

Les médicaments dans l'insuffisance rénale

Michael Bodmer^{a, b, c}, Manuel Haschke^b, Michael Dickenmann^c

^a Service des urgences de l'Hôpital cantonal de Bruderholz, Département de médecine de Bruderholz

^b Département de pharmacologie clinique & toxicologie, Hôpital universitaire de Bâle

^c Pharmacoepidemiology Unit, Institut de pharmacie d'hôpital, Hôpital universitaire de Bâle

^d Département d'immunologie des transplantations et de néphrologie, Hôpital universitaire de Bâle

Quintessence

- L'insuffisance rénale est une maladie fréquente dans la pratique quotidienne aussi bien ambulatoire qu'hospitalière. La non-prise en compte d'une insuffisance rénale lors de la prescription de médicaments éliminés principalement par voie rénale comporte un risque de surdosage.
- La créatinine sérique n'est pas un paramètre fiable pour estimer la fonction rénale. Il est indispensable de calculer la clairance de la créatinine, qui est un bien meilleur marqueur de la filtration glomérulaire (eGFR). Nous recommandons d'utiliser la formule de la «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration», téléchargeable à l'adresse www.kidney.org ou comme App (Med Calc).
- Une eGFR <60 ml/min constitue une réduction significative de la fonction rénale pour la plupart des médicaments.
- Une insuffisance rénale sévère se manifeste chez les patients par une clairance de la créatinine abaissée, mais aussi par un changement au niveau du volume de distribution, par une diminution du métabolisme hépatique et par l'altération de différentes fonctions de transport susceptibles de modifier l'exposition à certains médicaments.

Introduction

L'insuffisance rénale est une maladie fréquente en pratique clinique. La prévalence de l'insuffisance rénale est estimée à environ 15% chez les patients hospitalisés [1] et elle atteint 50% chez les patients des unités de soins intensifs [2, 3]. On notera en outre que 50% des patients de plus de 65 ans présentent déjà une atteinte de la fonction rénale par le simple effet de l'âge [4].

De nombreux médicaments sont principalement éliminés par voie rénale. La présence d'une insuffisance rénale impose par conséquent une adaptation des doses, pour éviter un surdosage et les effets indésirables (EI) qui pourraient en découler. Certaines substances sont quant à elles activées au niveau du foie (allopurinol, spironolactone) pour être transformées en métabolites plus puissants (morphine) ou toxiques (péthidine) avant d'être éliminées par voie rénale [5]. Ce type de substances requiert aussi des adaptations de doses en fonction du degré d'atteinte de la fonction rénale.

Pour certains médicaments, une insuffisance rénale sévère influence aussi significativement les voies d'élimination non rénales. On peut citer, à titre d'exemple, certains cytochromes hépatiques (CYP P450), tels que le CYP3A4 ou CYP2C9, des glucuronyltransférases (UGT 2B7) ou certaines protéines de transport, comme les transporteurs organiques d'anions (OAT) ou la glycopro-

téine P (P-gp) [6, 7]. Comme cela a été clairement documenté avec le propranolol et d'autres substances, la biodisponibilité peut être considérablement augmentée en présence d'une insuffisance rénale [8]. Une insuffisance rénale sévère peut aussi induire des modifications du volume de distribution (V_d) ou de la liaison aux protéines plasmatiques [9].

La précision avec laquelle l'adaptation des doses doit être effectuée lors d'une insuffisance rénale dépend de la marge thérapeutique de la substance. Les bêta-lactames, telles que l'amoxicilline ou la pénicilline, sont des médicaments sûrs, même à des concentrations plasmatiques relativement élevées, alors que la marge thérapeutique des aminoglycosides, de la vancomycine, de la digoxine ou du lithium est beaucoup plus étroite. Le suivi des concentrations sanguines («therapeutic drug monitoring», TDM) de ces médicaments est donc très important. On n'oubliera pas non plus qu'un excès de prudence pour le dosage des médicaments dans une situation clinique menaçante risque de compromettre le succès thérapeutique pour cause d'efficacité insuffisante. Des exemples typiques: les antibiotiques bêta-lactames en cas de septicémie en présence d'une insuffisance rénale aiguë ou les diurétiques de l'anse (furosémide, torasémide) dans l'insuffisance rénale, qui doivent être dosés plus fortement en raison de la réduction de la sécrétion tubulaire.

