne nécessite ensuite qu'une petite dose de maintenance pour assurer une concentration stable
- La dose de charge est déterminée par le V_d et pas la fonction rénale

Calcul de la dose de charge : $C_p \times V_d \times \text{Poids} / F$

30

30

Dose de charge + entretien



31

31

Dose de maintenance (entretien)

- 1) La dose de maintenance permet de maintenir une concentration stable en évitant le sur- ou sous-dosage
- 2) En l'absence de dose de charge, la dose de maintenance assurerait 90% de la concentration cible en 3 à 4,5 demi-vies



32

32

Modalités d'adaptation posologique chez le patient en IRC



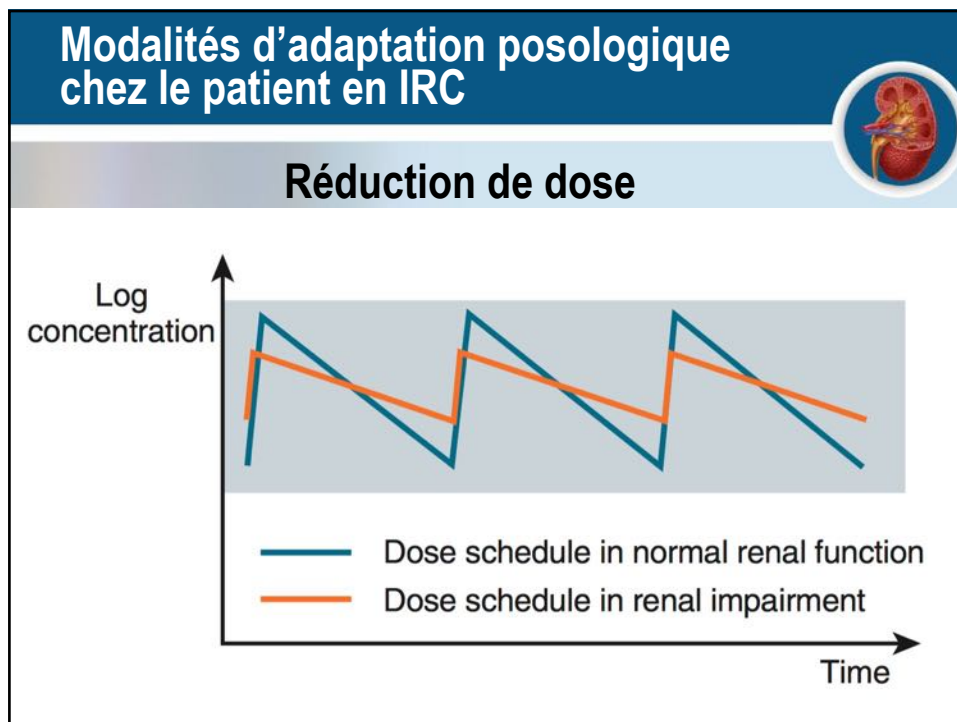
3 méthodes

- Méthode de la dose
- Méthode de l'intervalle
- Méthode mixte

1) Launay-Vacher V, et al. Presse Med 2001.

