

FNCTION RENALE ET MEDICAMENTS

Les reins assurent des fonctions importantes notamment pour assurer l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme ainsi que pour l'élimination de nombreuses substances, p.ex. des médicaments. Outre les maladies rénales, d'autres facteurs peuvent modifier la fonction rénale. Ainsi, l'avancement en âge entraîne une diminution de la perfusion rénale (d'environ 1% par an à partir de 50 ans) et une réduction de la filtration glomérulaire; les médicaments peuvent également détériorer la fonction rénale de différentes manières. Cet article discute en premier lieu de la diminution de la fonction rénale par certains médicaments, puis de la nécessité d'adapter la posologie de certains médicaments en cas d'insuffisance rénale. Enfin, les différentes méthodes de mesure de la fonction rénale sont discutées.

Diminution de la fonction rénale par les médicaments

Les effets des médicaments sur la fonction rénale sont souvent dose-dépendants et prévisibles. Il est donc important de reconnaître les patients qui courent un risque accru d'insuffisance rénale tels que ceux atteints d'une affection rénale préexistante, les diabétiques, les patients âgés, les patients en hypovolémie ou déshydratés (attention en cas de vague de chaleur, voir Folia de mai 2007 et de juin 2008), les patients prenant plusieurs médicaments potentiellement néphrotoxiques. On distingue classiquement l'insuffisance rénale fonctionnelle et l'insuffisance rénale organique.

- *L'insuffisance rénale fonctionnelle* survient suite à une diminution de la perfusion rénale, et peut être consécutive à la prise de médicaments diminuant le volume circulatoire (p.ex. les diurétiques) ou le débit cardiaque (p.ex. les bêta-bloquants, le vérapamil, la prazosine), de médicaments interférant avec le tonus des artérioles glomérulaires, et ce par un effet anti-prostaglandine (p. ex. les AINS, y compris les COX 2 sélectifs), ou de médicaments inhibant l'axe rénine-angiotensine (p.ex. les IECA, les sartans, les inhibiteurs de la rénine). Ces atteintes fonc-

tionnelles sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

- *L'atteinte rénale organique* peut être due à divers mécanismes.

- Atteinte glomérulaire (glomérulo-néphrite), p. ex. par le lithium, les AINS, le propylthiouracile, le pamidronate.
- Néphrite interstitielle aiguë, p. ex. par l'allopurinol, les antibiotiques β -lactames, les quinolones, l'aciclovir, les thiazides, les diurétiques de l'anse, les AINS, la phénytoïne, les inhibiteurs de la pompe à protons, la ranitidine, la cimétidine, la mésalazine.
- Atteinte des cellules tubulaires, avec modifications de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire, p. ex. par les aminoglycosides, les antirétroviraux, le cisplatine, les produits de contraste, l'acide zolédronique.
- Précipitation de cristaux avec obstruction et réaction interstitielle possible, p.ex. par le méthotrexate, l'ampicilline, la ciprofloxacine, l'aciclovir, le ganciclovir. La précipitation dépend entre autres du pH des urines.
- Obstruction tubulaire par la myoglobine suite à une rhabdomyolyse, p. ex. par les statines, les fibrates, ou par une lyse tumorale, p. ex. par les cytotoxiques.

- Microangiopathie thrombotique, p. ex. par le clopidogrel, la ticlopidine, la ciclosporine.

Après l'arrêt du traitement, une atteinte rénale organique est soit irréversible, soit lentement réversible (du moins en partie). Lors de l'administration de médicaments connus pour leur influence sur la fonction rénale, il est important, surtout chez les patients à risque mentionnés plus haut, de prendre des mesures préventives: assurer une hydratation correcte, adapter la posologie du médicament en tenant compte de la fonction rénale si le médicament est éliminé par les reins, éviter d'associer plusieurs médicaments potentiellement néphrotoxiques et contrôler régulièrement la fonction rénale.

Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, une adaptation de la posologie s'impose lorsque le médicament ou ses métabolites sont principalement excrétés par les reins, et qu'une accumulation de ceux-ci peut entraîner une augmentation de l'effet ou un risque accru de toxicité. Une telle adaptation posologique est particulièrement importante en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 25 ml/min ; débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73m²) et pour les médicaments qui ont une marge thérapeutique-toxique étroite (tels la digoxine, le lithium, les aminoglycosides).