Définition et mesure de la fonction rénale

La détermination de la fonction rénale s'effectue le plus souvent par le dosage de la créatinine sérique. La créatinine sérique sans calculs supplémentaires donne certes une estimation grossière, mais ne permet pas une mesure précise, comme l'illustre l'exemple suivant: un homme de 20 ans, pesant 70 kg et une femme âgée de 60 ans pesant 50 kg ont tous deux une créatinine sérique de 100 $\mu\text{mol/l}$. Une estimation de leur clairance de la créatinine (CCL) respective à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault [10] donne chez le jeune homme une CCL normale, de l'ordre de 100 ml/min; en revanche, chez la femme âgée de 60 ans, la CCL est abaissée à env. 40 ml/min pour une créatininémie pourtant identique. On ne peut donc se fier à la créatinine sérique seule pour estimer la fonction rénale; il faut impérativement tenir compte de la masse musculaire, de l'âge et du sexe pour calculer la CCL ou la filtration glomérulaire (eGFR). Cette manière de procéder correspond aux recommandations des autorités de contrôle nationales et internationales pour l'adaptation des doses médicamenteuses en cas d'insuffisance rénale.

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni autres conflits d'intérêt en rapport avec la présente publication.

Tableau 1

Sélection de médicaments principalement éliminés par voie rénale, d'après [30, 31].

Classe de substances	Exemples de principes actifs	Excrétion rénale (%)	Remarques
Inhibiteurs de l'ECA	Captopril, énalapril, lisinopril, quinalapril et autres	Jusqu'à >90%	Prodrogues, métabolites actifs éliminés par voie rénale
Antibiotiques aminoglycosides	Amicacine, gentamicine, tobramycine	>90%	Néphrotoxique et marge thérapeutique étroite! Contrôles réguliers des taux. Adaptation en cas d'eGFR <70 ml/min (V <80 ml/min)
Glycopeptides	Vancomycine (V)		
Antidépresseurs	Lithium	100%	Marge thérapeutique étroite! Diminution de moitié de la dose d'entretien en cas d'eGFR <50 ml/min, réduction de 50% de la dose de charge en cas d'insuffisance rénale terminale
Antiépileptiques	Lévétiracétam (L), gabapentine (G), prégabaline (P), vigabatrine (V)	>60% 90% (P)	Adaptation des doses en cas d'eGFR <60 ml/min (P, V), eGFR <80 ml/min (L, G)
Anticoagulants	Dabigatran	90% (et métabolite actif)	eGFR 30–50 ml/min ou âge >80: 110 mg toutes les 12 h, contre-indiqué en cas d'eGFR <30
Antimycosiques	Fluconazole	80%	Réduction des doses de 50% en cas d'eGFR <50 ml/min
Bêtabloquants	Aténolol, nadolol, sotalol	>85%	Adaptation des doses selon l'effet
Antibiotiques bêtalactames	Pénicilline, pipéracilline, céphalosporine, carbapénème	>80%	Adaptation des doses en cas d'eGFR <30–50 ml/min. Cave surdosage!
Fibrates	Bézafibrate (B), fénofibrate (F)	50% (B) 60% (F)	Contre-indication en cas d'eGFR <20 ml/min
Stéroïdes cardio-actifs	Digoxine	70%	Marge thérapeutique étroite! TDM en cas d'insuffisance rénale
Antidiabétiques oraux	Metformine Sulfonylurées Gliptines: saxagliptine (Sa), sitagliptine (Si)	60% (Sa) 80% (Si)	Danger d'acidose lactique, CI en cas d'eGFR <30–50 ml/min Adaptation des doses en cas d'eGFR <40 ml/min Adaptation des doses en cas d'eGFR <50 ml/min (Si, Sa), CI en cas d'eGFR <30 ml/min (Sa)
Virustatiques	Aciclovir (A), lamivudine (L), ganciclovir, penciclovir (P), ténofovir (T)	75% (A) 90% (L) 80% (P) 82% (T)	Adaptation individuelle des doses en cas d'eGFR <50–70 ml/min
Cytostatiques	Cisplatine (Ci), carboplatine (Ca), oxaliplatine (O), méthotrexate (M)	23% (Ci) >77% (Ca) ~50% (O) 80% (M)	Élimination du méthotrexate via transporteur d'anions (interactions avec certains AINS)