33

33

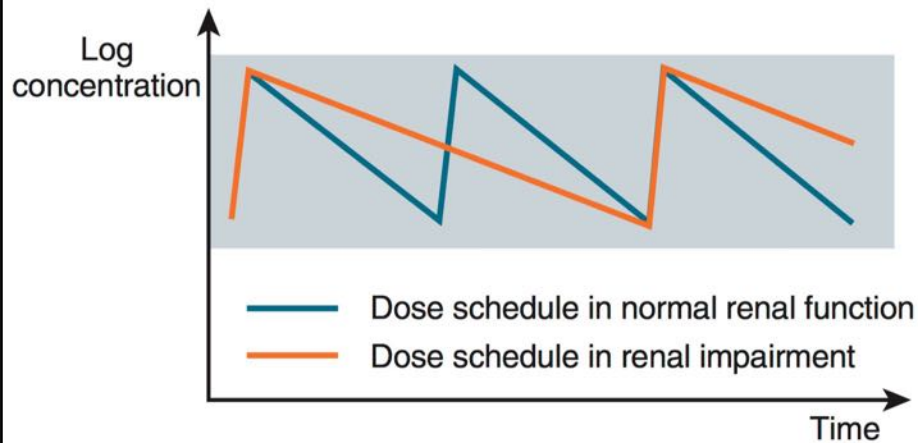


34

Modalités d'adaptation posologique chez le patient en IRC



Espacement de dose



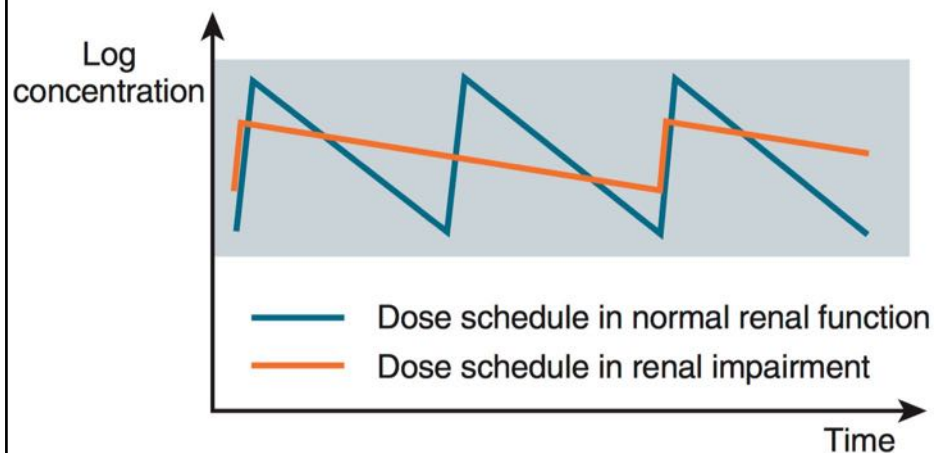
35

35

Modalités d'adaptation posologique chez le patient en IRC

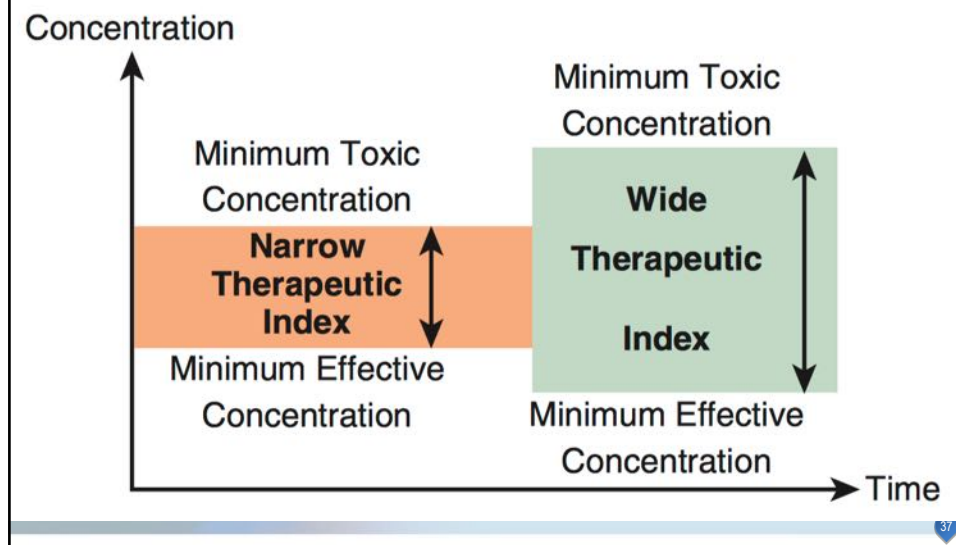


Combinaison



36

Notion « d'index thérapeutique »



37

Le patient hémodialysé



C'est un patient insuffisant rénal :

- ✓ Adapter la posologie du médicament pour ces patients dont le DFG est compris entre 0 et 10-15 ml/min.
- ✓ **Estimer l'élimination du médicament pendant la séance de dialyse => Administration avant ou après la séance les jours de dialyse.**

38

Clairance dialytique des médicaments – Facteurs liés au médicament



1) Poids moléculaire (PM)

- Petit PM = clairance diffusive
- Gros PM = élimination possible par convection, ces produits s'équilibrent plus longuement avec le compartiment cellulaire (rebond possible en fin de séance)

2) Liaison protidique : liaison forte = moins de clairance

3) Solubilité lipidique

- Méds avec Vd large ($> 2 \text{ L/kg}$) ont une concentration plasmatique plus basse (moins de clairance) et une tendance à un rebond
- Méds avec un Vd faible ($< 1 \text{ L/kg}$) sont facilement dialysables

4) Méds de petit PM, Vd limité et hydrosolubles sont typiquement dialysables et vont nécessiter une dose supplémentaire post-D

39

39

Clairance dialytique des médicaments – Facteurs liés à la dialyse / HD



1) Paramètres de dialyse à prendre en compte

- Membrane (surface, taille des pores)
- Débits dialysat et sanguin

2) 2 processus d'élimination des médicaments :

- Diffusion
 - Diffusion : plus grande pour les médicaments à petit PM ($< 1000 \text{ Da}$)
 - Diffusion : plus grande si gradient de concentration
- Convection
 - Plus efficace pour l'élimination des médicaments de PM moyen et large ($> 1000 \text{ Da}$)

40

40

Clairance dialytique des médicaments – Facteurs liés à la dialyse / HDF



- 1) L'HDF élimine les médicaments par convection
- 2) Un débit convectif élevé et un coefficient de tamisage élevé favorisent l'élimination des médicaments
- 3) Les membranes ou techniques avec une perte significative d'albumine peuvent aussi éliminer des médicaments fortement liés à l'albumine

41

41

Clairance dialytique des médicaments – Facteurs liés à la dialyse / CRRT



- 1) L'élimination des médicaments repose plus sur la diffusion que la convection
- 2) La liaison protidique est capitale, les médicaments peu liés sont plus facilement éliminés
- 3) La diffusion corrèle inversement avec le poids moléculaire
- 4) En pratique : **adapter la posologie comme si le patient avait un DFG de 20-30 ml/min ...**
- 5) et monitorer les **dosages plasmatiques ...**

42

42

Clairance dialytique des médicaments – Facteurs liés à la dialyse / DP



- 1) De façon générale, la DP assure une élimination faible des médicaments
- 2) Les médicaments épurés en DP sont de petit PM et de Vd limité
- 3) Les médicaments fortement liés peuvent être plus facilement éliminés en cas de pertes d'albumine élevées

43

43

Paramètres augmentant la clairance dialytique



Table 4. Important parameters that increase drug clearance with different kidney replacement therapies (31)

	Diffusive therapies (e.g., HD)	Convective therapies (e.g., HF)
Small solutes, e.g., lithium	High Qb High Qd (ratio Qd:Qb >2.5) High-efficiency filter diffusion preferred over convection	High Qb and Quf Postfilter volume replacement High SA filter
Medium-sized solutes, e.g., vancomycin	High Qb High flux filter High SA filter	High Qb and Quf Postfilter volume replacement High flux filter High SA filter Convection preferred over diffusion
Highly protein bound drugs, e.g., sodium valproate (low clearance is anticipated)	High Qd High SA filter	High SA filter Clearance possibly increased by prefilter volume replacement so convection may be preferred over diffusion

HD, hemodialysis; HF, hemofiltration; Qb, blood flow rate; Quf, ultrafiltration rate; Qd, dialysate flow rate; SA, surface area.

44

44

Extraction pendant la séance d'hémodialyse



Paramètres objectifs

- Etude de PK/PD mesurant la dialysance des médicaments :
 - ✓ Groupe témoin (IR ND, non-IRC)
 - ✓ Cross-over (avant/après)
 - ✓ Mais il faut surtout des paramètres objectifs !
- ✓ Tenir compte de la membrane et de la technique (HD, HDF)
 - ✓ Les techniques/membranes haute perméabilité majeure l'élimination dialytique des médicaments fixés à l'albumine

45

45

Extraction pendant la séance d'hémodialyse



Paramètres objectifs

– Coefficient d'extraction (E)

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

C_a = concentration à l'entrée du dialyseur
 C_v = concentration à la sortie du dialyseur

- E permet d'évaluer la capacité d'épuration d'un système de dialyse
- Pas d'extrapolation directe possible sur les conséquences pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques

46

46

Extraction pendant la séance d'hémodialyse



Paramètres objectifs

– Clairance d'hémodialyse (C_{HD})

$$C_{HD} = \frac{C_a - C_v}{C_a} \times Q_b$$

C_a = concentration à l'entrée du dialyseur
 C_v = concentration à la sortie du dialyseur
 Q_b = débit sanguin

