

**Université Salah Bounider Constantine 3**

**Faculté De Médecine**

**Service de médecine interne**

**CHU Ibn Badis Cosntantine**

# **Principes thérapeutiques au cours de l'insuffisance rénale**

**Module de thérapeutique**

**Pr N Benmostefa**

**2020/2021**

**2021/2022**

## I. Généralités

Le foie et le rein sont les deux organes principaux assurant l'élimination et le métabolisme des médicaments.

Les changements associés à l'insuffisance rénale peuvent avoir d'importants effets sur les caractéristiques pharmacologiques d'une substance.

L'élément essentiel en est une altération de la pharmacocinétique des médicaments chez ces patients.

Ces changements sont liés à des modifications dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et/ou l'excrétion du médicament aboutissant à une modification du rapport efficacité/toxicité.

La nécessité d'une adaptation des doses est parfaitement connue du clinicien lorsque le rein contribue significativement à l'élimination d'une molécule. L'insuffisance rénale pouvant modifier les clairances extrarénales et les autres paramètres pharmacocinétiques.

**Préalable n° 1 :** reconnaître l'insuffisance rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique, par l'application systématique de la formule de Cockcroft et Gault qui permet le calcul de la filtration glomérulaire en connaissant la créatininémie, l'âge, le poids et le sexe du malade. Le niveau de l'insuffisance rénale va conditionner l'adaptation de la posologie et de la chronologie de la prescription médicamenteuse.

**Préalable n° 2 :** savoir qu'on distingue :

**1) Néphrotoxicité directe.** Certains médicaments **sont néphrotoxiques**, c'est à dire que leur prescription peut entraîner des altérations réversibles ou non de la fonction rénale.

En règle générale, il s'agit de **médicaments excrétés dans l'urine par les cellules tubulaires**. Leur accumulation intra-cellulaire est toxique : ils sont à l'origine de **néphropathies tubulo-interstitielles**. Celles-ci peuvent se révéler sur un mode aigu ou sur un mode chronique. Plus rarement les médicaments ont **un effet vasomoteur** qui altère la perfusion rénale. Ils deviennent toxiques pour le parenchyme rénal lorsqu'ils sont source **d'ischémie prolongée**. Enfin, certains médicaments sont source **de réactions allergiques**.

**2) Toxicité systémique par non excrétion urinaire du médicament.** Certains médicaments ne sont pas directement néphrotoxiques, mais **l'existence d'une insuffisance rénale antérieure entraîne leur accumulation dans le milieu intérieur**. Leur toxicité potentielle sur d'autres organes peut alors se révéler.

**Préalable n° 3 :** Bien **connaître les antécédents du malade**, et notamment préciser l'existence d'allergie.

L'insuffisance rénale, aiguë ou chronique, peut avoir des répercussions sur l'une ou plusieurs des quatre phases de la pharmacocinétique des médicaments : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

## II. Modification des paramètres pharmacocinétiques dans l'insuffisance rénale

### II.1 .LA BIODISPONIBILITE :

Se réfère à la cinétique et à la quantité du médicament présent dans le milieu intérieur, évaluée par dosage sanguin.

▶ Les médicaments administrés par voie intra-veineuse ont actuellement un effet rapide, contrairement aux médicaments donnés oralement, dont une fraction est absorbée par le tractus digestif.

- L'insuffisance rénale chronique peut **diminuer l'absorption digestive des médicaments, notamment par les modifications du pH gastrique secondaires** à l'hypersécrétion d'urée dans la salive ensuite

déglutit peuvent modifier l'absorption de certains médicaments administrés par voie orale en modifiant leur état d'ionisation ; (exemple : la diminution de la conversion du fer ferreux en fer ferrique sous l'influence d'une diminution de l'acidité gastrique).

- **L'effet métabolique du premier passage hépatique peut être altéré**, entraînant soit **une diminution de la biotransformation** (qui entraîne une augmentation du médicament actif dans le sang) ; comme **le propranolol, le bufuralol ou l'oxprénolol** pouvant conduire à une augmentation importante des concentrations sériques par rapport à un sujet ayant une fonction rénale et un captage hépatique normaux, **soit une augmentation, lorsqu'il existe une hypoalbuminémie** qui diminue la fixation protéique du médicament et augmente son élimination hépatique
- **Une diminution du métabolisme intestinal** liée à une diminution de l'activité des isoenzymes intestinales du cytochrome P450.