CI: contre-indications; TDM: therapeutic drug monitoring

On recourt le plus souvent à la formule de Cockcroft et Gault [10], à la «Modification of Diet in Renal Disease» (MDRD) [11] ou à la «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» (CKD-EPI) [12]. Cette dernière est probablement la plus précise sur toute la largeur de la plage de la fonction rénale (normale et insuffisante), si bien que nous la préférons aux autres méthodes [12, 13]. Alors que la formule de Cockcroft et Gault présente l'inconvénient de surestimer la GFR en cas d'insuffisance rénale (augmentation de la sécrétion tubulaire de la créatinine), la formule MDRD surestime l'insuffisance rénale. Toutes les formules sont téléchargeables sur l'AppStore (par ex. Med Calc) ou sur Internet (par ex. www.kidney.org).

Lorsque l'eGFR passe au-dessous de 60 ml/min par 1,73 m² de surface corporelle, l'insuffisance rénale est suffisamment sévère pour influencer le traitement médicamenteux. En pratique, il suffit de calculer l'eGFR. La collecte de l'urine de 24 heures est en effet plus compliquée, notamment au travail; elle est souvent incorrecte et ne présente aucun avantage dans les tableaux cliniques habituels par rapport aux valeurs calculées [14].

La détermination de la cystatine C, en lieu et place de la créatinine sérique, n'offre pas non plus d'avantage cliniquement significatif [15]. Pour toutes les formules, comme pour la mesure de la fonction rénale, l'état stationnaire est une condition nécessaire à une estimation précise. La fiabilité des mesures est ainsi nettement moins bonne dans les troubles aigus de la fonction rénale.

Principes des traitements médicamenteux en cas d'insuffisance rénale

On peut dire en gros qu'il existe un risque d'accumulation cliniquement significative dès qu'une substance est éliminée à $\geq 30\%$ sous forme inchangée. Une adaptation des doses de ce type de substances est nécessaire dans la grande majorité des cas lorsque l'eGFR chute à <60 ml/min.

Une insuffisance rénale sévère entraîne une rétention des acides endogènes, qui se lient aux protéines plasmatiques (albumine) et peuvent dès lors déplacer des médicaments de leur site de liaison sur les protéines ou in-

terférer de manière compétitive avec leur élimination par transport tubulo-rénal. C'est par exemple le cas de certains antiépileptiques comme le valproate ou la phénytoïne, les anticoagulants oraux (anti-vitamine K) ou les sulfonyles.

Pour certains médicaments, l'insuffisance rénale modifie non seulement l'élimination rénale (clairance rénale), mais aussi le volume de distribution. La formation d'œdèmes ou même d'une anasarque peut augmenter le V_d . C'est en particulier le cas de substances hydrosolubles. Les aminoglycosides en sont un bon exemple. Si on ne tient pas compte de l'augmentation du volume de distribution et qu'on n'adapte pas la dose à la baisse de la clairance, il existe, surtout en début de traitement, un risque de sous-dosage et donc d'efficacité thérapeutique insuffisante.

En pratique clinique, on utilise souvent la demi-vie comme marqueur de la clairance, ce qui peut parfois poser problème. Le rapport de la clairance et de la demi-vie ($HWZ = 1/2$ -vie) avec le V_d est exprimé par l'équation suivante:

$$HWZ = \frac{0,693 \cdot V_d}{Clearance}$$

La demi-vie est donc proportionnelle au volume de distribution et inversement proportionnelle à la clairance. Un allongement de la demi-vie ne peut donc pas être uniquement dû à une clairance abaissée (par ex. la clairance rénale dans l'insuffisance rénale), mais aussi à une modification du volume de distribution. La cinétique de la digoxine dans l'insuffisance rénale illustre bien ce fait. Le V_d de la digoxine n'est pratiquement pas modifié en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, alors qu'il est réduit de l'ordre de 50% en cas d'insuffisance rénale sévère. On ne peut donc pas se borner à adapter la dose d'entretien, mais on devra aussi réduire la dose initiale (dose de charge).