- C_{HD} est une clairance : elle définit l'épuration du médicament par le dialyseur
- Elle ne doit pas être considérée seule, mais relativement aux clairances « naturelles » des organes d'élimination toujours fonctionnels

47

47

Extraction pendant la séance d'hémodialyse



Paramètres objectifs

– F_{HD} (fraction éliminée par HD)

$$F_{HD} = \frac{C_{HD}}{C_{\text{corporelle totale pendant la séance d'HD}}}$$

$C_{HD} + C_{\text{extra-rénale}}$

- Le but est de quantifier la part d'élimination du médicament par la séance par rapport à l'élimination totale...
 mais **comment calculer la Clairance extra-rénale ???**

Launay-Vacher V, et al. Am J Nephrol 2005

48

48

Extraction pendant la séance d'hémodialyse



Paramètres objectifs

– F_{HD}

$$F_{HD} = \frac{C_{HD}}{\text{C corporelle totale pendant la séance d'HD}}$$

$\downarrow$
 $C_{HD} + C_{tot_{NHDD}}$

- En calculant la **Clairance totale du médicament un jour sans dialyse ($C_{tot_{NHDD}}$)**

Launay-Vacher V, et al. Am J Nephrol 2005

49

49

Extraction pendant la séance d'hémodialyse



Paramètres objectifs

F_{HD}	Interprétation
$< 25\%$	Médicament non significativement dialysable (la clairance d'hémodialyse représente une part peu significative de la clairance corporelle totale du médicament) Administration indifféremment avant ou après la séance
$\geq 25\%$	Médicament significativement dialysable (la clairance d'hémodialyse représente une part significative de la clairance corporelle totale du médicament) Administration impérative après la séance

Launay-Vacher V, et al. Am J Nephrol 2005

50

50

Extraction pendant la séance d'hémodialyse



Paramètres objectifs

– F_{HD}

	DIDANOSINE	NÉVIRAPINE	CARBAMAZÉPINE
C_{HD}	107 (ml/min)	100,5 (ml/min)	53,6 (ml/min)
F_{HD}	16,8%	98%	66,1%

Non Dialysable

Dialysable

Dialysable

Launay-Vacher V, et al. Am J Nephrol 2005

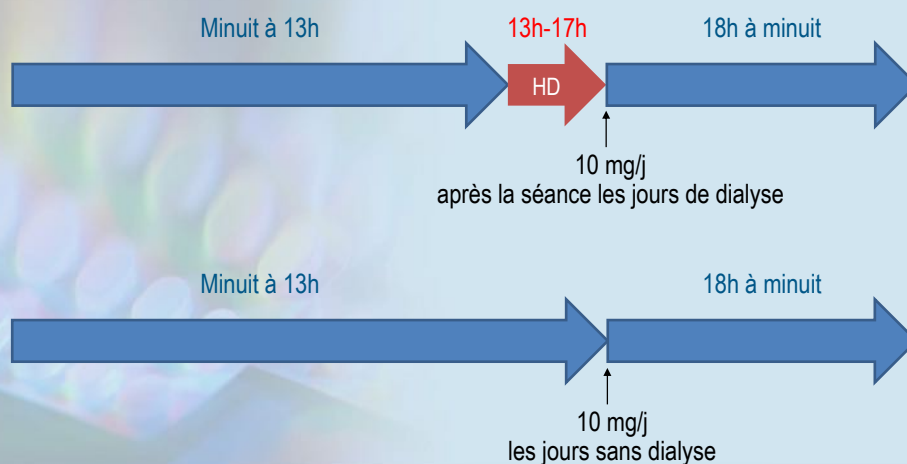
51

51

Notion de chronoposologie



Médicament dialysable avec une prise par jour en milieu de journée



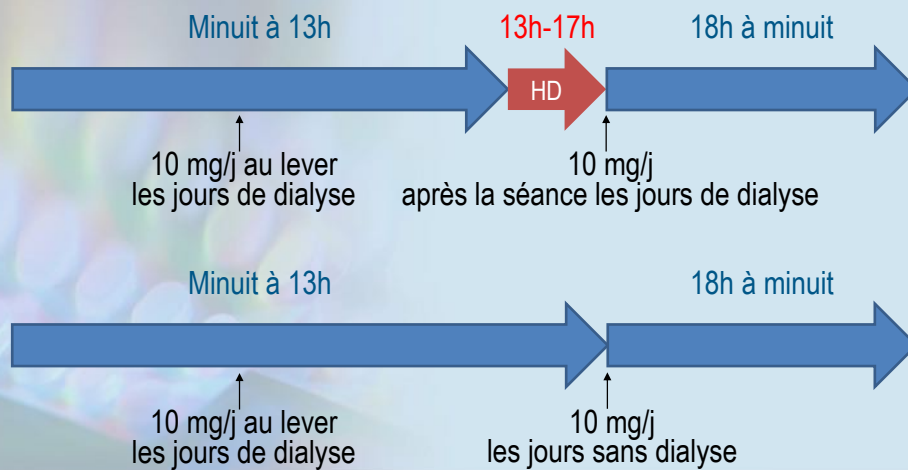
52

52

Chronoposologie



Médicament dialysable avec 2 prises par jour
(matin et midi)