## **II.2. La DISTRIBUTION**

- Se mesure à l'équilibre, par le volume apparent de distribution qui est **le rapport entre la concentration plasmatique et la dose administrée**. Ce volume n'a pas de correspondance anatomique, toutefois plus le **médicament est hydrophile, plus le volume est restreint à l'espace extracellulaire**.
  - Cette mesure renseigne sur les doses initiales requises pour avoir une concentration plasmatique dans la zone thérapeutique.
  - Le volume de distribution est augmenté lorsqu'existent œdèmes et ascite. Il est diminué en cas de déshydratation.
- 1- **Les œdèmes et ascites** peuvent provoquer une **augmentation du volume de distribution par diffusion des médicaments hydrophiles** dans ces liquides, les rendant ainsi moins disponibles au site d'action.

À l'inverse, **la déshydratation peut engendrer une diminution de ce paramètre**.

- 2- La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques peut être modifiée chez le patient insuffisant rénal, d'autant que **l'urémie peut induire l'augmentation plasmatique de nombreuses molécules qui vont s'opposer à la liaison du médicament aux protéines**.
- En effet, **l'albuminémie de ces patients est souvent inférieure à celle de sujets sains**. Ainsi, les médicaments acides faibles sont moins fixés.
  - Dans l'IR, la fraction libre du médicament est souvent augmentée, et l'intensité de l'effet pharmacologique recherché sera plus importante à concentration égale. Dans ce cas, la concentration thérapeutique nécessaire sera plus faible que chez le sujet normal.
  - La fixation protéique plasmatique d'un médicament peut être réduite chez l'insuffisant rénal : diminuer la concentration sanguine du médicament ou, à l'inverse, d'augmenter son volume de distribution et sa distribution au niveau des organes cibles. L'activité et la toxicité pharmacologique du médicament sont ainsi augmentées : Ces variations vont avoir les répercussions les plus importantes sur la pharmacodynamie des médicaments dont la fraction liée est d'ordinaire importante (lithium, gentamicine, digoxine, phénytoïne).
- 3- **La diminution de la fixation intracellulaire de certaines substances**. Ceci a pour effet d'augmenter leur concentration plasmatique et de diminuer leur concentration au niveau de l'organe cible. **Le rapport efficacité/toxicité est alors réduit**.

## **II.3. LE METABOLISME :**

- Il a été longtemps considéré que la pharmacocinétique des médicaments dont la clairance métabolique était très supérieure à la clairance rénale n'était pas modifiée chez le patient insuffisant rénal.

- Toutefois, chez certains patients insuffisants rénaux, des modifications majeures du métabolisme peuvent se produire du fait du ralentissement de certaines réactions enzymatiques hépatiques comme les réductions (cortisol), les acétylations (isoniazide, acides aminosalicyliques) et les oxydations (vitamine D).
- De plus, il a été démontré que le métabolisme rénal local (cytochrome P450) était fortement perturbé chez le patient insuffisant rénal. Les médicaments à métabolisme strictement hépatique peuvent donc avoir une pharmacocinétique modifiée chez le patient insuffisant rénal.

## **II.4. L'ELIMINATION :**

- L'élimination consiste en **la disparition d'une substance du compartiment central**. L'excrétion désigne quant à elle la « **sortie** » de la substance à l'extérieur de l'organisme.
- Ainsi, un médicament peut être éliminé par un métabolisme hépatique et ses **métabolites excrétés par le rein**. De ce fait, le rein joue un rôle, essentiel dans la plupart des cas, dans l'élimination des médicaments.
- Les médicaments dont la voie d'élimination principale est rénale ont, bien entendu, les pharmacocinétiques les plus modifiées. La demi-vie d'élimination est augmentée. À l'inverse, les médicaments excrétés par voie biliaire ne subissent que peu de modifications de leur pharmacocinétique. En ce qui concerne les médicaments métabolisés par le foie se posent les problèmes de **l'élimination secondaire de leur(s) métabolite(s), et de l'activité pharmacologique et/ou de la toxicité éventuelle de ces derniers**.
- En effet, l'élimination des métabolites peut être ralentie et, de ce fait, conduire à une accumulation de ces produits de dégradation induisant **un prolongement de l'activité pharmacologique et/ou l'apparition de phénomènes toxiques**.

