

Adaptation posologique des médicaments en cas d'insuffisance rénale chronique

par le Dr Manuel DE SCHUITENEER*, avec la collaboration du Pr Benoît BOLAND**, du Pr Michel JADOUL*** et de M^{me} Fanny VAILLANT****



* Médecin généraliste UCL
1200 Bruxelles
dr.deschuiteneer@gmail.com

** Gériatrie & Pharmacothérapie
Cliniques univ. UCL Saint-Luc
1200 Bruxelles
benoit.boland@uclouvain.be

*** Néphrologie
Cliniques univ. UCL Saint-Luc
1200 Bruxelles
michel.jadoul@uclouvain.be

**** Pharmacienne clinicienne
Cliniques univ. UCL Saint-Luc
1200 Bruxelles
fanny.vaillant@uclouvain.be

La fréquence de l'insuffisance rénale chronique est importante parmi nos patients. Ceci a une conséquence importante sur l'adaptation de la posologie des médicaments prescrits. Un outil pratique destiné à la première ligne de soins a été créé, dans le cadre de son travail de fin d'étude, par l'auteur. La SSMG a pris la décision de le diffuser.

Prétest

1. La prévalence de l'IRC chez les patients de plus de 70 ans est de 40 %.
2. L'amoxicilline présente un rapport bénéfice/risque défavorable chez les patients âgés avec une filtration glomérulaire < 30 ml/min.
3. La posologie de l'acide acétylsalicylique (dose de prévention cardiovasculaire) ne doit pas être adaptée quelle que soit le niveau de la filtration glomérulaire du patient.

Vrai Faux

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Réponses en page 27.

ABSTRACT

A drugs' dosage adjustment array according to stages of chronic kidney failure (CKF) adapted to the daily practice in general practice was published in March 2016 in collaboration with the SSMG.

The prevalence of CKF is estimated from 2.5 up to 13% of the overall population. The prescription of inappropriate drugs in renal function may affect from 26 up to even 96% of individuals within CKF. The displayed table includes a summary of the latest scientific sources and of the authors' clinical experience. The format of the picture is similar to a leaflet, which is about the size of a certificate of Belgian care.

Keywords :
chronic kidney failure,
dosage, elderly subject.

Introduction

Définition d'insuffisance rénale chronique (IRC)

L'insuffisance rénale est généralement définie comme une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) sous le seuil de 60 ml/min⁽¹⁾. On parle d'IRC quand cette diminution persiste pendant plus de 3 mois.

RÉSUMÉ

Un tableau d'adaptation posologique des médicaments selon les stades d'insuffisance rénale chronique (IRC) adapté à la pratique quotidienne en médecine générale a été publié en mars 2016 en collaboration avec la SSMG.

La prévalence de l'IRC est estimée à 2,5 à 13% de la population générale. La prescription de médicaments inadaptés à la fonction rénale peut concerner de 26 à 96% des individus présentant une IRC. Le tableau proposé comprend une synthèse des sources scientifiques les plus récentes et de l'expérience clinique des auteurs. Le format du tableau est celui d'un dépliant de la taille d'une attestation de soins belge.

Mots-clés : insuffisance rénale chronique, posologie, sujet âgé.



Prévalence de l'IRC

En Flandre, une étude de 2007 a estimé la prévalence de l'IRC dans la population générale à 13%^[2]. Selon cette étude, la prévalence est de près de 20% chez les 60-79 ans et 45% chez les plus de 80 ans. Dans les pays occidentaux en général, la prévalence de l'IRC a été estimée à 2,5 à 13,1%^[3]. Cette valeur serait de 20% chez les individus d'âge compris entre 60 et 69 ans et près de 50% chez les plus de 70 ans^[4,5].

Importance de la prise en compte du DFG lors de la prescription médicamenteuse

La plupart des médicaments sont éliminés par le rein. Or, l'élimination rénale diminue avec l'âge, ce qui est moins le cas des autres grandes étapes de la pharmacocinétique (absorption intestinale, distribution tissulaire, métabolisme hépatobiliaire)^[6]. En conséquence, lors de la prescription d'un médicament, il est fort important que le médecin prenne en compte le DFG du patient^[1]. Dans le but d'éviter une toxicité, la posologie des médicaments à élimination rénale nécessite parfois d'être adaptée – le plus souvent diminuée – chez les patients atteints d'IRC.

