

Du bon usage du médicament

Insuffisance rénale et hépatique

S De Miranda
CRCM et Centre de Transplantation
Hôpital FOCH, Suresnes

Les 13emes Journées Scientifiques de la Mucoviscidose
28 et 29 Mars 2019.



Aucun conflit d'intérêt

Du bon usage du médicament

Insuffisance rénale et hépatique

1. Un peu de pharmacocinétique en situation normale
2. Impact de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'insuffisance rénale sur le métabolisme des médicaments
3. Dans « la vraie vie »
 1. Insuffisance hépatique
 2. Insuffisance rénale

Du bon usage du médicament

Insuffisance rénale et hépatique

1. Un peu de pharmacocinétique en situation normale
2. Impact de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'insuffisance rénale sur le métabolisme des médicaments
3. Dans « la vraie vie »
 1. Insuffisance hépatique
 2. Insuffisance rénale

PHARMACOCINETIQUE DE BASE

Absorption:

- voie orale, IM, SCUT, IV, cutanéomuqueuse,
- instantanée si IVD.

Distribution:

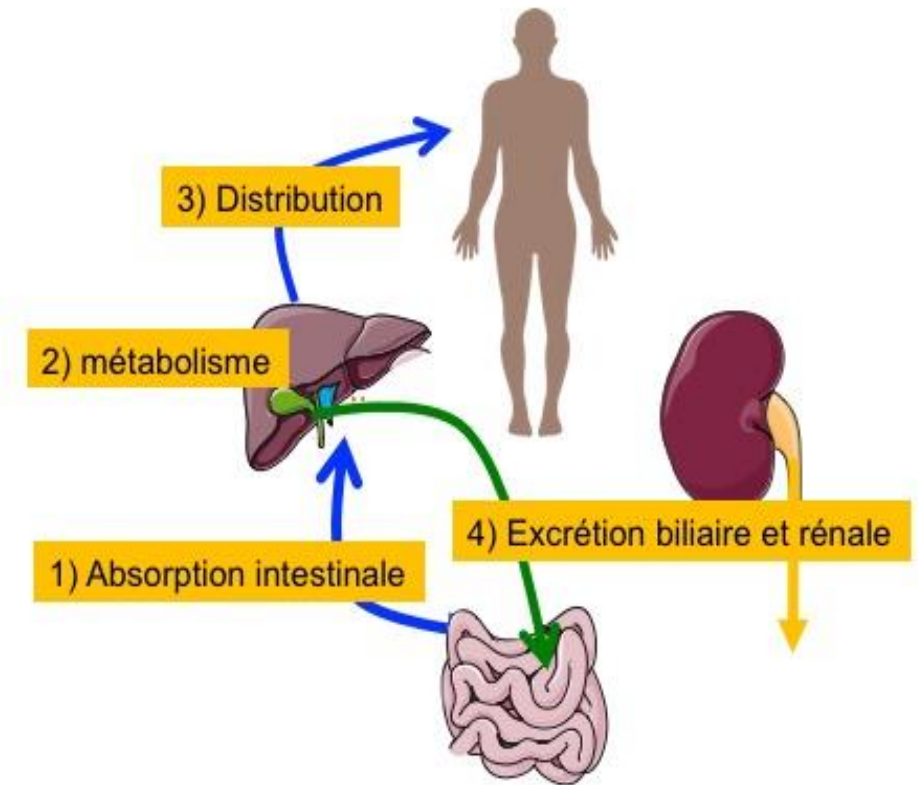
- dans différents secteurs (appelés « compartiments »)
- certains médicaments restent plutôt dans la circulation sanguine, et sont faiblement distribués
- d'autres peuvent au contraire atteindre les graisses ou les os, auxquels ils se fixent, ou passer dans le système nerveux central.

Métabolisme:

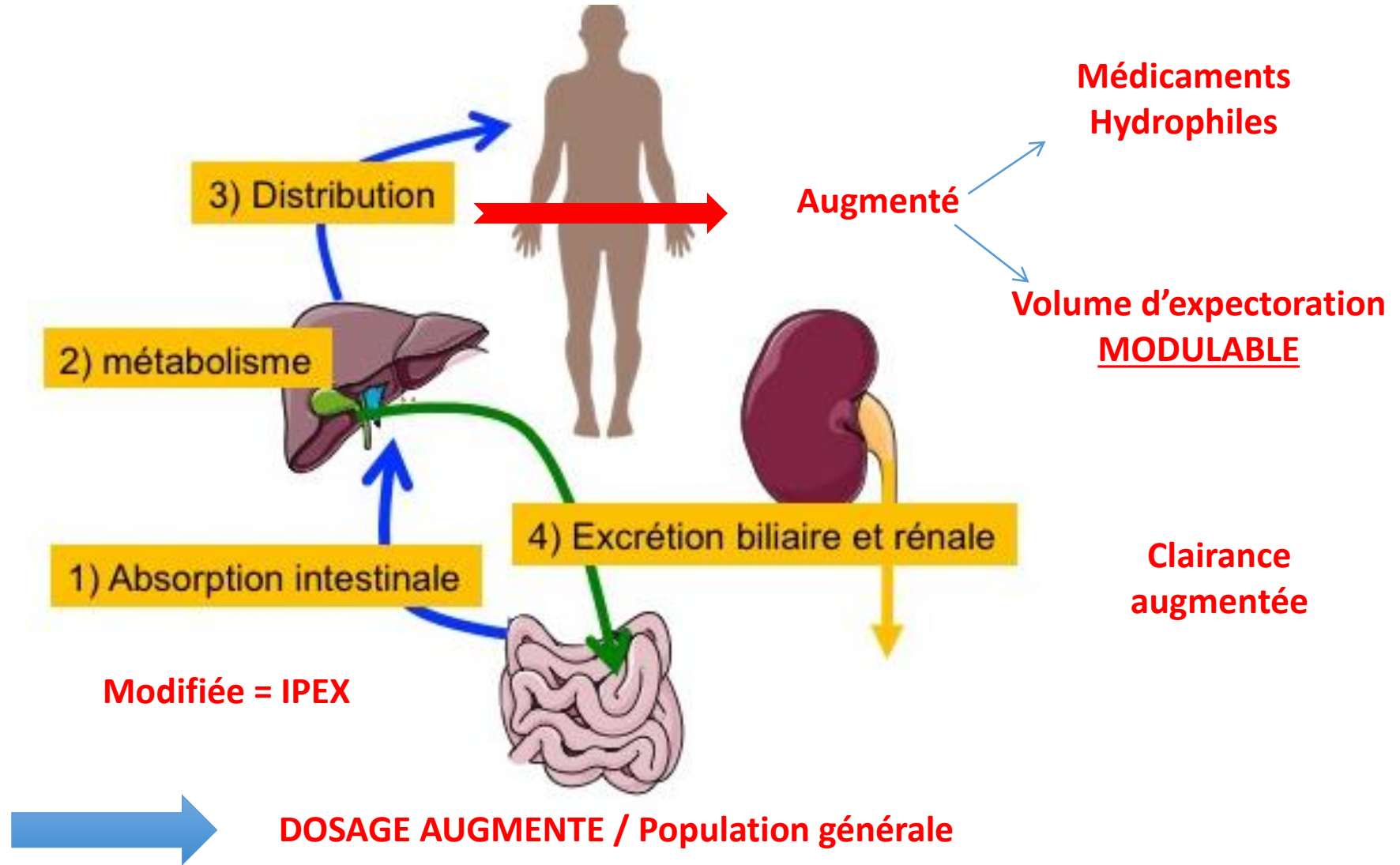
- dans la plupart des cas, dans le foie,
- objectif de transformer un médicament lipophile en composés (métabolites) hydrophiles éliminables par le rein ou la bile

Excrétion:

- souvent rénale (médicament ou métabolites)
- parfois biliaire



PARTICULARITES DE LA PHARMACOCINETIQUE DANS LA MUCOVISCIDOSE



PHARMACOCINETIQUE DE BASE

Rôle central du foie dans le métabolisme et l'élimination des médicaments

Etapes du métabolisme hépatique des médicaments:

- 1- Extraction hépatique des médicaments
 - a- effet de premier passage hépatique
 - b- flux sanguin hépatique
 - c- fixation protéique
 - d- coefficient d'extraction hépatique
- 2- Métabolisme hépatique des médicaments
 - a- réaction de phase I
 - b- réaction de phase II
- 3- Clairance biliaire/urinaire des médicaments