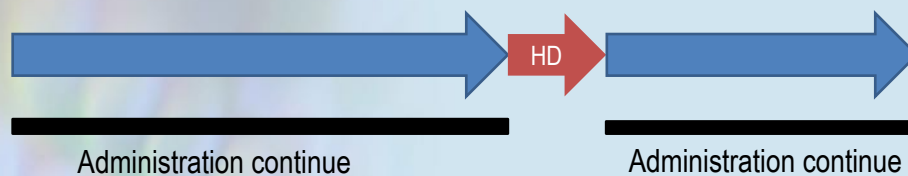
53

53

Chronoposologie



Exemple d'un médicament dialysable
en administration continue sur 24 heures

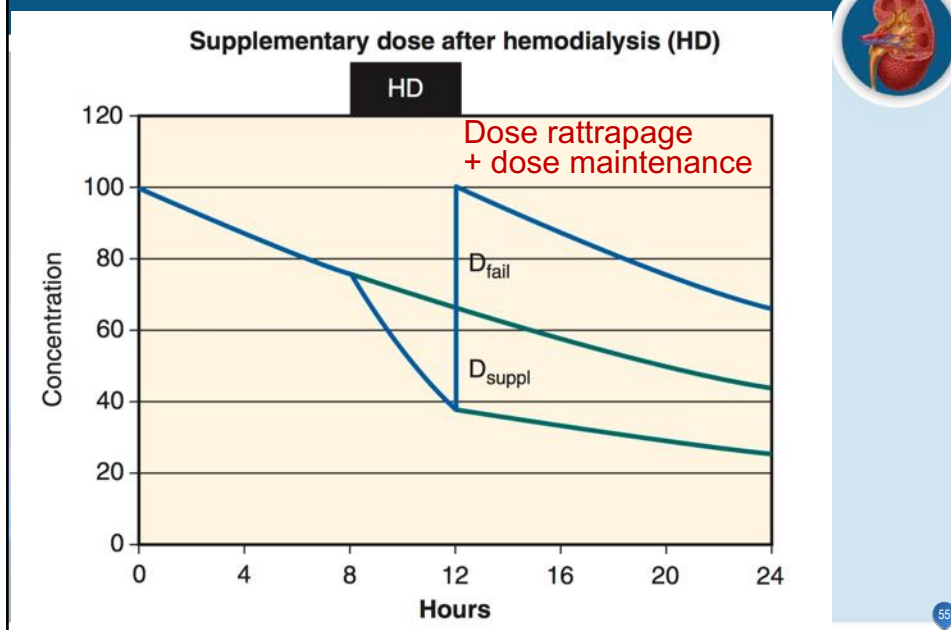


Dose supplémentaire de rattrapage ?

54

54

Dose de « rattrapage » après HD



55

Dosage des médicaments dans l'IRT

Drug	Therapeutic Range and When to Draw Sample
Aminoglycosides (24-h dosing)	Peak (30 min after a 30-min infusion)
Gentamicin	Trough (6-12 h after dose)
Tobramycin	Peak: >10 mg/l
Amikacin	Trough: depends on time after dose
	0.5-2 mg/l
	Peak: >30 mg/l
	Trough: depends on time after dose
	1.5-6 mg/l
Vancomycin	Trough: 10-20 mg/l
Antiepileptics	
Carbamazepine	4-12 µg/ml (trough before administration)
Phenytoin	10-20 µg/ml (trough before administration)
Free phenytoin	1-2 µg/ml (trough before administration)
Phenobarbital	15-40 µg/ml (trough before administration)
Valproic acid	40-100 µg/ml (trough before administration)
Antiarrhythmics	
Digoxin	0.8-2.0 µg/ml (trough at least 6 h after dose)
Lidocaine	1-5 µg/ml 8 h after IV infusion starts or is changed

56

Classes thérapeutiques spécifiques Antalgiques – Sédatifs - Psychotropes



- 1) La plupart des analgésiques non narcotiques sont métabolisés par le foie et ne nécessitent pas d'adaptation dans l'IRT
- 2) L'IR peut augmenter la sensibilité pharmacodynamique aux narcotiques
- 3) La **mépipéridine** (péthidine) s'accumule en cas d'IR et peut diminuer le seuil comitial
- 4) La **morphine** s'accumule : éviter les administrations répétées
 - Morphine métabolisée en morphine-6-glycuronide, 360 fois plus puissant, éliminé par les reins

57

57

Classes thérapeutiques spécifiques Antalgiques – Sédatifs - Psychotropes



- 1) Les bloqueurs neuro-musculaires sont éliminés par les reins, leur T_{1/2} est prolongée en cas d'IRT
- 2) Les antidépresseurs (tricycliques) sont à utiliser avec prudence (effets secondaires ++)
- 3) Le **lithium** (cation, petit PM, hydrosoluble) est facilement dialysable (relargage cellulaire possible)

58

58

Classes thérapeutiques spécifiques Antibiotiques



- 1) La plupart des antibiotiques nécessitent un ajustement de dose
- 2) Beaucoup ont un index thérapeutique étroit
- 3) Pour les AB administrés oralement, l'absorption est diminuée par les antacides ou les chélateurs du phosphore
- 4) Les doses de charge ne sont pas modifiées par l'IR, les doses de maintenance sont habituellement espacées

59

59

ATB avant ou après la dialyse ? Selon le Vd



VD large ($> 0,8 \text{ L/kg}$) => Peu d'influence de l'EER

- Administration indifféremment avant ou après la séance
- ATB lipophiles : macrolides ; fluoroquinolones (sauf levoflo et cipro); cyclines ; thiamphénicol ; rifampicine

Vd faible : répartition du médicament dans le liquide extracellulaire => épuration par l'EER, via le secteur vasculaire.

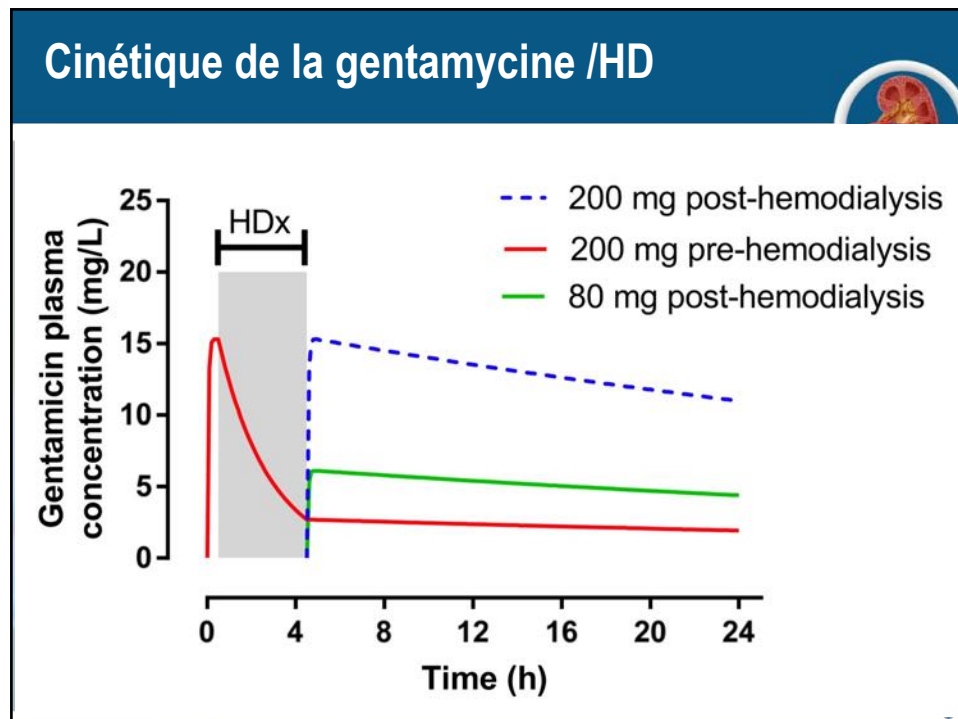
- Administration après la séance de dialyse
- ATB hydrophiles : β lactamines (sauf ceftriaxone et oxacilline) ; aztréonam ; glycopeptides; daptomycine ; linezolide