Outils disponibles

Différents outils peuvent être utilisés afin d'adapter la posologie d'une molécule au DFG d'un pa-

tient. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP)^[7] contient les instructions posologiques publiées par la firme. Deux ouvrages de référence sont fréquemment utilisés : *Geriatric Dosage Handbook*^[8], compilation des posologies contenues dans les RCPs américains et canadiens, et *Aronoff, Bennett et al., Drug prescribing in renal failure*^[9], livre de poche contenant des tableaux de recommandations des posologies conseillées des principaux médicaments utilisés en hôpital. Plusieurs bases de données, sites internet et applications pour smartphone fournissent également des informations quant à l'adaptation posologique en cas d'IRC : *Epocrates*, *Medscape*, *Micromedex*, *Renadaptor*, etc.

Prévalence de la prescription médicamenteuse inadaptée à la fonction rénale

Plusieurs études ont estimé la prévalence de la prescription médicamenteuse inadaptée à la fonction rénale, c'est-à-dire de médicaments contraindiqués en cas d'IRC, ou dont la posologie n'a pas été adaptée à la fonction rénale du patient. L'analyse de la cohorte BELFRAIL a inclus 539 octogénaires répartis en trois groupes en fonction du DFG : > 50, 50-30 et < 30 ml/min (tableau 1). Un quart à un tiers des individus présentant une IRC recevaient au moins une prescription inadaptée à leur fonction rénale. Dans l'étude des Trois Cités (France)^[11] regroupant 8701 individus, la moitié des individus en IRC modérée et plus de 90% des individus en IRC sévère ont été exposés à une prescription inadaptée à la fonction rénale (tableau 2).

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 ≥ 80 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].

Nombre d'individus inclus	Caractéristiques de la population des Trois Cités	Proportion d'individus recevant au moins une prescription médicamenteuse inadaptée à la fonction rénale	
		DFG 60-30 ml/min	DFG < 30 ml/min
8701	Âge ≥ 65 ans. Individus issus des villes de Bordeaux, Dijon et Montpellier.	53%	96%

Tableau 2 : Prévalence de la prescription médicamenteuse inadaptée à la fonction rénale – étude des Trois Cités (France)^[11].

Méthodologie

Choix des molécules mentionnées dans le tableau

Les molécules ainsi que les classes thérapeutiques présentes dans le tableau de synthèse ont été reprises de la version 2014 du répertoire commenté des médicaments du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)⁽¹²⁾. De façon générale, pour chaque molécule, le répertoire du CBIP mentionne les doses habituelles recommandées par indication thérapeutique. Dans le but d'obtenir un tableau succinct et adapté à l'utilisation quotidienne en médecine générale, les molécules suivantes ont été exclues du tableau : molécules à usage hospitalier, antitumorales et molécules désuètes ou peu utilisées.

Recommandations posologiques

L'information contenue dans le tableau provient de différentes sources qui ont été hiérarchisées selon la méthode suivante :

1. L'information contenue dans les RCPs a été privilégiée⁽⁷⁾.
2. Pour toutes les molécules du tableau, 4 sources complémentaires ont été consultées : *Geriatric Dosage Handbook*⁽⁸⁾, *Aronoff, Bennett et al., Drug prescribing in renal failure*⁽⁹⁾, Guideline KDIGO⁽¹¹⁾, Réunion INAMI de consensus – L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale (27/11/2014)⁽¹³⁾. L'information contenue dans ces sources a permis d'avoir un regard critique sur les RCPs. En cas de divergence importante, d'informations plus récentes, de recommandations plus faciles à mettre en œuvre ou de consensus parmi les auteurs de cet article, l'information contenue dans ces sources a éventuellement été mise en avant par rapport à celle des RCPs.

Certaines données du tableau sont issues de l'expérience clinique des auteurs.

Validation par un groupe de pilotage

Un groupe de pilotage a été constitué. Cinq médecins généralistes ont eu l'occasion de tester une version préliminaire du tableau pendant un mois : D^{rs} A-F. Bleeckx, A. Bonnelance, P. Deome, M. Fesler et T. Orban. Ces médecins ont formulé des recommandations qui ont été prises en compte pour la finalisation du tableau.