La liste qui suit reprend un certain nombre de médicaments fréquemment utilisés en pratique ambulatoire et avec lesquels une adaptation de la posologie peut être nécessaire en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. Cette liste n'est pas exhaustive.

- Digoxine, β -bloquants hydrophiles (tels que aténolol, nadolol, sotalol), IECA (sur-

tout en cas d'insuffisance rénale sévère), diurétiques d'épargne potassique, acétalozamide, acide tranexamique, fibrates.

- Alizapride, antihistaminiques H₂,
- Allopurinol, diphosphonates.
- Certains antiépileptiques (primidone, vigabatrine), paroxétine, lithium, certains antihistaminiques H₁ (ébastine, fexofénadine).
- Insuline et analogues insuliniques, metformine, sulfamidés hypoglycémiants à longue durée d'action, acarbose.
- Nitrofurantoïne, certains antiviraux (aciclovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir), ainsi que certains antibactériens, tels les céphalosporines, l'amoxicilline, l'association amoxicilline + acide clavulanique, les quinolones, le triméthoprime.

(D'après *Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie*, via www.nbv.n.be)

Lorsqu'une adaptation de la posologie s'avère nécessaire, celle-ci peut se faire selon trois méthodes différentes:

- soit en allongeant l'intervalle d'administration du médicament¹,
- soit en diminuant la dose par prise,
- soit en combinant ces deux méthodes.

L'allongement de l'intervalle de temps peut donner lieu à des périodes de concentration infra-thérapeutique, tandis que la diminution de la dose peut donner lieu à des concentrations plasmatiques plus constantes mais comporte un risque plus élevé de toxicité. Lorsqu'un effet immédiat est requis, l'administration d'une dose de charge - souvent équivalente à la première dose administrée en cas de fonction rénale normale - peut être nécessaire.

¹ Intervalle d'administration = $\frac{\text{Clairance de la créatinine normale} \times \text{intervalle normal}}{\text{Clairance de la créatinine du patient}}$

Dans les notices des médicaments, les recommandations en ce qui concerne l'adaptation de la posologie sur base de la fonction rénale ne sont pas toujours claires et sont souvent extrapolées à partir des résultats d'études avec un nombre limité de sujets. Il faut aussi être conscient du fait que les patients en insuffisance rénale peuvent répondre de façon très variable à un traitement médicamenteux et que les doses doivent dans tous les cas être adaptées aux besoins spécifiques de chaque patient.

Méthodes de mesure de la fonction rénale

La fonction rénale peut être évaluée en mesurant le débit de filtration glomérulaire (DFG), c.-à-d. la quantité de plasma filtrée par unité de temps.

- On se base souvent sur la **créatininémie** pour évaluer le débit de filtration glomérulaire: la créatinine est une substance endogène qui est en majeure partie éliminée par filtration glomérulaire. La créatininémie ne dépend toutefois pas uniquement de l'élimination rénale de la créatinine, mais aussi de sa production par les muscles (et donc de la masse musculaire, du sexe, de l'âge) ainsi que de l'apport alimentaire. Chez les personnes âgées par exemple, la masse musculaire, et donc la production de créatinine, est diminuée, de sorte que la créatininémie peut être faussement normale même en cas de diminution physiologique de la fonction rénale.

- La **clairance de la créatinine**, c.-à-d. la mesure du volume de plasma qui est totalement épuré de créatinine par unité de temps, donne une meilleure estimation du DFG que la créatininémie.

Le calcul exact de la clairance de la créatinine peut être effectué au moyen d'une *collecte urinaire de 24 heures* en utilisant la formule suivante:

$$\text{Clairance de la créatinine (en ml/min)} = \frac{U_{\text{creat}} \times V}{S_{\text{creat}} \times 1440}$$

U_{creat} : concentration urinaire en créatinine (mg/dl)

V : volume urinaire de 24 heures (ml/24 heures)

S_{creat} : créatinine sérique (mg/dl)

1440= 24 heures, exprimé en minutes.