S'il faut adapter les doses à la fonction rénale, on peut soit réduire la dose unitaire, soit allonger l'intervalle posologique, soit faire les deux. Le choix de la méthode dépend de la substance, les concentrations moyennes de celle-ci étant plus ou moins identiques. L'allongement de l'intervalle posologique en maintenant la dose unitaire constante entraîne des fluctuations plus écarts plus importants entre les valeurs peak et trough; pour des médicaments à faible marge thérapeutique (digoxine, lithium, antiépileptiques classiques), il peut en résulter des effets indésirables ou une perte d'efficacité [9]. Pour les aminoglycosides, les quinolones ou les antibiotiques de type polymyxines, dont l'efficacité dépend également du pic plasmatique, on préférera, tout en tenant compte de l'effet post-antibiotique, allonger l'intervalle posologique en maintenant les doses normales [16].

Substances à élimination rénale et problèmes associés

Beaucoup de médicaments sont éliminés principalement par voie rénale (tab. 1 ). Par exemple:

- certains antibiotiques, tels que de nombreux bêta-lactames (à l'exception de la ceftriaxone), des aminoglycosides ou encore la vancomycine
- des virustatiques tels que l'aciclovir, le ganciclovir ou d'autres analogues des nucléosides
- des cytostatiques, tels que les dérivés du platine ou le méthotrexate
- des antiépileptiques comme la gabapentine, la prégabaline, le lévétiracétam ou la vigabatrine
- des analgésiques comme la morphine ou la péthidine (métabolite actif ou toxique)
- la digoxine, le lithium, le fluconazole, la metformine, de même que le dabigatran.

Les inhibiteurs de l'ECA forment dans leur majorité un groupe à part. Ils sont résorbés au niveau entéral en tant que précurseurs inactifs, puis activés et éliminés par voie rénale essentiellement sous forme de substances actives. Une accumulation dans le cadre d'une insuffisance rénale n'a guère de conséquences cliniques. La réduction souhaitée de la pression de filtration glomérulaire peut souvent s'accompagner d'une augmentation passagère atteignant parfois 30% de la créatinine sérique. Cette augmentation est en règle générale réversible en l'espace de 3 mois [17]. Comme les inhibiteurs de l'ECA retardent la progression de la protéinurie, l'insuffisance rénale chronique ne constitue pas une contre-indication, mais au contraire une indication majeure pour ce groupe de médicaments [18]. Un contrôle de la créatininémie et de la kaliémie est conseillé en début de traitement.

Analgésiques

Une eGFR >60 ml/min ne constitue en principe pas un obstacle à l'utilisation de toutes les classes d'antibiotiques [19]. La prudence est de mise chez les patients âgés, davantage susceptibles de présenter des EI rénaux avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des effets centraux avec les analgésiques opioïdes.

Un problème qui se pose fréquemment dans la pratique est celui du choix de l'analgésique dans le traitement de la douleur en présence d'une insuffisance rénale sévère. Si le paracétamol peut être donné même dans une insuffisance rénale sévère, on se bornera, en raison de leur toxicité rénale, à administrer les AINS sur de courtes périodes et en surveillant la fonction rénale chez les patients dont les reins sont déjà atteints. Les AINS sont en revanche proscrits en cas de mauvais remplissage du système circulatoire (insuffisance cardiaque, hypoprotéinémie, cirrhose avancée), car ils bloquent l'autorégulation de la perfusion rénale contrôlée par les prostaglandines.

En ce qui concerne les analgésiques opioïdes faibles, comme le tramadol ou la codéine, on recommande une réduction de 50% des doses en cas d'eGFR <30 ml/min. Lors d'une insuffisance rénale sévère, on se souviendra que la codéine est transformée en morphine et que celle-ci est elle-même transformée en un métabolite actif plus puissant, éliminé par voie rénale. Pour la péthidine, qui n'est éliminée par les reins qu'à 5% sous forme inchangée, on peut être confronté à l'accumulation de norpéthidine, un métabolite neurotoxique principalement éliminé par le rein [20]. Les conséquences en sont des EI

Tableau 2

Médicaments avec métabolites actifs et/ou toxiques susceptibles d'accumulation en cas d'insuffisance rénale, d'après [5].