Résultats

Présentation du tableau

Le tableau présente une synthèse de l'adaptation posologique des médicaments couramment utilisés en médecine générale en fonction du stade d'insuffisance rénale chronique. Les lignes du tableau comportent les différentes molécules sous forme de dénominations communes internationales (DCI) listées par classe thérapeutique. Les colonnes définissent six niveaux de DFG, de 0 à 60 ml/min. Quatre types de recommandations sont fournies, représentées chacune par une couleur : pas d'adaptation posologique requise (vert), adaptation posologique requise (jaune), utilisation contraindiquée ou pas recommandée (rouge) ou le cas échéant, pas de données disponibles (blanc). Quand il n'y a pas d'adaptation posologique requise (vert), le médicament peut être utilisé à la dose habituelle qui est utilisée chez les personnes ayant une fonction rénale normale. Quand une adaptation posologique est nécessaire (jaune), le dosage conseillé est mentionné dans la case correspondant à la fonction rénale. Le risque prédominant associé à l'utilisation d'une molécule contraindiquée ou pas recommandée (rouge) est explicité dans la cellule en question. Trois extraits du tableau sont publiés dans cet article.

Extrait – médicaments antithrombotiques (tableau 3)

Le tableau 3, issu du chapitre sur le système cardiovasculaire, présente les médicaments antithrombotiques. Il y apparaît que l'utilisation des antiagrégants et de l'acénocoumarol en cas d'IRC est rassurante. En dessous de 30 ml/min de filtration glomérulaire, la dose des héparines de bas poids moléculaire peut être à diminuer en cas de traitement préventif de la thrombose veineuse, mais doit l'être en cas de traitement curatif ou de fibrillation auriculaire. La dose des anticoagulants oraux directs (AOD) est quant à elle généralement à adapter en cas d'IRC, voire l'AOD est contraindiqué sous 30 à 15 ml/min de DFG (risque de saignement).

Extrait – médicaments anti-diabétiques d'usage courant (tableau 4)

Le tableau 4, issu du chapitre sur le système hormonal, reprend certains médicaments antidiabétiques d'usage courant. Lors de l'utilisation d'insuline en



PAGE 1	ADAPTATION POSOLOGIQUE EN FONCTION DU DFG (ml/min)					
	60	50	40	30	20	10

LÉGENDE	 Pas d'adaptation posologique requise
	 Prudence et/ou adaptation posologique requise
	 Contre-indiqué ou pas recommandé
	 Pas de données (expérience clinique inexistante ou limitée)

SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

ANTITHROMBOTIQUES						
Acénocoumarol						Suivre INR
Acide acétylsalicylique						75-160mg 1x/j
Clopidogrel						
Dipyridamole						
Prasugrel						
Daltéparine prévention						
Daltéparine traitement						100 UI/kg 1x/j
Énoxaparine prévention						20mg 1x/j
Énoxaparine traitement						1mg/kg 1x/j
Nadroparine prévention						2850-3800 UI 1x/j
Nadroparine traitement						95 UI/kg 1x/j Saignement
Tinzaparine prévention						
Tinzaparine traitement						88 UI/kg 1x/j
Apixaban prévention		2,5mg 2x/j				Saignement
Apixaban traitement			2,5mg 2x/j			Saignement
Dabigatran prévention		75-150mg 1x/j				Saignement
Dabigatran traitement			110mg 2x/j			Saignement
Rivaroxaban prévention			10mg 1x/j			Saignement
Rivaroxaban traitement			15mg 1x/j			Saignement

Tableau 3 : Extrait du dépliant «Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale chronique» – système cardiovasculaire – antithrombotiques. DFG (débit de filtration glomérulaire), j (jour), mg (milligramme), UI (unité internationale).

PAGE 4	ADAPTATION POSOLOGIQUE EN FONCTION DU DFG (ml/min)					
	60	50	40	30	20	10

SYSTÈME HORMONAL

DIABÈTE						
Insuline						Les besoins en insuline peuvent ↓. Suivre glycémie et Hb1Ac.
Canagliflozine		100mg 1x/j				Hypotension, hyperkaliémie, hypercréatininémie
Metformine*		500mg 1-3x/j ou 850mg 1-2x/j		500-850mg 1x/j		Acidose lactique
Glibenclamide						Hypoglycémie
Gliclazide lib. prol.						Hypoglycémie
Glimépiride			1mg 1x/j à ↑ SN à 2-6mg 1x/j (matin)			Hypoglycémie
Glipizide						Hypoglycémie
Gliquidone						
Répaglinide						0,5mg 1-3x/j à ↑ SN à 1-4mg 1-3x/j