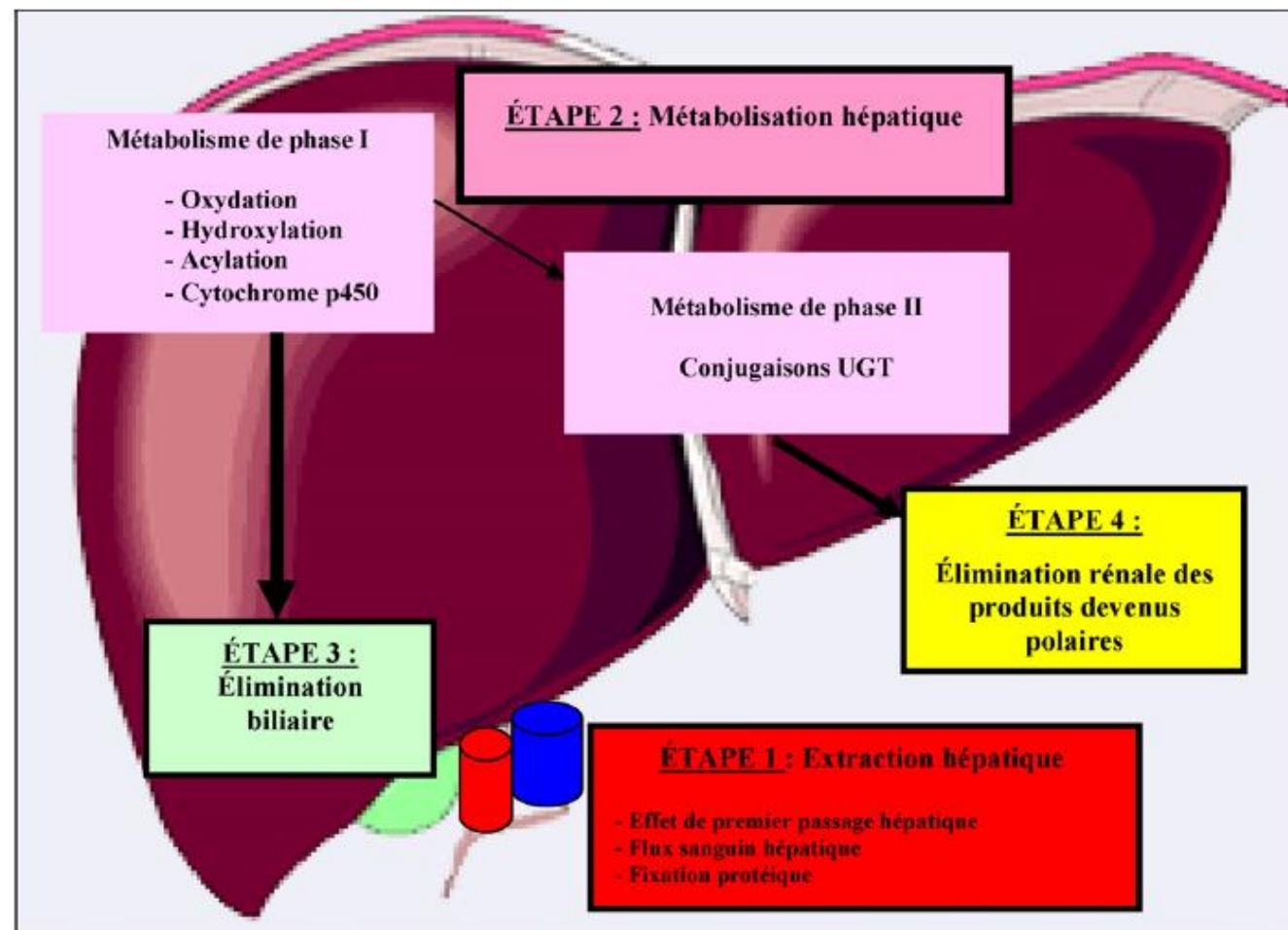


Figure 1 Métabolisme hépatique des médicaments. Représentation schématique.

1.1 EXTRACTION HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

Lorsque le médicament a une **forte affinité** pour l'hépatocyte, une fraction de la dose absorbée par voie orale est captée lors du premier passage dans le sang porte (avant d'atteindre la circulation générale)

= **EFFET DE PREMIER PASSAGE HEPATIQUE** (*Limité si voie IV*)

- Lorsque l'extraction est totale ou presque totale, cette substance n'apparaît pas ou presque pas dans la circulation générale.
- La biodisponibilité (fraction de la dose administrée qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée) est influencé par le **flux sanguin hépatique** (ex: bas débit)

Médicaments à haut coefficient d'extraction hépatique dits « débits-dépendants »: antagonistes calciques, beta bloquants, opioïdes, lidocaïne

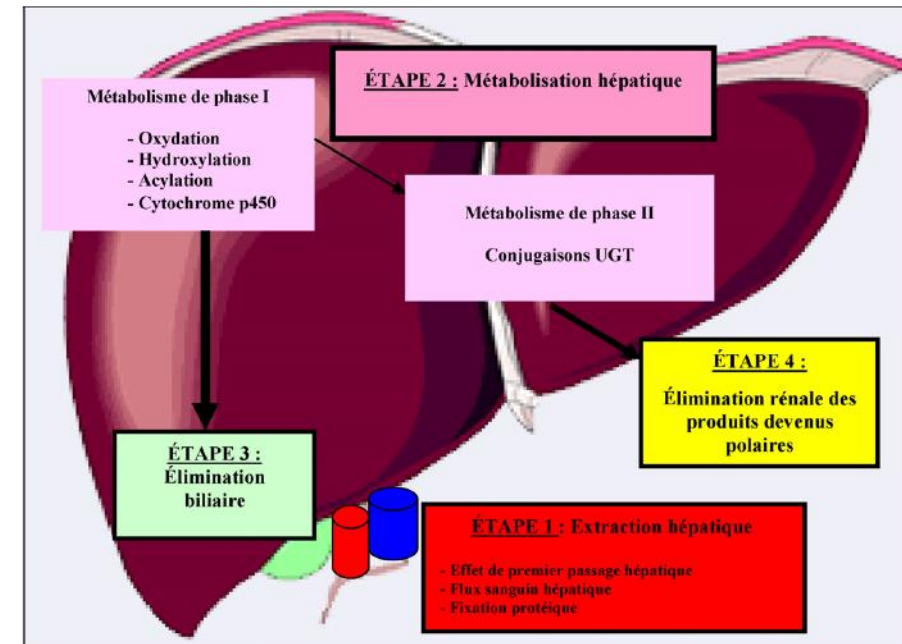


Figure 1 Métabolisme hépatique des médicaments. Représentation schématique.

1.2 EXTRACTION HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

FIXATION PROTEIQUE

Dans le plasma, deux protéines (synthèse hépatique) responsables de la fixation des médicaments:

- l'albumine (majoritaire, fixe médicaments acides)
- l'1-glycoprotéine acide (orosomucoïde, fixe substances basiques)

En cas d'hypoalbuminémie:

- diminution de la fixation protéique
- augmentation de la fraction libre des médicaments

EXTRACTION HEPATIQUE

L'extraction hépatique dépend :

- de la fixation protéique extracellulaire
- de la fixation intracellulaire.

Gradients de concentration entre foie et sang, déficitaire en cas d'insuffisance hépatocellulaire

Médicaments à bas coefficient d'extraction hépatique dits « enzymes dépendants »:

paracétamol, benzodiazépines, digitaliques, érythromycine

- effet de premier passage hépatique peu important
- sensibles aux phénomènes d'induction ou d'inhibition des enzymes hépatiques

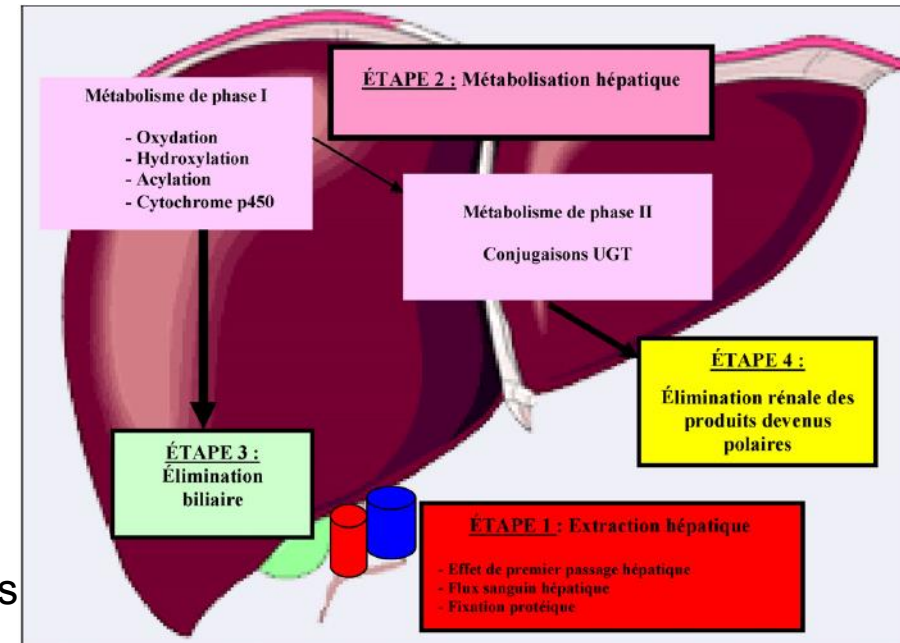


Figure 1 Métabolisme hépatique des médicaments. Représentation schématique.

2.1 METABOLISATION HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

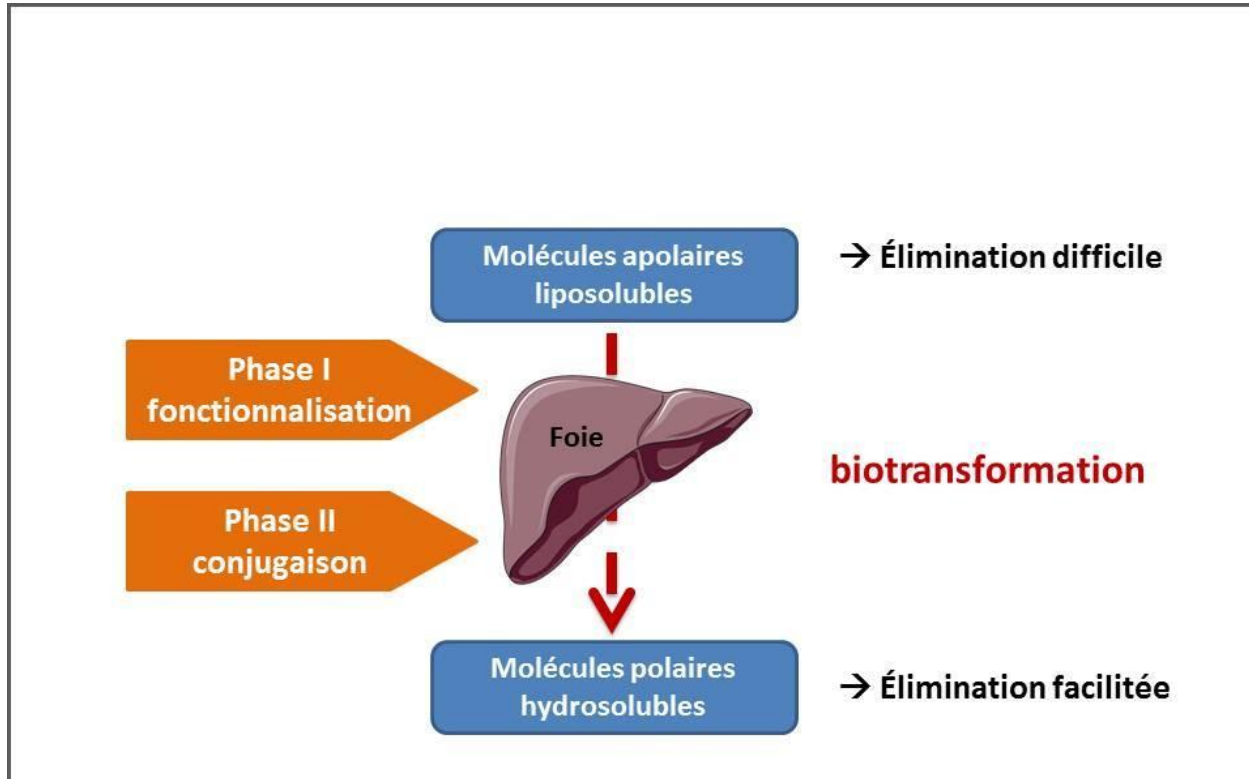
Processus de détoxification: transforme un composé actif en un métabolite inactif

(MAIS une activation des métabolites possible (effets indésirables))

Pour traverser les membranes biologiques et d'avoir accès à leur tissu cible, la plupart des médicaments sont **lipophiles**

Mais l'excrétion (rénale et biliaire) ne peut éliminer que les composants **hydrophiles**.