Médicament	Classe de médicaments	Substance accumulée	Conséquence clinique
Allopurinol	Inhibiteur de la xanthine-oxidase	MA: Oxyipurinol	Risque d'El (hypersensibilité) augmenté
Codéine	Opioïde	MA: Morphine	Risque d'El (sédation, dépression respiratoire) augmenté
Morphine	Opioïde	MA: morphine-6-glucuronide MT: morphine-3-glucuronide	Risque d'El (sédation, dépression respiratoire) augmenté
Péthidine	Opioïde	MT: norpéthidine	Risque d'El (sédation, dépression respiratoire, crise épileptique) augmenté
Spirolactone	Antagoniste du récepteur AR	MA: canrénoate	Risque d'El (hyperkaliémie [?]) augmenté
Tapentadole	Opioïde	MT: tapentadole-O-glucuronide	Risque d'El SNC (crises épileptiques?) augmentés

AR: récepteur de l'aldostérone; El: effet indésirable; MA: métabolite actif; MT: métabolite toxique; SNC: système nerveux central

centraux, tels que des crises épileptiques, une sédation ou une dépression respiratoire. C'est pourquoi la péthidine est contre-indiquée chez les patients avec insuffisance rénale sévère.

La morphine est métabolisée dans le foie à environ 10% en morphine-6-glucuronide plus active et à élimination rénale [20]. L'insuffisance rénale est par conséquent associée à une accumulation avec risque d'effet sédatif et de dépression respiratoire. On renoncera donc à la morphine lorsque l'eGFR est <30 ml/min ou on réduira d'au moins 50% les doses, moyennant une surveillance clinique étroite. L'oxycodone est d'abord transformée en métabolites partiellement actifs dans le foie, éliminés par voie rénale. La méthadone est éliminée à 10–40% par voie rénale sous forme inchangée, le reste étant dégradé dans le foie en métabolites inactifs. En raison de sa longue demi-vie lors d'administrations répétées avec donc un risque d'accumulation, la méthadone est déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère, car difficilement contrôlable. Les opioïdes puissants comme le fentanyl et la buprénorphine sont pratiquement entièrement métabolisés dans le foie en métabolites inactifs. Une adaptation des doses n'est pas nécessaire, même en cas d'insuffisance rénale sévère [19].

Héparines à bas poids moléculaire

La daltéparine est principalement métabolisée dans le foie et éliminée par voie rénale [21]. Des études récentes ont montré qu'il n'y a pas d'accumulation significative après dix jours de traitement à doses prophylactiques de 5000 UI par jour, même en cas d'insuffisance rénale sévère [23]. On ne recommande donc pas d'adaptation systématique des doses, ni de mesure de l'activité de l'anti-facteur Xa. Une accumulation significative a été observée sous doses thérapeutiques de daltéparine chez les patients avec eGFR <30 ml/min traités en moyenne pendant six jours [24], mais pas lors d'un traitement de trois jours [25]. En cas d'eGFR <30 ml/min, la daltéparine ne devrait donc pas être donnée à des doses thérapeutiques sur de longues périodes ou alors sous étroite surveillance de l'activité de l'anti-facteur Xa.

L'énoxaparine est principalement dégradée dans le foie en fragments peu actifs. L'élimination rénale des fragments actifs et inactifs correspond à environ 40% de la

dose administrée. En cas d'eGFR <30 ml/min, il est conseillé de réduire la dose prophylactique de l'énoxaparine à 20–30 mg/j (dose normale 40 mg/j) et/ou de suivre l'évolution de l'anti-facteur Xa [22]. Dans les indications thérapeutiques, on utilisera une héparine non fractionnée en lieu et place de l'énoxaparine lorsque l'eGFR est <30 ml/min [22].

Le fondaparinux est éliminé par voie rénale sous forme pratiquement inchangée, si bien que sa clairance est considérablement abaissée en cas d'insuffisance rénale sévère par comparaison avec une fonction rénale normale. La dose de fondaparinux dans la prévention des thromboses doit être réduite de 50% en cas d'eGFR de 30–50 ml/min [22]. Un travail publié récemment montre qu'une dose journalière préventive de 1,5 mg de fondaparinux présente un profil de sécurité semblable à l'énoxaparine à doses adaptées chez les patients âgés dont l'eGFR est de 20–50 ml/min [26]. En cas d'eGFR <20 ml/min, le fondaparinux est contre-indiqué tant à doses préventives que thérapeutiques.

Anticoagulants oraux

Les anti-vitamine K sont pratiquement entièrement métabolisés dans le foie et aucune adaptation des doses n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En ce qui concerne les nouveaux anticoagulants, l'inhibiteur de la thrombine par voie orale dabigatran et son métabolite actif sont éliminés à 90% par voie rénale sous forme inchangée. La dose doit donc être réduite en conséquence lors d'une insuffisance rénale (tab. 1) et le dabigatran ne doit pas être utilisé en cas d'eGFR <30 ml/min en raison d'un risque hémorragique accru.