Tableau 4 : Extrait du dépliant «Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale chronique» – système hormonal – diabète. DFG (débit de filtration glomérulaire), j (jour), mg (milligramme), lib. prol. (libération prolongée), SN (si nécessaire).

cas d'IRC, la glycémie doit être suivie de manière rapprochée car les besoins en insuline peuvent diminuer. La dose de metformine doit être diminuée entre 60 et 30 ml/min de DFG et le médicament doit être interrompu en dessous de 30 ml/min. Parmi

PAGE 6	ADAPTATION POSOLOGIQUE EN FONCTION DU DFG (ml/min)					
	60	50	40	30	20	10

DOULEUR ET FIÈVRE

ANALGÉSIFIQUES MORPHINIQUES						
Buprénorphine						
Fentanyl patch			12,5µg/h à ↑ SN à 25-200µg/h			12,5µg/h à ↑ SN à 25-150µg/h
Hydromorphone lib. im.			1,3mg 1-3x/j à ↑ SN à 1,3-7,8mg 3-6x/j			
Hydromorphone lib. prol.		4mg 1x/j à ↑ SN à 4-32mg 2x/j		4mg 1x/2j à ↑ SN à 4-32mg 2x/j.	Dosage peu flexible.	
Morphine			10-150mg/j			
Oxycodone (± Naloxone)			5mg 2x/j à ↑ SN à 10-120mg 2x/j			
Tilidine/Naloxone						
Tramadol lib. im.					50-100mg 1-2x/j	
Tramadol lib. prol.					Confusion, effet prolongé	
Tramadol/Paracétamol					325/37,5mg 1-2x/j	

Tableau 5 : Extrait du dépliant «Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale chronique» – douleur et fièvre. DFG (débit de filtration glomérulaire), j (jour), mg (milligramme), lib. im. (libération immédiate), lib. prol. (libération prolongée), SN (si nécessaire).

les sulfamidés hypoglycémifiants, le glibenclamide^a n'est pas recommandé sous 60 ml/min de DFG, les gliclazide^b, glimépiride^c et glipizide^d sous 30 ml/min, tandis que le gliquidone^e peut être utilisé sans adaptation posologique, tout en suivant les glycémies et l'HbA1c.

Extrait – analgésiques morphiniques (tableau 5)

Le tableau 5, issu du chapitre sur la douleur et la fièvre, présente les analgésiques morphiniques. On peut y voir que la dose de ces médicaments est souvent à adapter en cas d'IRC, exception faite de la buprénorphine^f et de l'association tilidine/naloxone^g. En cas de DFG en dessous de 30 ml/min, l'utilisation de tramadol à libération prolongée n'est pas recommandée vu l'effet déjà prolongé du tramadol à libération immédiate.

- Daonil®, Euglucon® : longue durée d'action
- Uni Diamicron®
- Amarylle®
- Glibenese®, Minidiab®
- Glurenorm®
- Transtec®, Temgésic® : élimination hépato-biliaire
- Valtran®

Proportion des médicaments nécessitant une adaptation posologique en cas d'IRC

Lors d'une analyse globale du tableau, on s'aperçoit que les données d'utilisation des molécules à usage local sont dans la majorité des cas, rassurantes. En ce qui concerne les molécules à usage systémique, on voit qu'en cas d'IRC modérée (DFG 30-60 ml/min), 2/3 à 3/4 des molécules peuvent être utilisées sans adaptation posologique (couleur verte) et très peu de molécules sont contraindiquées ou pas recommandées (couleur rouge). Par contre, en cas d'IRC sévère (DFG < 30 ml/min), seule un peu moins de la moitié des molécules à usage systémique peuvent être utilisées sans adaptation posologique tandis qu'environ 1/5 de celles-ci sont contraindiquées ou non recommandées. Quel que soit le DFG, environ 1/3 des molécules à usage systémique requièrent une prudence accrue et/ou une adaptation de dose (couleur jaune).

Diminution vs augmentation posologique

La très grande majorité des molécules qui nécessitent une prudence et/ou une adaptation de dose en cas d'IRC requièrent une diminution de la posologie. Les exceptions sont les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide) et le vaccin contre l'hépatite B, qui nécessitent quant à eux dans certains cas une augmentation posologique.