Le métabolisme hépatique permet la transformation de ces composants lipophiles en composés hydrophiles



2.2 METABOLISATION HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

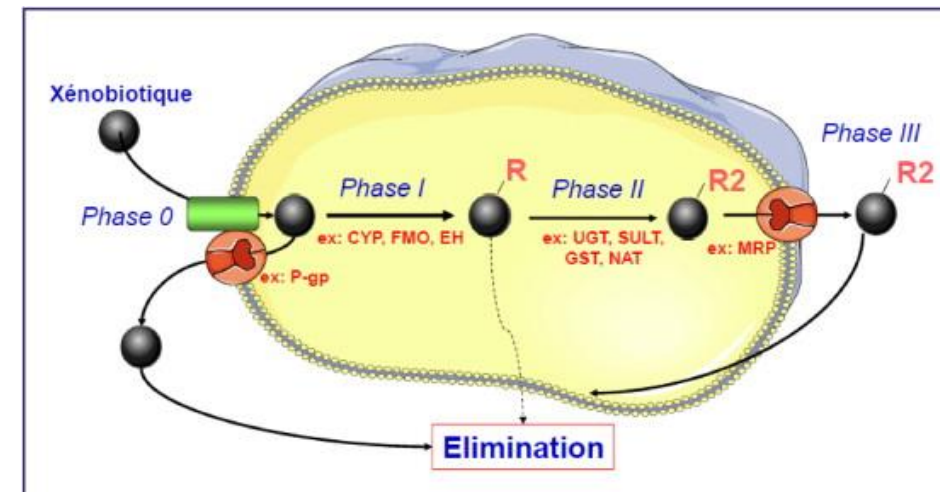
Phase I (fonctionnalisation): cytochrome P450 (CYP450).

- Système enzymatique à l'origine de réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse.
- Nomenclature qui permet de regrouper les systèmes enzymatiques concernés en grandes classes (cytochrome P450 3A4 [CYP3A4]).
- Impliqués chez l'homme: CYP 3A4, 2D6, 2C9, 1A2, 2C19
- Variabilité génétique = capacités individuelles du métabolisme hépatique différentes, « métaboliseur lent » ou « métaboliseur rapide »

Phase II (conjugaison)

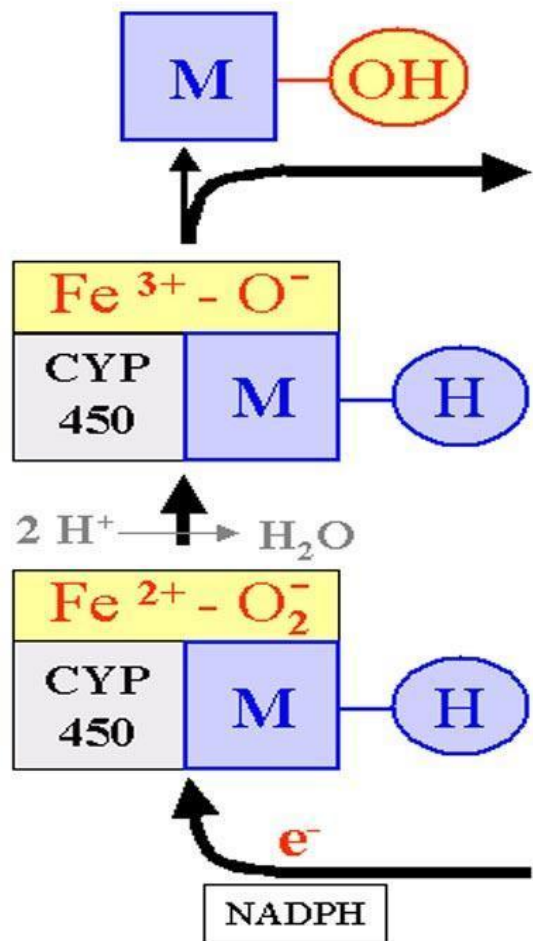
- Attacher un radical polaire à cette nouvelle molécule pour la rendre hydrophile (élimination)
- Glycuro ou sulfoconjugaison.

Phase III: transport

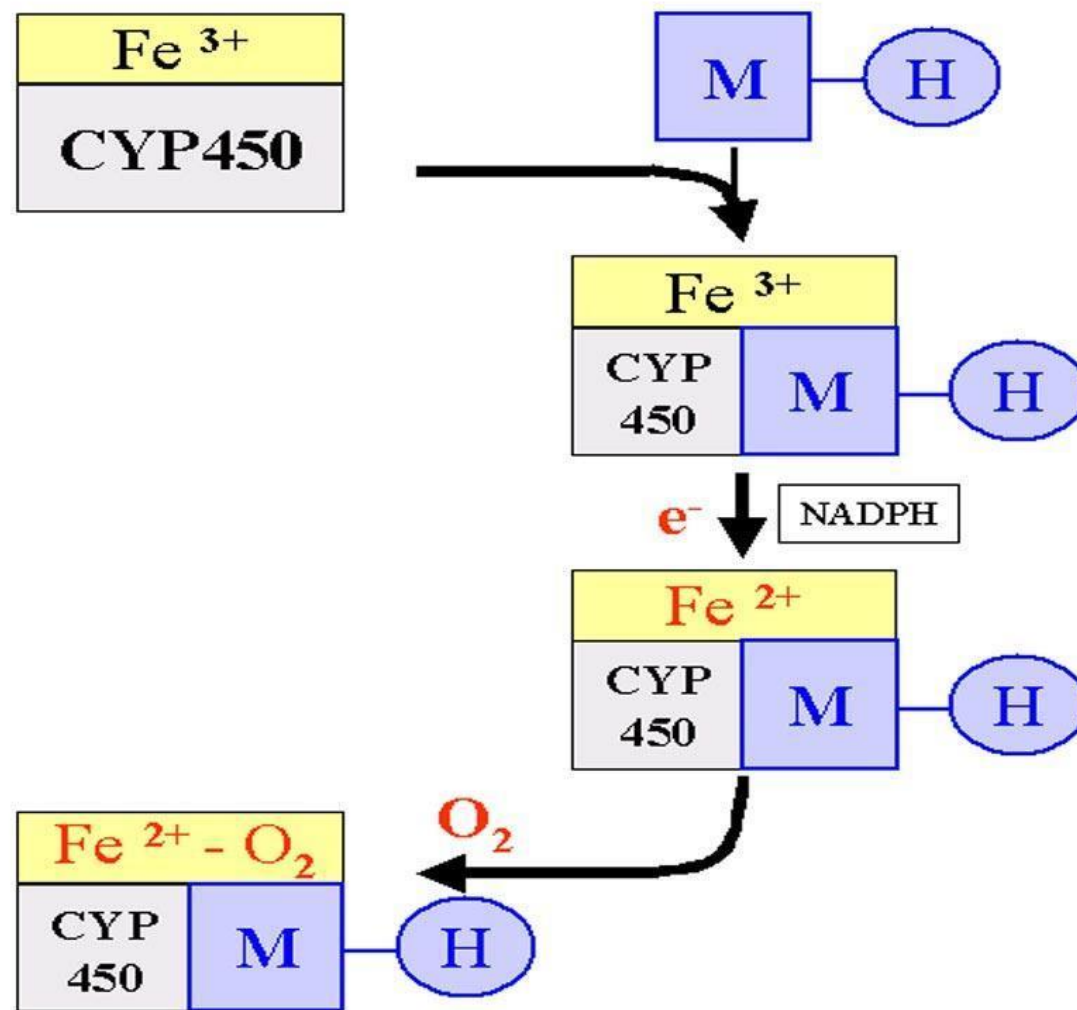


Cytochrome P450 (CYP450)

métabolite actif ou inactif, hydrophile



médicament lipophile



3.1 CLAIRANCE BILIAIRE DES MEDICAMENTS

- seconde voie d'élimination (après le rein)
- éliminer les molécules métabolisées ou non
- peut être contrebalancé par un cycle entéro-hépatique :
 - la bile contenant la molécule, souvent sous forme d'un dérivé conjugué, est déversée au niveau duodénal.
 - Les substances conjuguées peuvent subir une hydrolyse (déconjugaison) et redonner naissance à la molécule initiale.
 - Elle est alors à nouveau résorbée et rejoint en partie la circulation générale.
 - On constate alors un effet rebond au niveau des concentrations plasmatiques (un second pic plasmatique).
- Ce type d'élimination est peu diminuée en cas d'insuffisance rénale.