L'inhibiteur du facteur Xa rivaroxaban est éliminé par voie rénale à environ un tiers, ce qui double en gros l'inhibition du facteur Xa en cas d'insuffisance rénale sévère. Une réduction des doses est par conséquent recommandée en cas d'eGFR de 15–50 ml/min; lorsque l'eGFR est <15 ml/min, on renoncera à donner le rivaroxaban.

Médicaments avec métabolites actifs à élimination rénale

Le tableau 2  résume les principales informations concernant quelques médicaments courants métabolisés

Tableau 3

Influence de l'insuffisance rénale chronique sur le métabolisme hépatique, d'après [7].

Principe actif	Modifications de la CL _{nr} (%)	Enzyme concernée	Métabolisme
Captopril	-50	TPMT	Sulfoxydation
Imipénème	-58	Dihydropeptidase	
Métoclopramide	-66	CYP2D6	Déalkylation (sulfatation)
Morphine	-40	UGT2B7	Glucuronidation
Nimodipine	-87	CYP3A4	Déalkylation
Vérapamil	-54	CYP3A4	Déméthylation

CL_{nr}: clairance non rénale; TPMT: Thiopurine-méthyl-transférase; UGT: glucuronyl-transférase**Tableau 4**

Médicaments potentiellement néphrotoxiques et leur mécanismes pathogéniques, d'après [29, 32, 33].

Principe actif	Mécanisme de la néphrotoxicité	Commentaire
Allopurinol	Néphrite interstielle, réaction d'hypersensibilité	Hypersensibilité systémique surtout en cas d'IR préexistante
Antibiotiques: bêta-lactames, quinolones, rifampicine, sulfonamides	Néphrite interstielle	Stop Agens, éventuellement corticothérapie en cas d'évolution grave
Antibiotiques: aminoglycosides, vancomycine	Toxicité tubulaire	Facteurs de risque: doses élevées, âge, hypovolémie, traitement prolongé
Antiépileptiques: carbamazépine, phénytoïne, valproate	Néphrite interstielle	Stop Agens, éventuellement corticothérapie en cas d'évolution grave
Bisphosphonates [34, 35]: alendronate, pamidronate, zolédronate et autres	Glomérulosclérose, néphrite interstielle, toxicité tubulaire	Contre-indication si eGFR <30 ml/min
Inhibiteurs de la calcineurine, clopidogrel, gemcitabine, mitomycine	Syndrome hémolytique-urémique, vasoconstriction	
Diurétiques: diurétiques de l'anse, thiazides	Genèse pré-rénale surtout avec les diurétiques de l'anse, néphrite interstielle (rare!)	
Hydroxy-éthyl-amidon (HES) [36]	Diminution de la pression de filtration glomérulaire, toxicité tubulaire (néphrose osmotique)	
AINS	Genèse pré-rénale (fréquente!), néphrite interstielle (rare!)	Prudence chez les patients âgés, en cas d'hypovolémie ou d'IR préexistante
Mésalazine, acide 5-aminosalicylique	Néphrite Interstielle	
Ténofovir [37]	Toxicité tubulaire, toxine mitochondriale	
Cytostatiques: inhibiteurs de l'angiogenèse, ifosfamide, méthotrexate, dérivés du platine et autres (voir [38])	Différents mécanismes	

IR: insuffisance rénale

par voie hépatique en métabolites actifs et/ou toxiques. L'allopurinol, la morphine, la codéine et la péthidine sont quelques-unes des substances cliniquement significatives [5]. Pour la spironolactone, qui est transformée en métabolites actifs à élimination rénale (canréonate et 7- α -[thiométhyl]-spironolactone), on n'a pas observé de tendance à l'hyperkaliémie, aussi bien chez les patients avec insuffisance rénale légère à modérée que chez ceux en insuffisance rénale terminale [27, 28]. Nous re-

commandons malgré tout la prudence chez les patients avec insuffisance rénale modérée à sévère.