Situations « piège »

Chez les personnes âgées présentant une IRC, un suivi régulier du DFG est important pour adapter la posologie des médicaments. En effet, leur DFG peut rapidement s'altérer par mécanisme pré-rénal (hypovolémie, déshydratation, bas débit cardiaque), rénal (tubulopathie par produit de contraste; prescription d'AINS ou d'un médicament bloquant l'axe rénine-angiotensine-aldostérone), et/ou post-rénal (globe vésical)^[6]. Il importe d'être vigilant lors de la survenue de tout évènement pouvant dégrader la fonction rénale, en particulier une perte liquidienne, une décompensation cardiaque, une infection importante, un traumatisme.

Médicaments à risque en cas d'IRC

Parmi les médicaments régulièrement utilisés chez les personnes âgées et qui présentent un possible rapport bénéfice/risque défavorable sous un certain seuil de DFG, le tableau met en évidence :

- DFG < 60 ml/min : sotalol, fénofibrate, laxatifs au phosphate, metformine, sulfamidés hypoglycémifiants (hormis gliquidone), acide acétylsalicylique à forte dose, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), colchicine, nitrofuranes. Voir également les médicaments à risque si DFG < 50 ml/min (ci-dessous).
- DFG < 50 ml/min : digoxine, anticoagulants oraux directs, spironolactone, ranitidine, lithium, morphiniques (hormis buprénorphine et association tilidine/naloxone), quinolones, antihistaminiques de première génération et associés (ex. cétirizine). Voir également les médicaments à risque si DFG < 30 ml/min (ci-dessous).
- DFG < 30 ml/min : héparines de bas poids moléculaire, dompéridone, tramadol, allopurinol, bisphosphonates, amoxicilline (± acide clavulanique), association sulfaméthoxazole/triméthoprime, aciclovir.

Le tableau de synthèse complet peut être télé-chargé sur le site internet de la SSMG ou demandé sous forme de dépliant cartonné au [secrétariat](#) de la SSMG.

Conclusions

Cet article présente un tableau de synthèse concernant l'adaptation posologique des médicaments selon le stade d'IRC. Le tableau a été publié et diffusé en collaboration avec la SSMG en mars 2016 sous forme d'un dépliant.

Ce tableau comporte la majorité des médicaments utilisés en médecine générale sous forme de molécule active. Parmi les médicaments à usage systémique, jusqu'à 30 % nécessitent un arrêt ou une adaptation posologique en cas d'IRC modérée (DFG 30-60 ml/min), proportion qui s'élève à 50 % en cas d'IRC sévère (DFG < 30 ml/min).



Bibliographie

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*, 2013,3,1- 150.
2. <https://intego.be/en/Welcome> et Van Pottelbergh G, Bartholomeeussen S, Buntinx F, Degryse J. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemish primary care morbidity register. *Age Ageing*. 2012 Mar; 41 (2): 231-3. doi: 10.1093/ageing/afr154. Epub 2011 Dec 2.
3. James MT et al. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet* 2010; 375: 1296-1309.
4. L'insuffisance rénale chronique. Degryse, Jadoul et Demoulin. CIACO. 2012.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604-612.
6. Notions pharmacologiques générales indispensables en Médecine de 1^{re} ligne pour la bonne gestion de la prescription médicamenteuse en cas de survenue d'insuffisance rénale dans le cadre d'une situation piège. Boland B. Réunion INAMI de consensus – L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale (27/11/2014).
7. <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/?localeValue=fr>
8. Geriatric Dosage Handbook, 19th ed., Wolters (2014)
9. Aronoff, Bennett et al., Drug prescribing in renal failure, 5th ed., ACP (2007)
10. G. Van Pottelbergh et al. Drug prescriptions unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older. *Eur. Journal of General Practice*, 2013
11. G. Breton et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function – the Three-City population-based study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (9): 2852-59.
12. <http://www.cbip.be/>
13. http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20141127.pdf

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Plusieurs médicaments, souvent utilisés, présentent un risque chez les patients âgés, population dans laquelle l'IRC est plus fréquente.
2. L'adaptation posologique nécessaire concerne 30 à 50 % des médicaments à usage systémique.
3. Plusieurs molécules ont une balance bénéfique/risque défavorable sous les 30 ml/min de clearance rénale. Il est bon de les avoir en tête (par exemple : tramadol, bisphosphonates, amoxicilline, etc.).
4. Un outil synthétique utilisant un visuel de code couleur est disponible et facile à glisser dans les carnets d'attestations de soins.

La Rédaction

Remerciements

Merci au Dr L. Lefebvre ainsi qu'à M. A. Moreau et D. Bechet pour l'aide fournie lors de la préparation du tableau et sa publication.