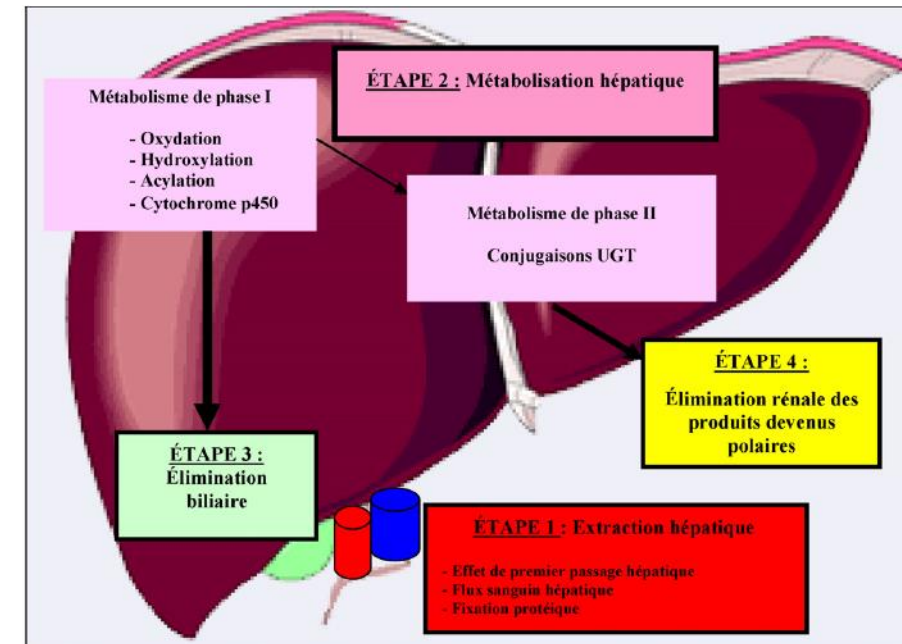


Figure 1 Métabolisme hépatique des médicaments. Représentation schématique.

3.2 EXCRETION RENALE DES MEDICAMENTS

- concerne le médicament sous forme inchangée et ses métabolites.

Elimination par filtration glomérulaire

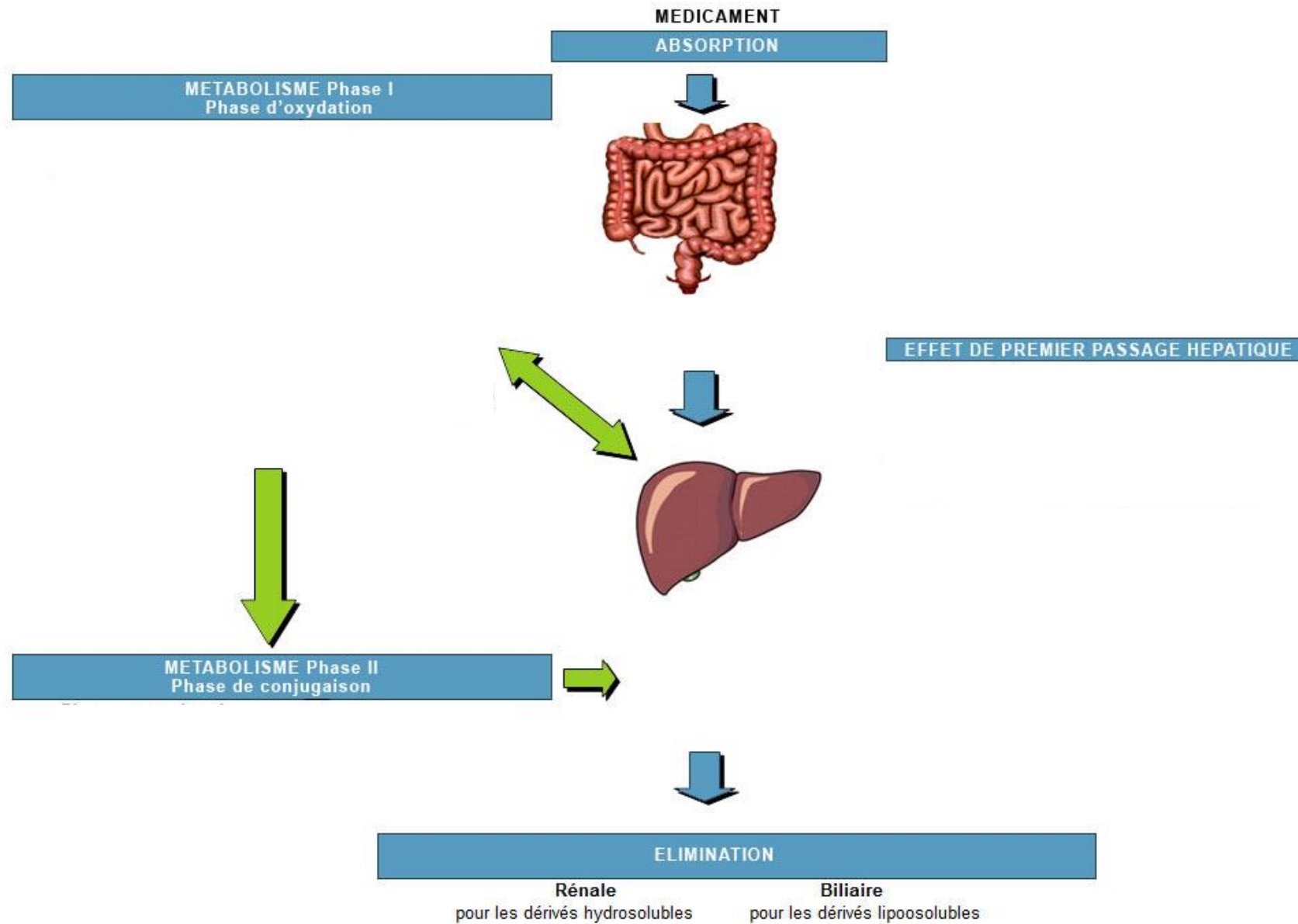
- purement passif et ne dépend que des différences de pression de part et d'autre de la paroi glomérulaire.
- dépend de la taille des molécules : le glomérule agit comme un filtre
 - laisse passer les substances dont le poids moléculaire est < 65000 Da
 - les grosses molécules comme les protéines ne peuvent être éliminées par filtration glomérulaire (albumine), seule la fraction libre des médicaments liés à l'albumine peut être filtrée.

PLUS UN MÉDICAMENT EST FIXÉ AUX PROTÉINES PLASMATIQUES, MOINS IL POURRA ÊTRE SUJET À LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE (FRACTION LIBRE FAIBLE).

Elimination par sécrétion tubulaire

- au niveau du tube contourné proximal.
- phénomène actif (transporteurs), donc saturable
- une compétition peut s'exercer entre différentes molécules.
- pénicillines, antiviraux, metformine.

EN RESUME...



Du bon usage du médicament

Insuffisance rénale et hépatique

1. Un peu de pharmacocinétique en situation normale
2. Impact de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'insuffisance rénale sur le métabolisme des médicaments
3. Dans « la vraie vie »
 1. Insuffisance hépatique
 2. Insuffisance rénale

CONSEQUENCES DE L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE

Tableau 1 Conséquences pharmacologiques de l'insuffisance hépatocellulaire.

Modifications pharmacocinétiques

Rétention hydrosodée : augmentation du volume de distribution

→ particulièrement pour médicaments hydrophiles

Diminution de la synthèse protéique : diminution de la fraction liée aux protéines

→ augmentation de la fraction libre

Diminution du débit sanguin hépatique fonctionnel : diminution de la clairance

→ diminution de l'effet de premier passage hépatique, aggravé par shunts spontanés ou chirurgicaux (TIPS)

Diminution de l'activité enzymatique hépatique : diminution de la clairance

→ influence dépend de la réaction prédominante (phase I ou II)

Cholestase : augmentation de la demi-vie d'élimination

Insuffisance rénale associée : augmentation de la demi-vie d'élimination

Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire

Drugs adaptation in liver failure



INFLUENCE DE L'INSUFFISANCE RENALE SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS

▶ Absorption

- Modification pH gastrique
- ↘ perméabilité
- ↗ métabolisme intestinal

▶ Distribution

- ↗ VD
- ↘ liaison protéines

↗ ↗ concentrations plasmatiques

▶ Métabolisme

- ↘ captage hépatique
- ↘ activité enzymatique

▶ Elimination ↘

- Filtration G, sécrétion et reabsorption tubulaire

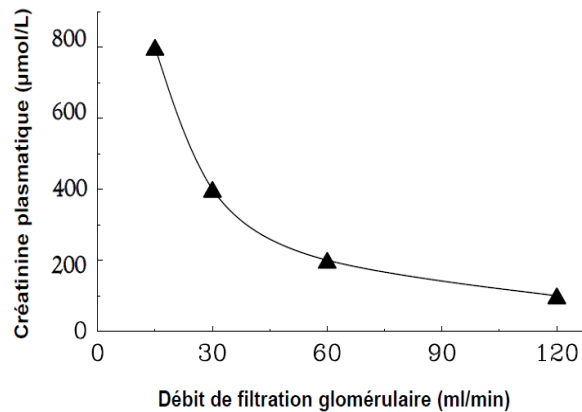


Du bon usage du médicament

Insuffisance rénale et hépatique

1. Un peu de pharmacocinétique en situation normale
2. Impact de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'insuffisance rénale sur le métabolisme des médicaments
3. Dans « la vraie vie »
 1. Insuffisance rénale
 2. Insuffisance hépatique

INSUFFISANCE RENALE CHOISIR SON OUTIL



- **aMDRD**
- est valide chez les sujets obèses (IMC > 30 kg/m)
- et chez les sujets âgés.
- et dans plusieurs situations cliniques : transplantation, cancer, etc...

- **CKD-EPI**
- utilise les mêmes variables que la formule aMDRD,
- plus performante pour des DFG > 60 ml/min
- présente des résultats similaires pour des DFG inférieurs à 60 ml/min/1,73m².

