

La prescription chez l'insuffisant rénal ou hépatique

Houda Filali, Farid Hakkou

Introduction

Le devenir du médicament est contrôlé par deux organes essentiels, le rein et le foie. Toute atteinte importante des fonctions rénales ou hépatiques conduit donc à une modification des processus de biotransformation et/ou d'excrétion du médicament pouvant engendrer des conséquences cliniques sérieuses.

Ce chapitre traitera des conséquences de l'insuffisance rénale et de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique et le maniement des médicaments dans ces conditions.

I- Conséquences de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique

Toute atteinte sévère de la fonction rénale modifie **prioritairement** l'élimination rénale du médicament ; néanmoins, d'autres étapes de la pharmacocinétique peuvent être altérées :

⊕ *la résorption gastrique*

ex : l'hypochlorhydrie qui accompagne fréquemment l'insuffisance rénale chronique sévère ralentit la résorption des médicaments à pK_A acide.

⊕ *l'effet de premier passage hépatique*

il semble que pour les médicaments à effet de premier passage hépatique élevé, l'insuffisance rénale diminue l'ampleur de ce processus sans que le mécanisme de cette interférence soit compris.

⊕ *La fixation aux protéines plasmatiques*

Le syndrome néphrotique s'accompagne d'une hypo-albuminémie liée à la protéinurie. Cette baisse de la concentration des protéines plasmatiques augmente la fraction libre du médicament présent dans le plasma avec un risque de toxicité pour les médicaments fortement liés aux protéines tels que les sulfamides hypoglycémifiants, les coumariniques.

⊕ *La distribution*

L'augmentation du compartiment extracellulaire par la rétention oedémateuse accompagnant l'insuffisance rénale est susceptible de modifier la distribution.

⊕ *L'élimination urinaire*

Les conséquences d'une insuffisance rénale concernent essentiellement les médicaments qui sont principalement éliminés sous leur forme active (ou de métabolite actif ou de métabolite toxique) par le rein.

En clair, une insuffisance rénale entraînant une forte baisse de la filtration glomérulaire (clairance de la créatinine endogène inférieure à 30 ml/min) diminue de façon importante l'élimination urinaire des médicaments qui sont éliminés sous leur forme active par le rein.

Sans adaptation de la posologie de ces médicaments, la diminution de l'élimination conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) et à une augmentation des concentrations plasmatiques.

Chez un patient insuffisant rénal, et pour un médicament éliminé sous forme active par le rein, la concentration plasmatique à l'équilibre C_{ss} sera égale à :

$$t_{1/2} \text{ IR.}$$

$$C_{ss} \text{ IR.} = C_{ss} \text{ sujet sain X } \text{-----}$$

$t_{1/2}$ sujet sain

En pratique, un doublement de la demi-vie plasmatique chez l'insuffisant rénal entraîne un doublement de la concentration plasmatique à l'équilibre d'un tel médicament.

→ Adaptation de la posologie

L'adaptation posologique est nécessaire quand :

- le médicament est majoritairement éliminé sous forme inchangée active par le rein (> 50 %)
- des métabolites actifs ou toxiques sont éliminés par le rein.

Remarque : Le degré d'insuffisance rénale est évalué par la filtration glomérulaire.

La filtration glomérulaire est estimée par la clairance de la créatinine endogène. La clairance de la créatinine endogène normale est d'environ 120 ml/min pour un sujet masculin adulte de 70 kg. La clairance de la créatinine endogène peut être calculée à partir du taux de créatinine plasmatique par la formule de Cockcroft :

Formule de Cockcroft :

- **Chez l'homme** : Cl créat. (ml/min) = $(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / 0,81 \times \text{créatinine (umol/l)}$
- **Chez la femme**, corriger en multipliant le résultat par 0,85

Lorsque la créatinine est exprimée en mg/ml, multiplier sa valeur par 8,8

Insuffisance rénale chronique modérée pour Cl créatinine : 30-50 ml/min

L'adaptation de la posologie, rendue nécessaire par la relation qui existe entre $t_{1/2}$ et concentration plasmatique, peut se faire selon deux méthodes :

- Augmentation de l'intervalle de temps entre les prises avec conservation des doses, cette approche permet d'obtenir les mêmes concentrations plasmatiques maximales ;
- Diminution de la posologie en conservant le même intervalle.

Plus précisément, le calcul de l'adaptation varie selon que le médicament est totalement éliminé sous forme active par le rein ou seulement partiellement.

Si le médicament est à élimination rénale exclusive (exemple des aminosides), on peut réduire, de manière proportionnelle à l'insuffisance rénale, la quantité administrée : par exemple, si l'insuffisance rénale entraîne une réduction de 50% de la fonction rénale, il faut :

- Soit réduire les doses de 50 %
- Soit doubler les intervalles de prise.

Une combinaison des deux approches est possible, c à d on modifie à la fois l'intervalle posologique et la dose. Elle devient nécessaire lorsqu'un trop grand intervalle ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre deux prises médicamenteuses et lorsqu'une trop grande réduction de dose ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces (ex : allopurinol, gentamicine).

En cas d'élimination rénale partielle on peut trouver l'information dans les monographies du Vidal (les abaques), ou on peut recourir à certains nomogramme (nomogramme de Dettli)

L'adaptation de la posologie doit également tenir compte de la présence de métabolites actifs ou toxiques éliminés par le rein.

Exemple de métabolite actif qui s'accumule chez l'insuffisant rénal : la n-acétylprocaïne, métabolite du procaïnamide, en s'accumulant chez l'insuffisant rénal est susceptible d'entraîner des accidents cardiaques.

Exemple de métabolite toxique : l'oxypurinol, métabolite de l'allopurinol a un effet toxique en cas d'accumulation.

L'adaptation de la posologie peut être contrôlée par des dosages des concentrations plasmatiques (suivi thérapeutique pharmacologique). Ils ne sont pas toujours possibles. Leur coût est élevé. Ils ne sont utiles que si :

- L'effet thérapeutique est dû au médicament et non à un métabolite éliminé par d'autres voies que le rein ;

- Il y a équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires avec évolution parallèle entre les deux compartiments ;
- Il n'existe pas de paramètres cliniques ou biologiques permettant de quantifier l'effet thérapeutique ;
- Les taux thérapeutiques sont connus ;
- Le dosage est spécifique ;
- L'index thérapeutique est étroit, en particulier chez des patients à risque.

II. Médicaments et insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique pose de réels problèmes si elle est sévère : cirrhose décompensée éventuellement accompagnée d'oedèmes (qui peuvent représenter un troisième compartiment de distribution), cytolysse hépatique grave.

En cas d'insuffisance hépatique, on observe d'une part une diminution du métabolisme due à une diminution de la synthèse enzymatique et d'autre part une diminution de la synthèse des protéines plasmatiques.

Par conséquent, on observe généralement :

- une meilleure disponibilité du médicament liée à un effet de premier passage hépatique minoré pour les médicaments à extraction hépatique élevée;
- une augmentation des concentrations maximales et de la concentration à l'équilibre;
- une augmentation de la demi-vie d'élimination.

Dans certains cas, l'augmentation des concentrations plasmatiques peut provoquer une toxicité (index thérapeutique étroit).

Il n'y a pas de paramètre biologique ou clinique évaluant le degré d'insuffisance hépatique qui soit corrélé à la clairance hépatique des médicaments.

Il n'y a pas de règle générale pour l'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique et il faut tenir compte de chaque cas particulier.

Il est prudent de commencer par une dose initiale plus faible, la moitié de la dose préconisée en général et par la suite trouver la dose minimale efficace.