

# Antifongiques et insuffisance rénale

Quel avenir pour les formes liposomales ?

6 juin 2018

DESC Réanimation médicale

Dr Raphaël CLERE-JEHL (CCA)  
Réanimation Médicale  
Nouvel Hôpital Civil - Strasbourg

# Antifongiques

- Polyène (amphotéricine B)
- Azolés
- Echinocandines (caspofungine)
- Antimétabolites (flucytosine)

# Anti-fongiques contre-indiqués

- **Polyènes: Amphotéricine B non liposomale :**
  - Contre-indiquée à tous les stades
  - Induit/majore des insuffisances rénales
  - A partir dose cumulative 5 grammes: risque d'insuffisance rénale permanente
  - Interaction avec autres néphrotoxiques:
    - Aminosides
    - Ciclosporine

# Anti-fongiques contre-indiqués

- Pas d'autre contre-indication absolue

# Infections fongiques: Que faire en cas insuffisance rénale ?



# Adaptation des doses

- **Polyènes: Amphotéricine B :**
  - En théorie pas d'adaptation de dose
  - Préférer forme liposomale (3 mg/kg/j)
  - Arrêt amphotéricine B non liposomale si atteinte rénale induite !
  - Non dialysable ! (liposomale ou non)

# Indications formes liposomales

Amphotéricine B liposomale / indications :

- Ttmt antifongique empirique si neutropénie fébrile
  - surtout si allogreffés,
  - néphrotoxiques associés (aminosides)
- 2<sup>ème</sup> intention dans Aspergillose invasive
- Infection à Candida et cryptocoques chez VIH
  - Si insuffisance rénale (créatinine > 220 µmol/L ou Cl < 25 mL/min)
    - Pré-existante
    - Ou induite par amphotéricine B
- Pour mémoire : 2<sup>ème</sup> intention sur leishmanioses





# Adaptation des doses

- **Azolés:** exemple fluconazole pour candidose systémique :
  - Clairance 90 mL/min : 800 mg à J1 puis 400 mg/j
  - Clairance 30 mL/min : 800 mg à J1 puis **400 mg/48h**
  - Hémodialyse : 800 mg à J1 puis **400 mg\*3/sem**  
→ **Dialysable donc fin de séance**
  - Epuration continue : 400 à 800 mg/j

# Adaptation des doses

- **Azolé**s: exemple voriconazole pour aspergillose :
  - Clairance 90 mL/min : 6mg/kg/12h à J1 puis 4mg/kg/12h
  - Clairance 30 mL/min : idem **MAIS** préférer forme per os
  - Hémodialyse : **Non dialysable donc idem (per os)**
  - Epuration continue : Idem

# Adaptation des doses

→ Attention : au sein d'une même classe : molécules dialysables et non dialysables

→ Se référer au GPR

# Interactions à connaître

- Cas particulier : Azolés chez les transplantés rénaux
- Azolés = inhibiteurs Cytochrome P<sub>450</sub>
  - Attention anti-calcineurines
  - Risque surdosage si ajout azolé
  - → risque d'insuffisance rénale (mécanisme indirect)

# Adaptation des doses ?

- **Echinocandines: caspofungine:**  
Cas simple !
  - 70 mg à J1 puis 50 à 70 mg/j selon poids
  - PAS d'ADAPTATION à la fonction rénale
  - Non dialysable !

# Adaptation des doses

- Antimétabolites: flucytosine
  - Clairance 90 mL/min : 25 à 50 mg/kg/6h
  - Clairance 30 mL/min : 25 à 50 mg/kg/12h
  - Hémodialyse : 25 mg/kg \* 3/sem  
→ Dialysable donc fin de séance
  - Epuration continue : 25 à 30 mg/kg/48h  
→ Doser taux résiduel

# Adaptation des doses

- Antimétabolites: flucytosine
  - Mise en garde: surdosage grave en cas d'I Renale
    - Hématotoxicité, pancytopenie (idem chimiothérapie)
    - Toxicité digestive majeure
  - Taux résiduel à ne pas dépasser : **100 µg/mL**
  - Hémodialyse : effet rebond post-séance
    - **Doser 4 à 6 heures après fin de séance**

# CONCLUSION

- « Take home messages »
  - Peu/pas d'adaptation:
    - Echinocandines
    - Amphotéricine B liposomale
  - Restriction d'utilisation amphotéricine B non liposomale
    - penser forme liposomale dès que atteinte rénale
  - Azolés: utilisables avec adaptation



- Questions ?





**Merci de votre attention !..;)**

# Critiques d'articles

# Critiques d'articles

## Article Voriconazole vs amphotéricine B

- Critiques:
  - Utilisation ampho B non liposomale
  - Insuff rénale inaugurale: exclue
- Information importante:
  - Néphrotoxicité ampho B survenant bien en-deça du seuil cumulatif connu (en aigu: + toxique)
  - Même avec relai par azolé
  - Voriconazole IV: pas de morbidité sur-ajouté malgré toxicité théorique SBECD

# Critiques d'articles

Article Voriconazole *IV chez Insuff rénale*

- Critiques:
  - Rétrospectif
- Information importante:
  - Concerne patient avec insuff rénale pré-existante
  - Pas plus d'atteinte rénale et/ou hépatique en cas d'utilisation chez insuff rénale
  - Voriconazole IV: pas de morbidité sur-ajouté malgré toxicité théorique SBECD

# Critiques d'articles

Variable	Renal function		P value
	Normal n = 43	Altered n = 26	
Patients treated with $\geq 1$ nephrotoxic drugs, n. (%)	28 (65.0)	13 (50.0)	0.312
Vancomycin, n. (%)	13 (30)	6 (23)	0.588
Duration of treatment, days, mean (SD)	7.9 (5.3)	8.2 (4.9)	
Dose administered, g, mean (SD)	1.3 (0.5)	1.1 (0.5)	
Teicoplanin, no. (%)	8 (19)	3 (12)	0.516
Duration of treatment, days, mean (SD)	5.8 (4.0)	9.7 (3.5)	
Dose administered, g, mean (SD)	0.55 (0.27)	0.33 (0.11)	
Amikacin, n. (%)	11 (26)	0	0.005
Duration of treatment, days, mean (SD)	7.0 (5.3)	0	
Dose administered, g, mean (SD)	1.08 (0.75)	0	
Tobramycin, n. (%)	0	1 (4)	0.377
Gentamicin, n. (%)	0	0	