LA CREATININE N'EST PAS UN BON OUTIL

SAVOIR CHOISIR LE BON DFG

INSUFFISANCE RENALE: ESTIMATION DU DFG

MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation*)

Version simplifiée (chez l'homme) = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

Dans sa version complète, les facteurs Urée et Albuminémie sont inclus dans l'équation.

x 1,21

x 0.742

x 0.95

pour les sujets d'origine africaine (African American)

pour les femmes

si le dosage de la créatinine est calibré ID-MDS *

CKD EPI

DFG = $141 \times \min(\text{Scr/K}, 1)^a \times \max(\text{Scr/K}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018$ (si sexe = femme)

Scr : créatinine sérique ($\mu\text{mol/L}$)

K : 62 pour les femmes et 80 pour les hommes

a : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

min indique le minimum de Scr/K ou 1






max indique le maximum de Scr/K ou 1





calculateurs



MDRDs - CKD-EPI - Cockcroft

DFG Estimation du débit de filtration glomérulaire Age : ans Créatinine : (si décimales, utilisez des points au lieu de virgules)-- Unité : $\mu\text{mol/l}$ mg/l-- IDMS : non mesure standardisée Sexe : homme femmeEthnie : non africain africain-américain MDRDs : ml/min/1,73 m² stade MRC CKD-EPI : ml/min/1,73 m² stade MRC 

Standardisation IDMS indispensable pour l'équation du CKD-EPI

Calculer

Réinitialiser

Clairance Calcul de clairance de la créatinine - Cockcroft-Gault Activer : Poids : kg (si décimales, utilisez des points au lieu de virgules)Cockcroft : ml/min stade MRC 

Calculer

Réinitialiser

Calculateur par Q. Meulders.

Les formulaires des calculs MDRDs et CKD-EPI ont été vérifiés et validés par le Dr Marc Froissart.

Ce calculateur est recommandé par l'Agence de Biomédecine.

Il tient compte du Guide parcours de soins de l'HAS à propos de "Maladie rénale chronique de l'adulte"

<http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>

CYSTACINE C

- Protéine de 16 Kda
- Inhibiteurs des protéinases
- Production constante par toutes les cellules nucléées
- Librement filtrée et réabsorbée par le TCP
- Sa concentration est totalement dépendante du DFG
- Taux influencés par l'inflammation, les troubles thyroïdiens, les CTC, tabac...
- 2 méthodes de mesure non standardisées: turbidimétrie/néphélométrie
- 2 équations
 - CKD EPI cystatine C (= CKD EPI créat)
 - CKD EPI combinée: cystatine C et créatinine (> CKD EPI créat)
- Recommandations KDIGO: utilisation de l'équation CKD EPI combinée si:
 - La mesure du DFG avec la créatinine n'est pas précis
 - Le DFG est entre 45 et 49ml/min sans autres marqueurs d'atteinte rénale.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C

Lesley A. Inker, M.D., Christopher H. Schmid, Ph.D., Hocine Tighiouart, M.S., John H. Eckfeldt, M.D., Ph.D., Harold I. Feldman, M.D., Tom Greene, Ph.D., John W. Kusek, Ph.D., Jane Manzi, Ph.D., Frederick Van Lente, Ph.D., Yaping Lucy Zhang, M.S., Josef Coresh, M.D., Ph.D., and Andrew S. Levey, M.D., for the CKD-EPI Investigators*

CAS DANS LESQUELS LES FORMULES SONT PEU FIABLES

- Ages extrêmes
- Poids extrêmes
- Dénutrition
- Troisième secteur

» MESURE DU DFG



INSUFFISANCE RENALE: MESURE DU DFG

AVANTAGES

Inuline

- Élimination rénale par filtration glomérulaire exclusive
- Absence de métabolisme extra rénal
- Clairance plasmatique et urinaire

51Cr-EDTA

125I-iothalamate

99mTc-DTPA

- Injection unique d'une faible
- dose suivie de prélèvements sanguins
- Clairance plasmatique et urinaire
- Précision de la mesure

Iohexol

- Injection unique d'une faible dose suivie de prélèvements sanguins
- Précision de la mesure

INCONVENIENTS

- Épreuve longue
 - Nécessité d'une perfusion continue
 - Techniques de dosage délicates
 - Limites d'utilisation chez le diabétique
 - Cout
-
- Substances irradiantes
 - Injection uniquement dans les laboratoires agréés
 - Contrôle de la qualité du marquage nécessaire et période physique courte pour le 99mTc-DTPA
 - Sécrétion tubulaire pour le 125I-iothalamate
-
- Praticabilité réduite du fait de l'HPLC
 - CI allergie PdC iodés



INSUFFISANCE RENALE: DEFINITION

Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (mL/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).



INSUFFISANCE RENALE DANS LA MUCOVISCIDOSE

Difficile à estimer

Tableau 8.4. Répartition des autres éléments de morbidité

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	696	856	904	894	773	796	598	435	755	6707	
Arthropathie	.	3	8	10	14	18	25	11	26	115	1.7 %
Cancer	.	.	.	2	3	5	7	5	27	49	0.7 %
Dépression (évaluée et suivie)	.	.	7	10	20	34	36	26	62	195	2.9 %
Incontinence urinaire	.	3	4	6	8	9	6	11	12	59	0.9 %
Insuffisance rénale terminale	1	.	.	3	2	8	10	15	21	60	0.9 %
Pathologie osseuse	.	2	16	33	61	87	64	46	121	430	6.4 %
Surdité / Hypoacousie	2	9	11	19	33	57	51	47	76	305	4.5 %



INSUFFISANCE RENALE APRES TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Outcome	<u>Within 1 Year</u>	<u>Within 5 Years</u>	<u>Within 10 Years</u>
Renal Dysfunction	22.9%	53.9%	72.0%
Abnormal Creatinine \leq 2.5 mg/dl (200 μ mol/l)	15.4%	34.7%	39.3%
Creatinine > 2.5 mg/dl	5.4%	14.8%	19.5%
Chronic Dialysis	2.0%	3.5%	7.9%
Renal Transplant	0.1%	0.9%	7.9%
Diabetes	21.0%	35.9%	5.2%
Bronchiolitis Obliterans Syndrome	9.1%	41.6%	66.2%



INSUFFISANCE RENALE: ADAPTATIONS POSOLOGIQUES

Pourquoi faire ?

- Risque de surdosage et/ou d'accumulation= risque d'effets secondaires
- Risque de sous dosage/inefficacité
- Maintenir les concentrations plasmatiques dans la fourchette thérapeutique

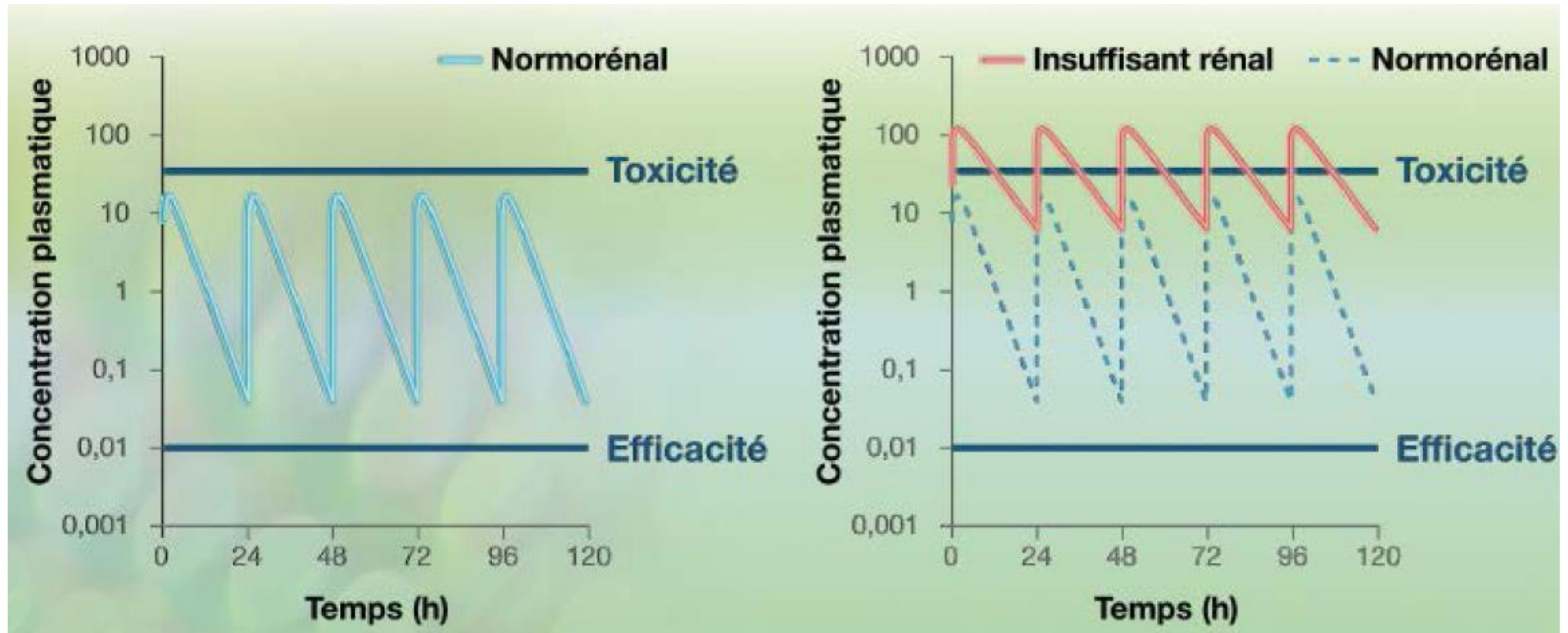
- Médicaments pour lesquels l'excrétion urinaire est majoritaire:
 - 87% des antibactériens
 - 48% des antifongiques et antiparasitaires
 - 65% des antiviraux

Comment ?