## **III. ADAPTATION DES DOSES :** trois méthodes :

- **méthode de la dose** ; diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration
- **méthode de l'intervalle** ; augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose unitaire
- **méthode mixte** : modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire.
  - La méthode dite « de la dose » ; appliquée lorsque l'efficacité du traitement nécessite de maintenir **la concentration plasmatique** en médicament **au-dessus d'un certain seuil tout au long du traitement**.
  - La méthode dite « de l'intervalle » doit être utilisée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée **au pic plasmatique (Cmax) en médicament** et que la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre un Cmax suffisamment élevé (par exemple pour certains antibiotiques afin d'atteindre des concentrations bactéricides).
  - Le choix de la troisième méthode (intervalle et dose) s'impose lorsque la première méthode ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces ou lorsque la seconde ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre deux prises médicamenteuses

## **IV. QUELQUES RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS DANS L'INSUFFISANCE RENALE .**

### **1 – MEDICAMENTS ANTIMICROBIENS**

- Après avoir identifié le germe en cause, guidé si nécessaire par un antibiogramme, le choix thérapeutique inclut l'évaluation d'une toxicité potentielle. Ainsi l'accumulation **de bêta-lactamides** peut entraîner des **crises convulsives et des déficits neurologiques**.

- La prescription **d'amino-glucoside** ne devrait se faire qu'après avoir eu connaissance de la créatininémie. Lorsque **la filtration glomérulaire est inférieure à 50 ml/min**, tout faire pour **éviter leur prescription**.
- **L'effet anti-anabolique des tétracyclines** ainsi que **leur accumulation osseuse et dentaire** devrait en **interdire la prescription dans l'insuffisance rénale sévère**.

## 2 – ANTIHYPERTENSEURS ET MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

- **Les diurétiques de l'anse**, indiqués en cas d'insuffisance rénale, **sont les seuls efficaces**. Il faut respecter leur cinétique :
- à titre d'exemple, le Furosémide, tout comme chez le sujet sans insuffisance rénale, n'a plus d'effet **6 heures après son administration intra-veineuse**.
- **Les diurétiques thiazidiques**, potentiellement néphrotoxiques, et l'Aldactone (source d'acidose hyperkaliémique), sont **formellement contre indiqués en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère**. Dans l'insuffisance rénale chronique, l'Aldactone n'est pas un réducteur de risque cardiovasculaire.
- **Les dérivés glycosidiques** (Digitaline, Digoxine, etc...) s'accumulent dans l'insuffisance rénale et sont donc **contre indiqués**. Ce risque est à craindre avec l'**Amiodarone et d'autres anti-arythmiques**.
- **Les inhibiteurs de l'axe rénine-angiotensine**, et spécialement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ne sont pas directement néphrotoxiques. Ils sont même anti-protéinuriques et par là néphroprotecteurs. **Leur prescription dans l'insuffisance rénale chronique est donc recommandée. Le risque est d'induire une insuffisance rénale aiguë en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou de néphroangiosclérose** diffuse. Ce risque ne s'exprime que si le malade est déshydraté (fièvre, troubles neurologiques, traitement déplétif, etc...). En pratique, toute fièvre prolongée ou toute déplétion hydrosodée d'origine digestive doit faire suspendre le traitement par IEC pour quelques jours

## 3 – SEDATIFS, HYPNOTIQUES, MEDICAMENTS NEURO-PSYCHIATRIQUES

- Le risque est toujours l'obtention **d'une sédation excessive pouvant aller au coma, en cas de surdosage**.
- Se méfier donc de prescriptions chroniques associées au risque d'accumulation de métabolites actifs.
- **Le Carbonate de lithium est dangereux chez l'insuffisant rénale chronique**. Sa prescription, si elle est maintenue, impose des **mesures fréquentes de la lithémie**.
- Parmi **les anti-convulsivants, la phénitoïne et les barbituriques** risquent toujours d'induire un **surdosage** : surveiller régulièrement leur concentration sanguine.