A part, les aminosides : impérativement AVANT

- Bénéfice d'un pic élevé
- L'épuration de l'aminoside par la dialyse limite la toxicité

60

60



61

Classes thérapeutiques spécifiques Antihypertenseurs

- 1) La plupart des **antihypertenseurs** peuvent être utilisés chez les pts dialysés
- 2) Les **ARA2** et les **dihydropyridines**
 - métabolisme hépatique
 - pas dialysables
- 3) Les **IEC**
 - Demi-vie prolongée en cas d'IR
 - tous dialysables (sauf fosinopril)
- 4) Les **BB aténolol** et **métoprolol** sont dialysables mais pas les **bisoprolol**, **labétalol** et **carvedilol** (!!! classe hétérogène)
 - T_{1/2} atenolol 6h (normorénal) à 100 h (HD)
- 5) Une dose post-D peut être nécessaire pour certains IEC, BB

62

Dialysabilité des BB et mortalité en hémodialyse

Etude rétrospective de cohorte :

3 294 pts sous BB dialysables (métoprolol, aténolol)
vs. 3 294 pts sous BB non dialysables (bisoprolol)



Table 2. All-cause mortality (conditional logistic regression model)

Variable	Patients (n)	No. of Events (%)	RR (95% CI)	P Value
Hemodialysis cohort				
High-dialyzability β -blockers	3294	182 (5.5)	1.4 (1.1 to 1.8)	<0.01
Low-dialyzability β -blockers	3294	135 (4.1)	1 (referent)	
Nondialysis cohort				
High-dialyzability β -blockers	13,586	186 (1.4)	1.0 (0.9 to 1.3)	0.71
Low-dialyzability β -blockers	13,586	179 (1.3)	1 (referent)	

Table 3. Ventricular arrhythmia (conditional logistic regression model)

Variable	Patients (n)	No. of Events (%)	RR (95% CI)	P Value
Hemodialysis cohort				
Hemodialysis cohort				
High-dialyzability β -blockers	3294	52 (1.6)	1.3 (0.9 to 2.0)	0.20
Low-dialyzability β -blockers	3294	40 (1.2)	1 (referent)	
Nondialysis cohort				
High-dialyzability β -blockers	13,586	65 (0.5)	1.1 (0.7 to 1.5)	0.79
Low-dialyzability β -blockers	13,586	62 (0.5)	1 (referent)	

Weir MA & al. Jasn 2015

63

Classes thérapeutiques spécifiques Anticoagulants



- 1) Les **HBPM** s'accumulent en cas d'IR (suivre le Xa)
- 2) Les **AVK** (coumadine) sont métabolisés par le foie mais
 - l'absorption intestinale peut être affectée par divers médicaments (antibiotiques +++)
 - l'hypoalbuminémie augmente la fraction libre active (++)
- 3) Les anticoagulants directs sont officiellement contrindiqués selon l'EMEA, mais possibles selon la FDA
 - **apixaban** 2,5 ou 5 mg x 2 /j (selon âge et poids)
 - **rivaroxaban** 10 ou 15 mg x 1 /j

64

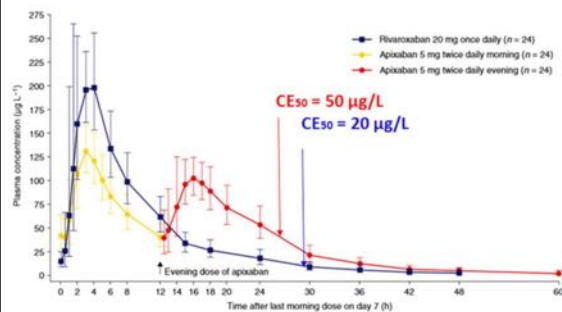
64

Cinétique comparée des AOD

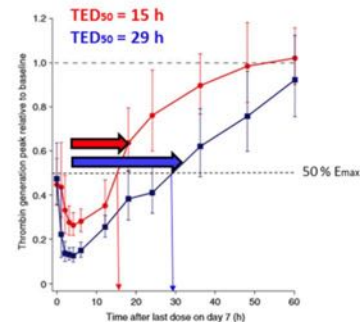


Apixaban and Rivaroxaban

Pharmacokinetics



Pharmacodynamics



65

65

Classes thérapeutiques spécifiques Antidiabétiques

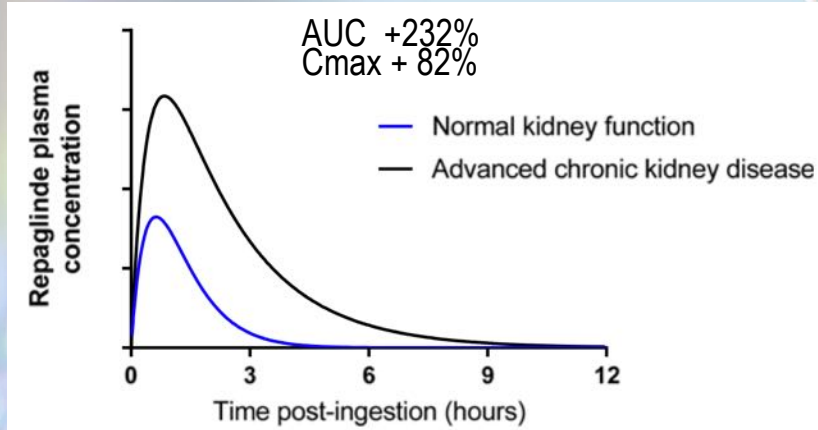


- 1) Les **antidiabétiques oraux** sont éliminés par le rein et doivent être évités (metformine, sulfamides, répaglinide).
- 2) Les **gliptines** peuvent être utilisées au ¼ de dose
- 3) Les **agonistes GLP1** sont CI en IRT
 - Liraglutide possible jusqu'à 15 ml/min
- 4) L'**insuline** est dégradée par le rein : !!! risque d'hypoglycémie