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

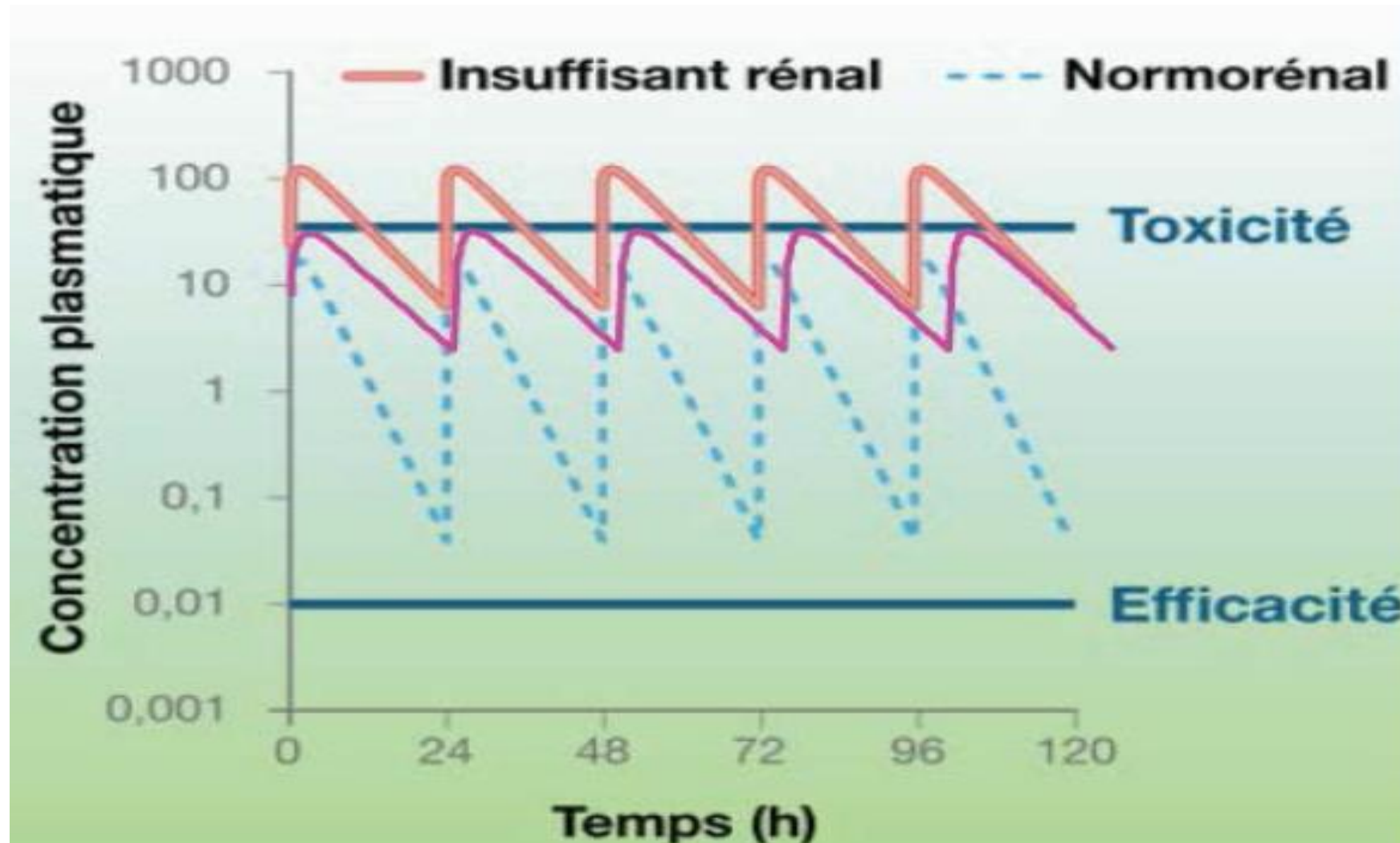


INSUFFISANCE RENALE: ANTIBIOTIQUES



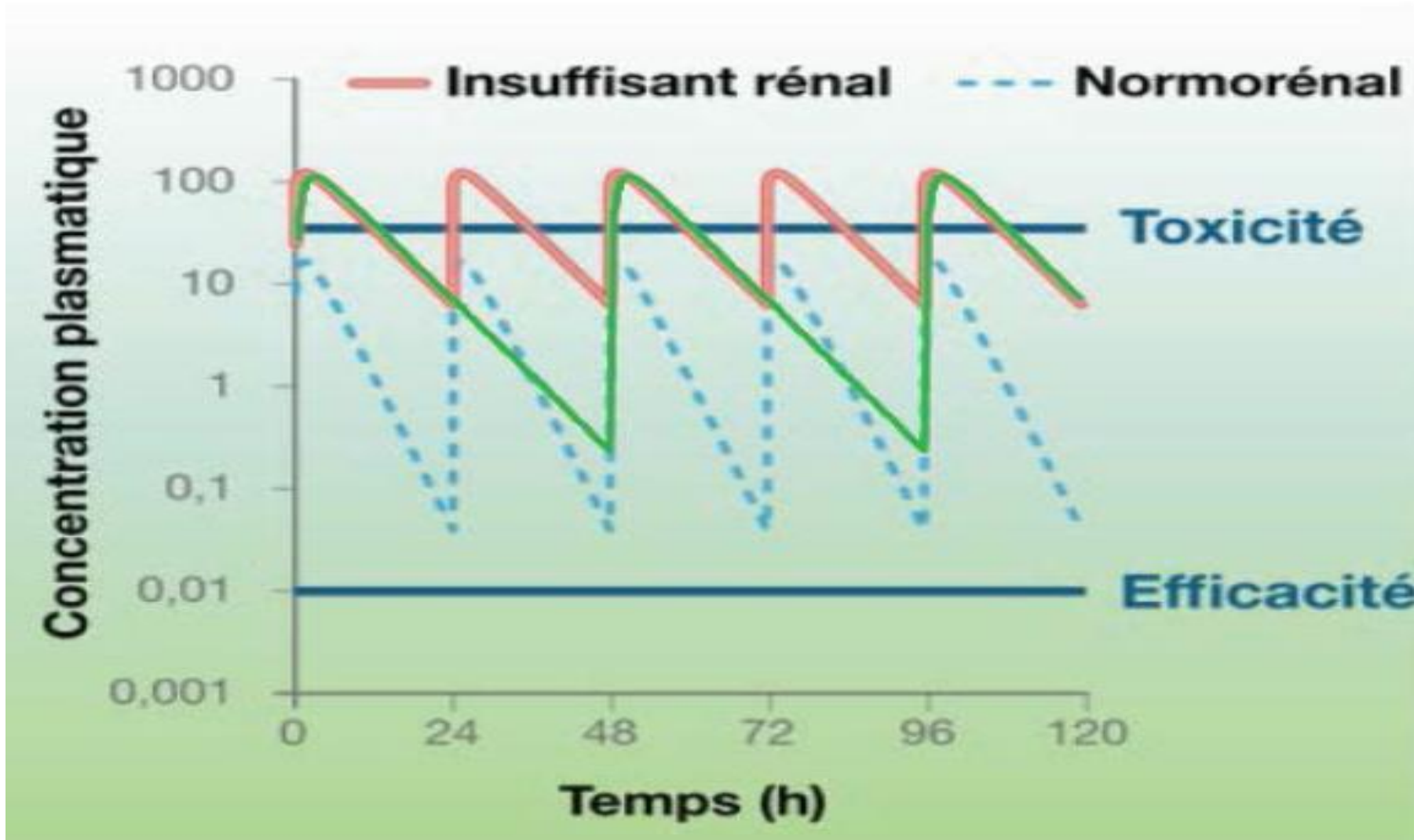
INSUFFISANCE RENALE: ANTIBIOTIQUES

METHODE DE LA DOSE



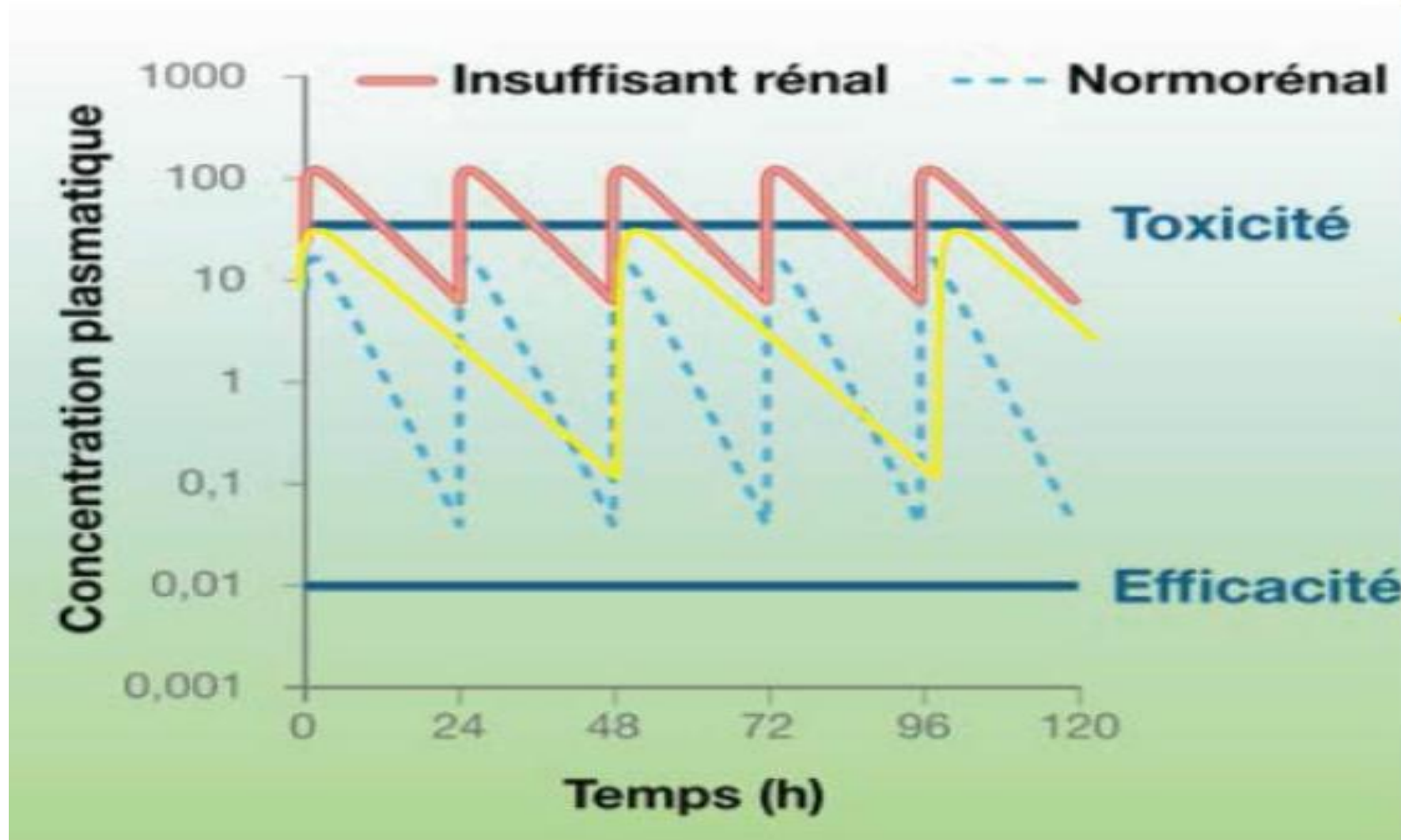
INSUFFISANCE RENALE: ANTIBIOTIQUES

METHODE DE L'INTERVALLE



INSUFFISANCE RENALE: ANTIBIOTIQUES

METHODE MIXTE



INSUFFISANCE RENALE: ANTIBIOTIQUES

- ▶ ATB temps dépendants
 - Méthode de la dose
 - \searrow dose unitaire et maintien de l'intervalle
- ▶ ATB concentration dépendants
 - Méthode de l'intervalle
 - \nearrow de l'intervalle entre 2 doses
- ▶ Parfois, mélange des 2



OU TROUVER L'INFORMATION ?