Une collecte urinaire de 24 heures est cependant une procédure difficile à l'origine de nombreuses erreurs: toute erreur dans la collecte urinaire fausse l'estimation de la fonction rénale. C'est pourquoi on utilise souvent des formules pour évaluer la fonction rénale. La *formule de Cockcroft et Gault* permet d'estimer la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie, de l'âge, du poids et du sexe.

$$\begin{aligned} \text{Clairance de la créatinine (en ml/min)} = \\ \frac{(140 - \text{âge en années}) \times \text{poids corporel (en kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 ml)}} \\ (\times 0,85 \text{ chez la femme}) \end{aligned}$$

- Le **débit de filtration glomérulaire**, calculé par la *formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)*, est considéré comme un meilleur indicateur de la fonction rénale que la clairance de la créatinine estimée. Cette formule prend en compte la créatininémie, l'âge, le sexe et la race, mais elle ne tient pas compte du poids. Les laboratoires d'analyses médicales mentionnent systématiquement le débit de filtration glomérulaire à partir de la formule MDRD.

$$\begin{aligned} \text{DFG (en ml/min/1,73m}^2\text{)} = \\ 186 \times (S_{\text{creat}})^{-1,154} \times (\text{âge en années})^{-0,203} \\ (\times 0,742 \text{ chez la femme}); (\times 1,212 \text{ chez les per-} \end{aligned}$$

sonnes de race noire)

$S_{\text{créat}}$: créatinine sérique (mg/dl)

Chez les patients avec des poids extrêmes (IMC < 18,5 kg/m² ou > 30 kg/m²) et pour les médicaments potentiellement toxiques

avec une marge thérapeutique-toxique étroite, il est quand même préférable d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault qui tient compte également du poids.

	Clairance de la créatinine d'après la formule de Cockcroft et Gault (en ml/min)	Débit de filtration glomérulaire d'après la formule MDRD (en ml/min/1,73 m ²)
Valeurs normales chez l'homme	95 - 145 ml/min	90 - 130 ml/min/1,73 m ²
Valeurs normales chez la femme	75 - 115 ml/min	90 - 120 ml/min/1,73 m ²
Insuffisance rénale légère	50 - 70 ml/min	60 - 89 ml/min/1,73 m ²
Insuffisance rénale modérée	25 - 50 ml/min	30 - 59 ml/min/1,73 m ²
Insuffisance rénale sévère	< 25 ml/min	< 30 ml/min/1,73 m ²

Quelques références

La fonction rénale chez les personnes âgées. Groupe de travail Formulaire MRS. *Formule R/ info- Geneesmiddelenbrief* 2009;16 (février 2009)
Insuffisances rénales d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2009;29:506-10

J. Feehally, J. Floege et R.J. Johnson. *Clinical Nephrology*. 2007;3rd Edition; Elsevier.

R. Faull. Prescribing in renal disease. *Australian Prescriber* 2007; 30:17-20

INFLUENZA 2010-2011

Pendant la saison grippale de 2009-2010, deux types de vaccins ont été commercialisés: d'une part les vaccins classiques (trivalents) contre la grippe saisonnière, d'autre part le vaccin contre le virus de la grippe pandémique A H1N1 (Pandemrix®) [voir les Folia d'août 2009 et les messages dans la rubrique "Bon à savoir" sur notre site Web datant du 14/10/09 et du 28/10/09]. Pour la saison à venir, des vaccins anti-grippe trivalents contenant le virus de la grippe pandémique A/H1N1 ("A/California/7/2009 ou une souche apparentée") seront mis à disposition.

Les vaccins qui répondent aux normes de l'OMS pour l'hiver 2010-2011 ont la composition suivante:

- A/California/7/2009 (H1N1) ou une souche apparentée;
- A/Perth/16/2009 (H3N2) ou une souche apparentée;
- B/Brisbane/60/2008 ou une souche apparentée.

Les spécialités qui y répondent sont les suivantes: α -Rix®, Agrippal®, Fluad®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situation au 01/07/10). Elles contiennent 15 μ g d'antigènes de chaque souche par dose. Le Pandemrix® est encore en stock. Ce dernier ne peut toutefois pas remplacer les vaccins trivalents et n'est pas recommandé pour la grippe saisonnière à venir.

- α -Rix®, Agrippal®, Influvac® et Vaxigrip® doivent être administrés par voie