66

66

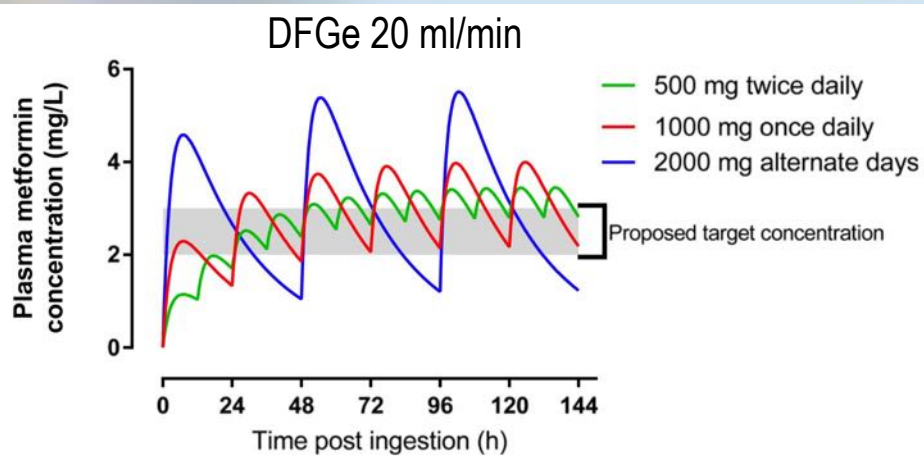
Cinétique du répaglinide en IRC stade 5



Diminution de la dose + Augmentation de l'intervalle

67

Cinétique de la metformine selon dose et intervalle



68

Classes thérapeutiques diverses

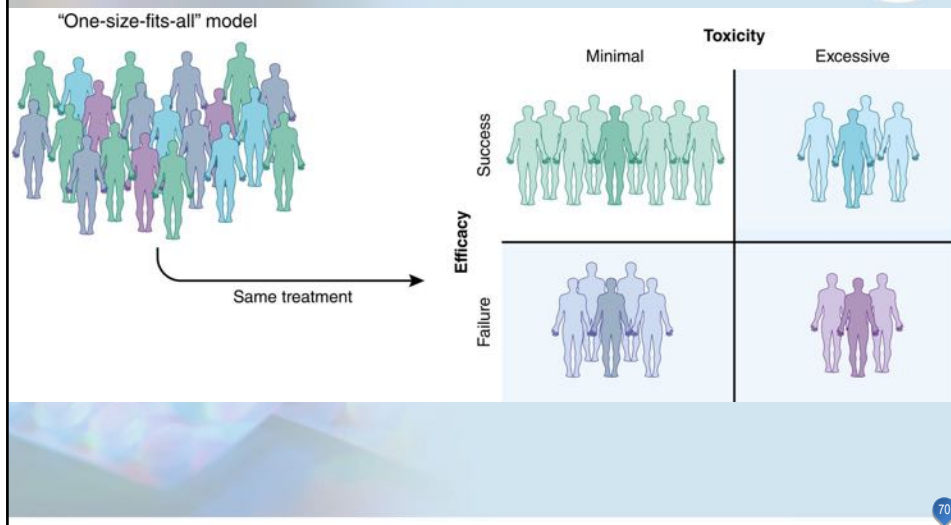


- 1) L'**allopurinol** et ses métabolites s'accumulent en IRT : risque d'effets indésirables ++
- 2) La **colchicine** a un risque accru de toxicité (myopathie, neuropathie, neutropénie)
- 3) Le Vd de la **phénytoïne** est augmenté alors que la liaison protidique est diminuée : monitorer à la fois la concentration totale et libre
- 4) Les **IPP** interfèrent avec l'absorption intestinale du Mg