12^e Journée des Référents en Antibiothérapie

SAINT-MALO Palais du Grand Large

mercredi 21 juin 2017



Adaptation des posologies d'anti-infectieux à la fonction rénale : actualisation du GPR

Serge Alfandari (Tourcoing)

Vanina Meyssonier (Paris – Croix St Simon)

L'équipe SPILF/GPR

SPILF: Alexandre Bleibtreu; Perrine Bortolotti; Emmanuel Faure; Amel Filali; Rémy Gauzit; Marie Gilbert; Adrien Lemaigen; Philippe Lesprit; Rafael Mahieu; Vanina Meyssonier; Maja Ogielska; Juliette Romaru; Dominique Salmon; Serge Alfandari

GPR: Blandine Aloy; Vincent Launay Vacher



Atelier SiteGPR
44èmes Séminaires Universitaires de Néphrologie
7 février 2018



MANIEMENT DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL

Actualisation de SiteGPR à la pratique clinique
en infectiologie

L'équipe SPILF/GPR

SPILF: Alexandre Bleibtreu; Perrine Bortolotti; Emmanuel Faure; Amel Filali; Rémy Gauzit; Marie Gilbert; Adrien Lemaigen; Philippe Lesprit; Rafael Mahieu; Vanina Meyssonier; Maja Ogielska; Juliette Romaru; Dominique Salmon; Serge Alfandari

GPR: Blandine Aloy; Vincent Launay Vacher

<http://sitegpr.com/fr/rein/en-savoir-plus/infectiologie-et-insuffisance-renale/>





LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

ACCUEIL

REIN ▾

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ▾

GROSSESSE ET ALLAITEMENT ▾

EN SAVOIR PLUS ▾



LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

INSCRIPTION GRATUITE

18 février 2019

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE

MÉDICAMENT

PRODUITS DE SANTÉ

BIOLOGIE

SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

s'est prononcée dans une recommandation à l'ensemble des acteurs de santé sur la prévention des risques de iatrogénies médicamenteuses et le dépistage de la maladie rénale chronique le 12 Février dernier



[Lire la suite >](#)



28 septembre 2018

SUN 2019 ATELIER GPR

Professionnels de Santé impliqués dans la prise en charge des patients insuffisants rénaux : Notez les dates des SUN 2019 !



[Lire la suite >](#)



28 septembre 2018

LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

GPR : Ensemble pour le Bon Usage Clinique des Médicaments. Notre approche, notre mission.

Lecture



[Lire la suite >](#)

+ d'actualités



Estimation de la fonction rénale chez l'adulte

Âge*

27

Créatininémie*

60

 $\mu\text{mol/l}$ 

mg/l



mg/dl

Sexe*



Homme



Femme

Origine ethnique*



Afro-Américain



Non Afro-Américain

Poids (kg)

45

Taille (cm)

163

CALCULER

* Champs obligatoires

[Consulter les références](#)

Résultats

En poursuivant la navigation sur ce site, vous acceptez l'utilisation de cookies. [Accepter](#) [En savoir plus](#)

Résultats

Pour l'adaptation posologique des médicaments, le DFG doit être rapporté à la surface corporelle du patient (formule CKD-EPI ou aMDRD corrigée).

Attention l'IMC étant $< 18,5$ les résultats des formules ci-dessous doivent être interprétés avec précaution.

SURFACE CORPORELLE & IMC	Surface corporelle	1.45 m ²
	IMC	16.90 kg/m ²
FORMULE AMDRD	Débit de filtration glomérulaire	140.18 ml/min/1,73 m ²
	Stade de l'insuffisance rénale	stade 1 si marqueur d'atteinte rénale associé
FORMULE AMDRD CORRIGÉE	Débit de filtration glomérulaire	117.89 ml/min
	Surface corporelle	1.45 m ²
		ADAPTATION POSOLOGIQUE
FORMULE CKD-EPI	Débit de filtration glomérulaire	131.04 ml/min/1,73 m ²
	Stade de l'insuffisance rénale	stade 1 si marqueur d'atteinte rénale associé
FORMULE CKD-EPI CORRIGÉE	Débit de filtration glomérulaire	110.20 ml/min
	Surface corporelle	1.45 m ²
		ADAPTATION POSOLOGIQUE
FORMULE COCKCROFT & GAULT	Clairance de la créatinine	104.17 ml/min





REIN

INTERACTION
MÉDICAMENTEUSE

GROSSESSE ET
ALLAITEMENT

Rein – adaptation posologique

Recherche par DCI ou nom commercial

ceftaz

Ceftazidime

Ceftazidime + Avibactam



Recherche par DCI ou nom commercial

🔍 Ceftazidime

×

CEFTAZIDIME

Votre patient est-il ?

NON DIALYSÉ

Veillez saisir le DFG (ml/min)

118



Veillez rentrer une valeur
comprise entre 1 et 90

EN
HÉMODIALYSE

EN DIALYSE
PÉRITONÉALE
CONTINUE
AMBULATOIRE

HDVVC



DCI	Ceftazidime
Indication	Administration continue
Voie d'administration	
Posologie usuelle chez le patient normorénal	<p>Dose de charge de 2 g suivie d'une perfusion continue de 6 g toutes les 24 h</p> <p>Des posologies différentes peuvent être proposées dans les infections graves, de site difficile à atteindre ou en cas de CMI limite. Dans ces cas-là, un dosage peut être intéressant.</p> <p>Mise à jour effectuée par le groupe SiteGPR-SPILF</p>
Fonction rénale	30 ml/min
Posologie identifiée	Dose de charge de 2 g suivie par 3 g/24 h
Commentaires	Il est nécessaire d'adapter la posologie de la ceftazidime chez le patient insuffisant rénal.
Effets indésirables liés à un surdosage	Troubles neurologiques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives)
Référence IRND	<input type="text" value="Cliquez pour consulter les références"/> ▼
Date de mise à jour	17 mai 2017

[EFFETS RÉNAUX ↗](#)

[DEMANDE D'INFORMATIONS](#)



Du bon usage du médicament

Insuffisance rénale et hépatique

1. Un peu de pharmacocinétique en situation normale
2. Impact de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'insuffisance rénale sur le métabolisme des médicaments
3. Dans « la vraie vie »
 1. Insuffisance rénale
 2. Insuffisance hépatique

CONSEQUENCES EN PRATIQUE CLINIQUE

Evaluation indirecte du risque hépatotoxique en lien avec l'IHC:

- Signes cliniques: encéphalopathie
- Signes biologiques: FV, albumine
 - Élévation des transaminases: cytolysse hépatique associée aux lésions de nécrose hépatocytaire
 - Cholestase: obstacle à l'élimination biliaire ou dysfonctionnement des transporteurs biliaires
 - Child-Pugh: gravité, adapté ?

En routine, mesure de la clairance hépatique est impossible

Rechercher une insuffisance rénale associée ++

- Fonction rénale des patients cirrhotiques difficile à évaluer
- Insuffisance rénale souvent sous estimée
- Synthèse d'urée et masse musculaire réduites

CHILD-PUGH ELEVE + CREAT ELEVEE + SEPSIS + CYTOLYSE
= FACTEUR DE RISQUE MAJEUR D'EFFET SECONDAIRE

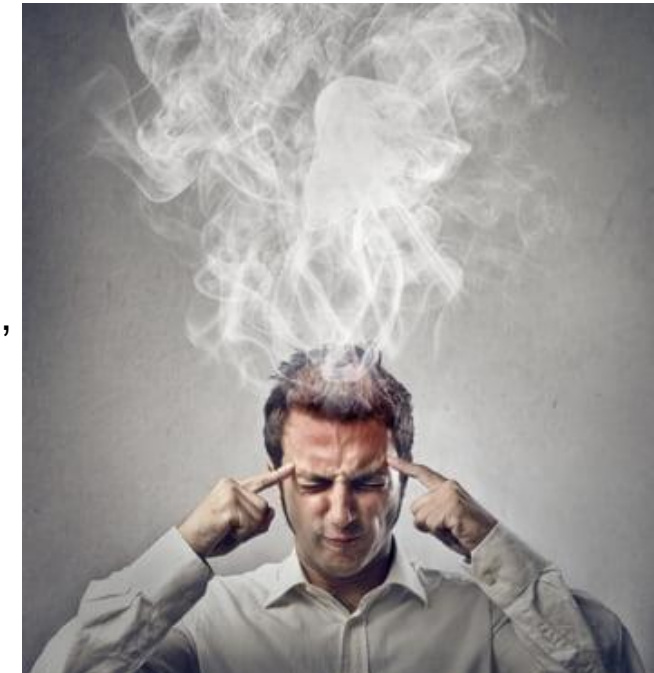
Tableau 2 Score de Child-Pugh.

Score de Child-Pugh			
Points	1	2	3
Albuminémie (g/L)	>35	30–35	<30
Ascite	absente	modérée	abondante
Encéphalopathie	absente	grade I–II	grade III–IV
Bilirubinémie (mg/L)	<20	20–30	>30
TP (%)	>70	50–70	<50
Classe A (5–6 points)	mortalité à 3 mois :		4%
Classe B (7–9 points)			14%
Classe C (10–15 points)			51%

Évaluation de la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire en cas de cirrhose.