## 4 – ANALGESIQUES

- La plupart sont éliminés par le foie et n'imposent donc **aucune réduction posologique dans l'insuffisance rénale**.
- **De fortes doses d'Aspirine** sont à éviter car elles exposent au **risque hémorragique**. Il n'y a pas de néphrotoxicité directe démontrée avec l'Aspirine.
- **Les morphiniques s'accumulent** dans l'insuffisance rénale et leurs effets gastro-intestinaux semblent amplifiés par l'insuffisance rénale chronique.

## 5 – LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS :

- Peuvent conduire à une insuffisance rénale aiguë par néphrite interstitielle aiguë dite "immuno-allergique".
- **La prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens** devrait être **évitée en cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale chronique, de déshydratation ou d'hémorragie**. En règle, leur arrêt permet une restitution de la fonction rénale initiale.

## 7 – HYPOLIPIDIANTS

- La plupart des **fibrates ayant une élimination urinaire** exclusive s'éliminent dans l'urine. Ils sont **contre indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique.**
- **Les statines auraient un effet bénéfique sur le fonctionnement rénal**, toutefois, contrairement à ce qui est établi chez le patient hypercholestérolémique sans insuffisance rénale, **leur tolérance chez l'insuffisant rénal chronique est mal connue.**

## 6 – ANTICANCEREUX

La prescription doit être associée à la correction d'une déshydratation possible, sous cure de diurèse provoquée par du sérum salé isotonique.

Les dérivés du cisplatine sont néphrotoxiques ; des lésions anatomiques irréversibles.

## 8 – HYPOGLYCEMIANTS ORAUX

- Le risque d'accumulation de **sulfamides hypoglycémiant**, source d'accidents hypoglycémiques, en **contre indique l'usage lorsque la néphropathie diabétique se complique d'insuffisance rénale.**
- **Les biguanides** exposent au risque d'acidose lactique et sont **contre indiqués dans l'insuffisance rénale.**

## 9 – EVALUATION DE LA FONCTION RENALE

- **La formule de Cockcroft et Gault:**

**Cl créat= (140-âge en année )x(poids en kg )x K/créat (µmol)**

Chez la femme : K=1.04 , Chez l'homme : K=1.23, 1 µmo= 1mg x 8.83

Cette formule est non valable enfant, obèse (IMC sup à 30), grossesse, cirrhotique avec ascite

âge sup à 65 an, pathologie aigüe, chez le diabétique.

- **La formule «Modification of Diet in Renal Disease» (MDRD)**

GFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 175 × (Scr)<sup>-1.154</sup> × (Age)<sup>-0.203</sup> × (0.742 if female) × (1.212 if African American)

- **La «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» (CKD-EPI).**

GFR = 141 X min(Scr/κ,1)<sup>α</sup> X max(Scr/κ,1)<sup>-1.209</sup> X 0.993Age X 1.018 [if female] X 1.159 [if black]

Plusieurs études comparent l'utilisation des différentes formules dans un but d'ajustement posologique, avec des résultats divergents. Les experts s'entendent toutefois pour recommander l'utilisation des formules Cockcroft-Gault ou CKD-EPI corrigée en fonction de la SC. Ils mentionnent également des situations particulières, où on favorise d'obtenir une mesure exacte du débit de filtration glomérulaire.

Aucune formule spécifique ne convient à toutes les situations, et l'évaluation clinique du patient et du choix de traitement demeure de mise. De plus, le suivi de l'efficacité clinique et, lorsqu'ils sont disponibles, des dosages sériques des médicaments complète l'analyse du pharmacien.

## **V. CONCLUSION :**

*Afin de minimiser les effets secondaires médicamenteux chez l'insuffisant rénal ;*

- \* N'utiliser de médicaments chez l'insuffisant rénal qu'en cas d'indication spécifique.*
- \* Utiliser les médicaments dont les effets pharmacologiques et toxiques sont familiers.*
- \* Basé l'ajustement des doses sur une mesure de la clairance estimée à l'aide de la formule de Cockcroft.*
- \* Utiliser des médicaments dont les caractéristiques pharmacocinétiques sont connues chez l'insuffisant rénal.*
- \* Exercer une surveillance clinique plus fréquente que chez le sujet normal.*
- \* Faire, si possible, des dosages sanguins du médicament.*