69

69

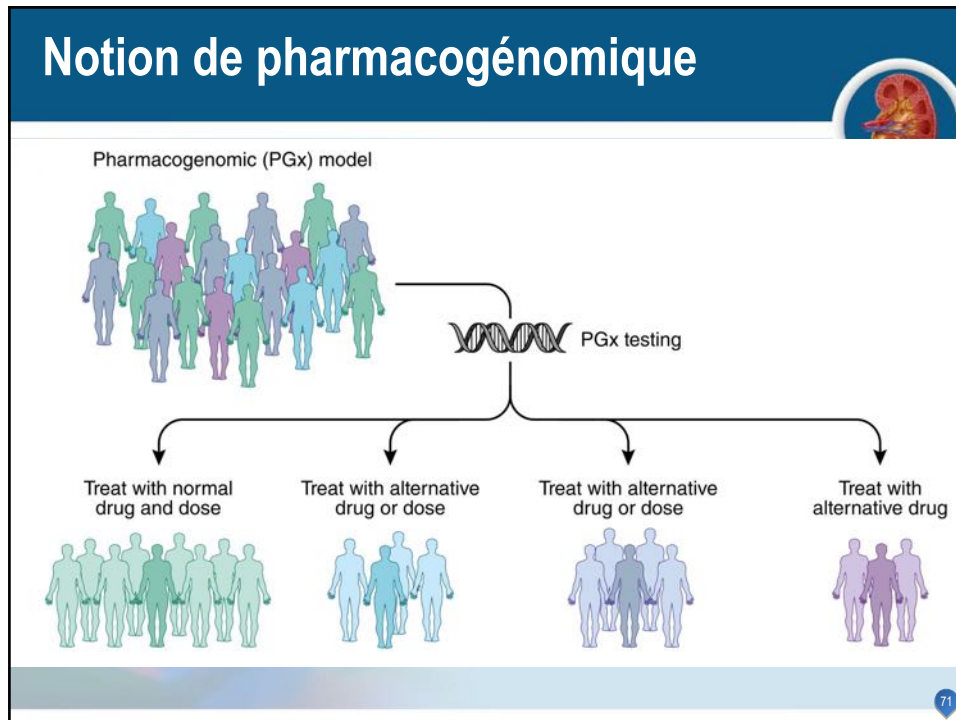
Notion de pharmacogénomique



70

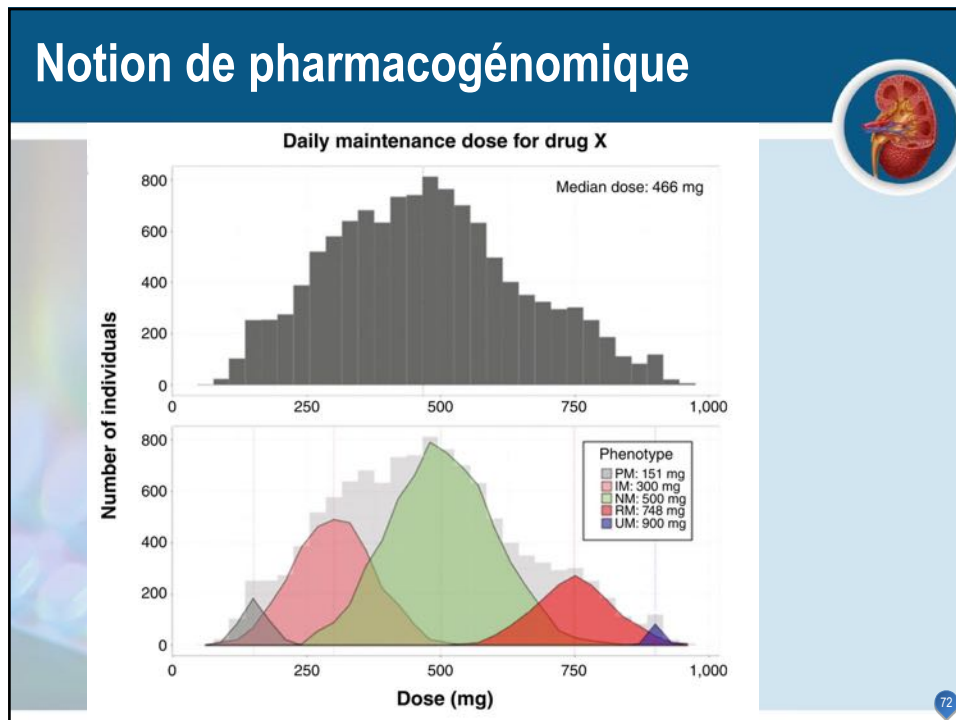
70

Notion de pharmacogénomique



71

Notion de pharmacogénomique



72

Principaux polymorphismes nécessitant une adaptation posologique



Table 2. Summary of the gene-drug pairs and clinical guidelines relevant to nephrology

Drug	Gene	Clinical Guidance Summary	Ref.
Warfarin	<i>CYP2C9</i>	Use lower dose if a poor or intermediate metabolizer (e.g., *2/*2, *1/*2)	23
Warfarin	<i>CYP4F2</i>	Use lower dose if decreased activity (*3)	23
Warfarin	<i>VKORC1</i>	Use lower dose if increased sensitivity (–1639G>A)	23
Clopidogrel	<i>CYP2C19</i>	Use alternative antiplatelet agent if poor or intermediate metabolizer (e.g., *2/*2, *1/*2); monitor for bleeding if ultrarapid metabolizer (*1/*17, *17/*17)	35
Simvastatin	<i>SLCO1B1</i>	Use lower dose or alternative agent in patients with decreased transporter activity (*5, *15, *17)	37
Azathioprine	<i>TPMT</i>	Patients with decreased TPMT function have higher risk for toxicity	39
Tacrolimus	<i>CYP3A5</i>	Carriers of at least one functional (*1) allele may require higher doses	13
Voriconazole	<i>CYP2C19</i>	Use an alternative agent in <i>CYP2C19</i> rapid/ultrarapid metabolizer (*1/*17, *17/*17); use alternative agent or lower dose in <i>CYP2C19</i> poor metabolizer (*2/*2, *3/*3)	40
Allopurinol	<i>HLA-B</i>	User an alternative uric acid-lowering agent in patients who carry at least one *58:01 allele	53

TPMT, thiopurine methyltransferase.

Polymorphismes génétiques sur les transporteurs et les enzymes du métabolisme

73

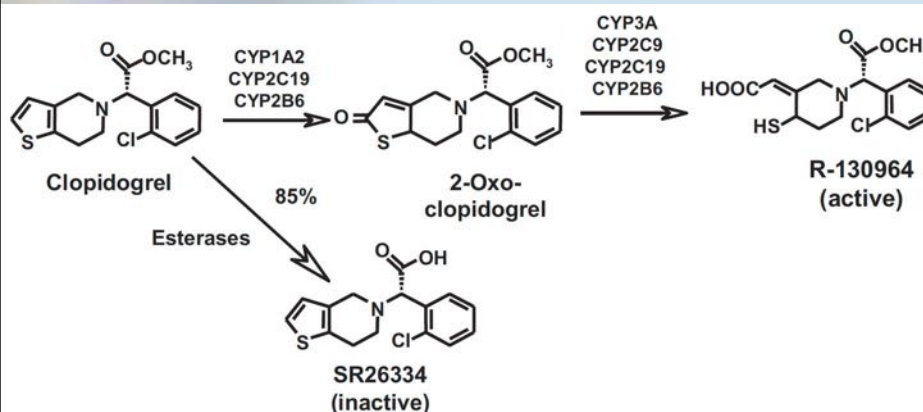
73

Notion de "prodrogue" : ex. clopidogrel



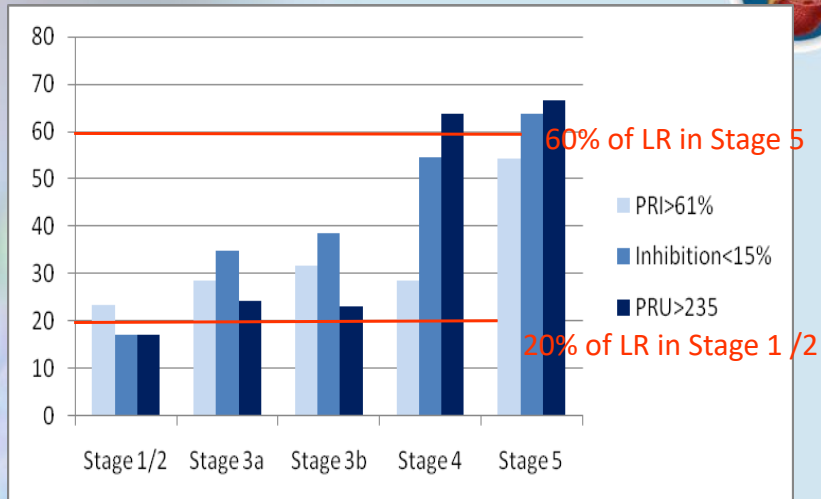
Polymorphismes de métabolisation

- CYP 2C19*2 met "lent"
- CYP 2C19*3 met "lent"
- CYP 2C19*17 met "ultrarapide"