CONSEQUENCES EN PRATIQUE CLINIQUE

- **Règles générales de choix des médicaments:**
 - Ne pas aggraver la maladie hépatique
 - Médicaments dont la durée d'action et les effets seront les moins perturbés par la maladie hépatique
- **Médicaments à coefficient d'extraction élevé:**
 - Biodisponibilité augmente
 - Clairance hépatique diminue
 - Réduire dose initiale +/- adapter dose d'entretien
- **Médicaments à coefficient d'extraction faible:**
 - Biodisponibilité non affectée
 - Clairance hépatique peut être diminuée
 - Réduire et espacer doses d'entretien
- **MAIS....**
 - Pour les médicaments qui sont transformés en métabolites pharmacologiquement actifs, le sort des métabolites doit être pris en compte.....
 - Interactions....
 - Variabilité génétique.....
 - Insuffisance rénale associée.....
 - Doser mais liaison aux protéines plasmatiques diminuée



CONSEQUENCES EN PRATIQUE CLINIQUE

- **BENZODIAZEPINES:** coefficient d'extraction bas dits « enzymes dépendants »:

- Allongement de la demi-vie d'élimination
- Diminuer les doses (/2 ou 3)
- Diminuer fréquence si utilisation prolongée

- **OPIACES:** haut coefficient d'extraction hépatique dits « débits-dépendants »

MORPHINE:

- Si cirrhose compensée: pharmacocinétique=sujet sain
- Si IHC: allongement demi-vie d'élimination, espacer les administrations

FENTANYL: cirrhose compensée: pharmacocinétique=sujet sain

SUFENTANYL: cirrhose compensée: pharmacocinétique=sujet sain

REMIFENTANYL: seul morphinique dont l'élimination est indépendante du métabolisme hépatique



CONSEQUENCES EN PRATIQUE CLINIQUE

ANTIBIOTIQUES:

AMINOSIDES	excrétion biliaire significative genta (30%)
PENICILLINES	30% de la dose métabolisée par le foie, $\frac{1}{2}$ vie d'élimination augmentée de 25%
CEPHALOSPORINES	pas d'influence de l'IHC sur C3G sauf cefotaxime, cefoperazone, ceftriaxone, doser ++
CARBAPENEMES	pas d'ajustement
QUINOLONES	augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination
GLYCOPEPTIDES	augmentation $\frac{1}{2}$ vie d'élimination, diminution de posologie, dosage ++
MACROLIDES	érythromycine peut inhiber CYP450 et diminuer clairance hépatique des BZD
METRONIDAZOLE	augmentation $\frac{1}{2}$ vie d'élimination, diminution de la clairance hépatique.

ANTIFONGIQUES:

AZOLES	augmentation $\frac{1}{2}$ vie d'élimination, garder même dose de charge mais diminuer de 15% la dose de fond
AMPHO B	toxicité dose-dépendante, moins de toxicité avec formes lipidiques

ANTIVIRAUX (ganciclovir et acyclovir): pas d'adaptation



Hepatox

VORICONAZOLE

- Biological disorders

Liver injury without clinical sign: 25
Maximal frequency: 54 %

- Acute disorders

Acute hepatitis: 22
Maximal frequency: 69 %
Acute cytolytic hepatitis: 8
Acute cholestatic hepatitis: 10
Massive hepatitis: 2

- Other data

Onset: 1 day to 1 year
Positive rechallenge: yes (2)
Mechanism: Immunoallergic, dose-dependant
Number of related references: 26
Selected ref: Mihaila RG. World J Gastroenterol 2015;7(14):1828-33.
Last update: 2015-10

Hepatox

CEFTAZIDIME

- Biological disorders

Liver injury without clinical sign: 79
Maximal frequency: 35.7 %

- Acute disorders

Acute hepatitis: 3
Maximal frequency: 2.5 %
Acute cytolytic hepatitis: 1
Acute cholestatic hepatitis: 2

- Other data

Onset: 3 days
Commentaries: SLUDGE
Mechanism: Immunoallergic, dose-dependant
Number of related references: 80
Selected ref: Picard M et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1(4):409-12.
Last update: 2014-09



Hepatox

Pierre Chaillet Médecine

★★★★★ 1

1 PEGI 3

! Cette application est compatible avec vos appareils.

Ajouter à la liste de souhaits

Acheter pour 3,59 €

- base de données bibliographique qui examine les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse,
- créée en 1980 par Michel BIOUS (MD, PhD),
- mis à jour mensuellement
- 1300 médicaments
- Références bibliographiques





LiverTox

Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

[Home](#) |
 [NIDDK](#) |
 [NLM](#) |
 [SIS Home](#) |
 [About Us](#) |
 [Contact Us](#) |
 Search

- [Home](#)
- [Introduction](#)
- [Clinical Course](#)
- [Phenotypes](#)
- [Immune Features](#)
- [Clinical Outcomes](#)
- [Causality](#)
- [Severity Grading](#)
- [Likelihood Scale](#)
- [Classes of Drugs](#)
- [Submit a Case Report](#)
- [Meetings/Alerts/News](#)
- [Information Resources](#)
- [Glossary](#)
- [Abbreviations](#)

ABOUT LIVERTO[®]X

LIVERTO[®]X is a freely available website that provides up-to-date, comprehensive and unbiased information about drug induced liver injury caused by prescription and nonprescription drugs, herbals and dietary supplements. LiverTox represents a collaborative effort by medical and scientific specialists to provide a central repository of clinical information in support of clinical and basic research on the prevention and control of drug induced liver injury. LiverTox also provides guidance to clinicians and healthcare providers on the diagnosis and management of this important cause of liver disease. LiverTox is a joint effort of the Liver Disease Research Branch of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) and the Division of Specialized Information Services of the National Library of Medicine (NLM), National Institutes of Health. The authors of LiverTox welcome any and all comments, particularly corrections or additions. The website is a living textbook that will be regularly updated and improved. The text of LiverTox is not copyright protected and its general use is encouraged. LiverTox can be referenced as a website: LiverTox.nih.gov [date accessed].

LiverTox Components

LiverTox has three major components:

- Introduction and overview of drug induced liver injury
- Specific drug records that provide concise data on the hepatotoxicity of medications, herbals and dietary supplements
- Case submission registry that allows users to provide comments about the LiverTox database and submit clinical cases to the LiverTox website.

<https://livertox.nlm.nih.gov>



PRENDRE EN COMPTE LES INTERACTIONS...

Mise à jour de la base le
20/03/2019
v4.2.4 déployé le 29/08/2017

ACCUEIL LISTES
PRATIQUES

RECOMMANDATIONS ANALYSE LIVRET THÉRAPEUTIQUE INFORMATIONS
UTILILES

ACTUALITÉS NOS OFFRES QUI SOMMES-
NOUS



ANALYSE INTERACTION (IN)COMPATIBILITÉ

Détecter les interactions médicamenteuses
cliniquement significatives

Les produits diététiques ne rentrent pas en compte dans l'analyse

Afficher les spécialités supprimées (NSFP)

Type du terme Médicament, substance active ou excipient

Nom du terme

Terme sélectionné

Liste de spécialités Interagissant avec le terme sélectionné

Rechercher

Tout effacer

En poursuivant votre navigation sur ce site, vous acceptez l'utilisation de cookies pour vous proposer des contenus et services adaptés à vos centres d'intérêts. [En savoir plus et gérer ces paramètres.](#)



Le site de référence des professionnels de santé

Dans tout le site

Asthme, aspirine, amoxicilline...

Rechercher

Historique

Recherche alphabétique : 1-9 A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z | Index



Médicaments

Dispositifs médicaux,
parapharmacie...

Interactions
et convertisseurs

Prises en charge
thérapeutiques

Communauté Vidal

Tutoriel interactions médicamenteuses

TUTORIEL DU MODULE INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

The screenshot shows the VIDAL.fr website interface for the 'Module IAM' (Interactions Médicamenteuses). The search results for 'DAKTARIN 2% gel bucc' are displayed. The interface includes a navigation menu with options like 'ACTUALITÉS', 'RECHERCHE PAR CLASSE THÉRAPEUTIQUE', 'VIDAL RECORDS', 'DETECTION D'INTERACTION (I)', 'EQUIVALENCES INTERNATIONALES', 'IDENTIFICATEUR DE MÉDICAMENT', and 'BASE DE TOXICOLOGIE'. The main content area shows the product name 'DAKTARIN 2% gel bucc' with a video player and a 'Rechercher plus tard' button. Below the product name, there is a 'MONOGRAPHIE' section with 'SYNTHÈSE' and 'INFORMATIONS LABORATOIRE'.

MONOGRAPHIE

SYNTHÈSE

Classification pharmacothérapeutique VIDAL :
Stomatologie : Antifongiques locaux (Miconazole)

Classification ATC :
VOIES DIGESTIVES ET MÉTABOLISME - PRÉPARATIONS STOMATOLOGIQUES -
PRÉPARATIONS STOMATOLOGIQUES - ANTINFECTIEUX POUR TRAITEMENT ORAL
LOCAL (MICONAZOLE)

INFORMATIONS LABORATOIRE

JANSSEN-Cilag
1, rue Camille-Desmoulin, TSA 91003
92787 Issy-les-Moulineaux cedex
Info médical et Pharmacovigilance
Tél (n° Vert) : 08 00 25 50 75
E-mail : medisource@its.pf.com

DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE (1)

En résumé....

C'est compliqué

- Evaluation de la fonction rénale et hépatique
- Maniement des médicaments dans ces deux situations
- Encore pire si combinaison des deux !!!

Insuffisance hépatique:

- Evaluer le moins mal possible...
- Choisir le moins hépatotoxique pour ne pas aggraver les choses
- Espacer ou diminuer

Insuffisance rénale

- MDRD
- Espacer ou diminuer
- Attention à ne pas sous-traiter
- Attention aux faux-amis (médicaments à « élimination hépatique »)
- GPR ++

DOSER.....



Merci:

Sophie Hillaire

Sophie Buyse

Leïla Tricot

Charlotte Roy

Sylvie Colin de Verdiere

Et merci à vous pour votre attention