74

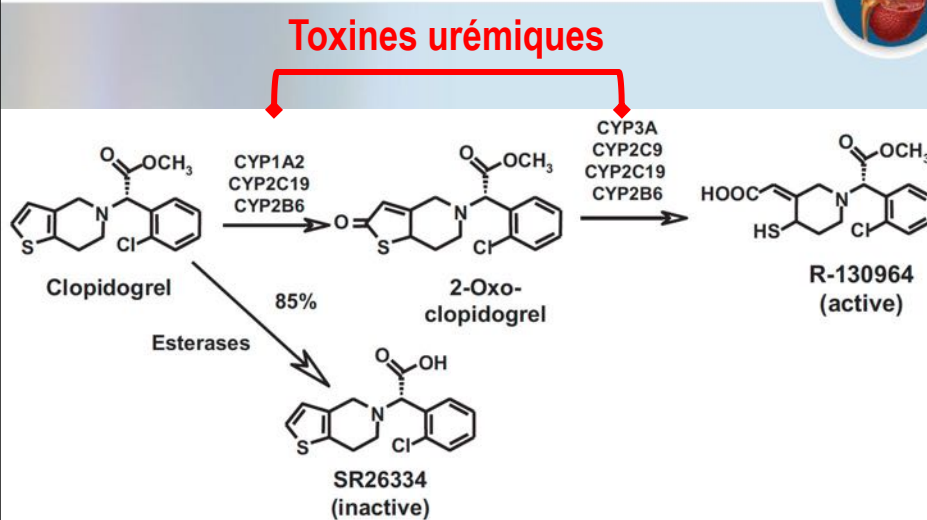
Le clopidogrel est inefficace chez la plupart des dialysés



Muller C et al. Am J Kidney Dis 2012

75

Métabolisme du clopidogrel en IRC



76

Médicaments et Dialyse



SiteGPR
WWW.SITEGPR.COM

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

77

77

Un exemple pratique : amoxicilline



Amoxicilline

Votre patient est-il :

En Hémodialyse ☒ En Dialyse ☐ En Dialyse ☐ En Dialyse ☐

Prescription :

Indication : Infection urinaire, amoxicilline, septicémie

Voie d'administration : IV

Posologie : 500 mg à 3 g par jour

Posologie recommandée : 500 mg à 3 g par jour

Chronoposologie : L'amoxicilline est dialysable

Dialysance Hémodialyse : L'amoxicilline est dialysable

Coefficient d'extraction : 47%

Clairance d'hémodialyse : ND

Précautions :

Il est recommandé d'adapter la posologie de l'amoxicilline chez le patient insuffisant rénal. Dans tous les cas, la dose de charge de 1000 mg sera administrée avant la séance de dialyse. Une dose de charge de 1000 mg sera administrée avant la séance de dialyse. Une dose de charge de 1000 mg sera administrée avant la séance de dialyse.

Références :

(1) Adachi A et al. Pharmacokinetics of amoxicillin in subjects with normal and impaired renal function. Am J Clin Pharmacol Ther. 1982; 33(1): 40-53.

(2) Hsieh H, Pao K, Chen C, Chen C, Hsieh K, Hsieh K. Differential effect of impaired renal function on the kinetics of cefazolin and amoxicillin. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39(1): 1-6.

(3) Zingales N, van R, van R, van R. Effects of hemodialysis on the pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin. Ther Drug Monit. 1994; 16(1): 1-6.

(4) van R, van R, van R, van R. Effects of hemodialysis on the pharmacokinetics of amoxicillin and ampicillin. Ther Drug Monit. 1994; 16(1): 1-6.

Posologie Usuelle	2 à 12 g par jour
Fonction rénale	Hémodialyse
Posologie Recommandée	500 mg à 3 g par jour
Chronoposologie	Du fait de son élimination en hémodialyse, le médicament sera administré après la séance, les jours d'hémodialyse.
Dialysance Hémodialyse	L'amoxicilline est dialysable

- Posologies initiales, à adapter ensuite selon l'efficacité et la tolérance clinique observées
- Ne pas oublier les comorbidités, l'adaptation posologique au poids, au VD, PK interindividuelle
- Suivi thérapeutique pharmacologique s'il existe et qu'il est réalisable.

78

78

Exemple sur siteGPR.com

1 / 7 ✕ Tout vider

✕ VANCOMYCINE - TRAITEMENT CURATIF

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ
Veuillez saisir le DFG (ml/min)

DFG (ml/min)

**EN
HÉMODIALYSE**

**EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE**

HDVVC

DCI	Vancomycine Voir la fiche
Posologie usuelle chez le patient normorénal	Dose de charge : 30 mg/kg en 2 heures puis 20 à 30mg/kg/j: infections standard 30 à 40mg/kg/j: infections graves à adapter au résultat de la CMI Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF
Posologie identifiée	Dose de charge : 30 mg/kg puis adapter selon concentrations plasmatiques à l'équilibre

79

Déprescription en dialyse

Qu'est ce que c'est ?

- Arrêt ou réduction de dose des médicaments en dialyse. Au minimum revalider régulièrement

Pourquoi c'est justifié ?

- De nombreux médicaments ne sont pas validés ou étudiés chez le dialysé
- Pharmacocinétique ou interactions inconnues, risque de surdosage et/ou toxicité

80

Exemples de déprescription en dialyse



- Perte d'efficacité
 - Diurétiques, Alpha-bloqueurs, Clopidogrel
- Toxicité
 - Quinine, IPP, Digitaline, Sotalol
- Futilité
 - Statine, Allopurinol, Antivitamines K (?)

81

81

Concept provocateur



Un médicament inefficace ou futile est une toxine urémique de plus !

82

82

Conclusions



- L'adaptation posologique des médicaments dans l'IRT/HD n'est pas qu'un pb d'élimination rénale (rôle ++ des toxines urémiques)
- Eviter les prodrogues et les molécules avec des métabolites actifs voire toxiques
- La dialysance des médicaments doit être évaluée par F_{HD}
- Les dosages médicamenteux sont utiles en cas d'index thérapeutique étroit
- Consulter « site GPR » en cas de doute

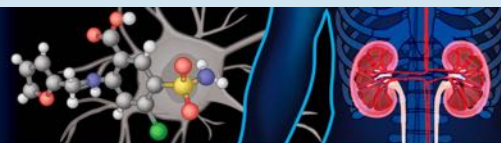
83

83

A lire absolument +++



Nephropharmacology for the Clinician



Introduction to Nephropharmacology for the Clinician A New *CJASN* Series

Thomas D. Nolin¹ and Mark A. Perazella^{2,3}

Clin J Am Soc Nephrol 13: 1083–1084, 2018. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03180318>

84

84