Métabolisme et insuffisance rénale chronique

Ces dernières années, il est peu à peu apparu qu'une insuffisance rénale chronique influence également certains

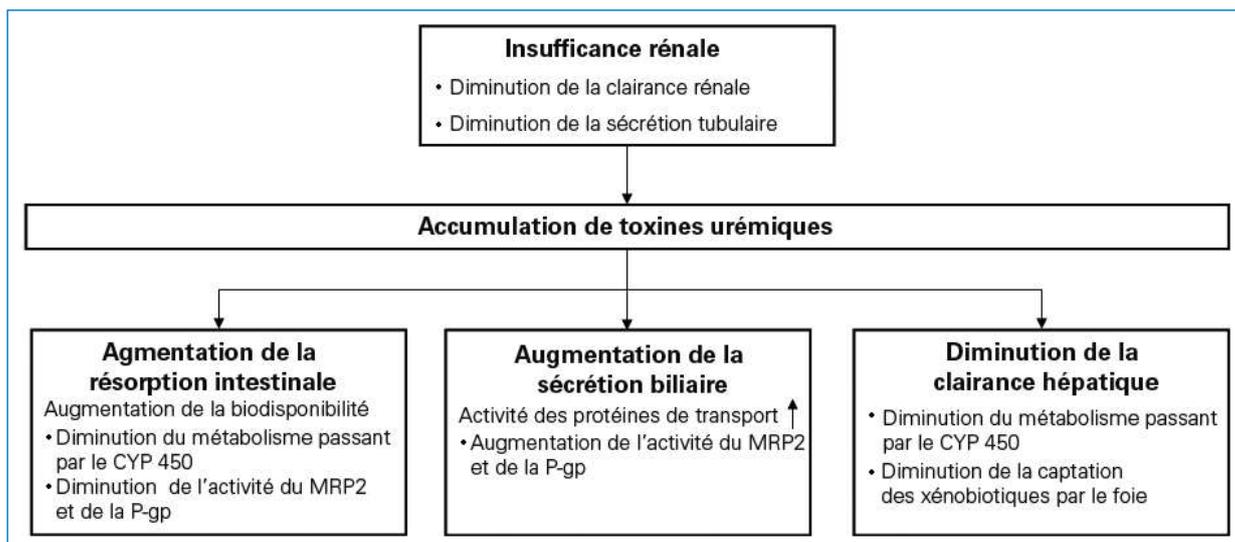


Figure 1

Physiopathologie et adaptation des mécanismes de transport et du métabolisme hépatique dans l'insuffisance rénale chronique, d'après [7].

processus de transport dans le tractus gastro-intestinal, le rein et le foie, de même que le métabolisme hépatique de nombreux médicaments. On évoque comme mécanismes pathogéniques possibles une modification de l'activité de certains CYP P450, de glucuronyl-transférases et de protéines de transport dans le foie [6, 7].

Pour le propranolol, il a été montré que la biodisponibilité augmente de près de 300% chez les patients en insuffisance rénale terminale à la suite de l'inhibition du métabolisme de premier passage [8]. On a observé pour de nombreux médicaments une diminution substantielle du métabolisme hépatique (clairance non rénale, CL_{nr}) en cas d'insuffisance rénale chronique (tab. 3 ☹). Les enzymes concernées sont par exemple le CYP3A4, le CYP2D6 et le CYP2C19. L'activité des glucuronyl-transférases, telles que l'UGT2B7 (glucuronidation de la morphine) ou la N-acétyl-transférase 2 (acétylation de l'isoniazide), est influencée négativement par une insuffisance rénale chronique [7].

Contrairement à certains CYP450 hépatiques, on a mis en évidence, dans le cadre de l'expérimentation animale, une augmentation de l'expression ou de l'activité génique (25–200%) de certaines protéines de transport (P-gp, «multidrug resistance protein 2», MRP2) impliquées dans le transfert de certains xénobiotiques des hépatocytes dans les canaux biliaires. L'activité ou l'expression génique de certaines protéines de transport intestinales (P-gp, MRP2), d'OAT et de transporteurs de cations (OCT) est aussi inhibée au niveau de la membrane basale du tubule proximal [6, 7].

La figure 1 ☺ donne un aperçu des processus physiopathologiques modifiant le métabolisme hépatique et influençant les processus de transport dans l'insuffisance rénale chronique.

Néphrotoxicité de certains médicaments d'usage courant

Beaucoup de médicaments sont susceptibles de causer des troubles de la fonction rénale par divers mécanismes (tab. 4 ☹). Il n'est ainsi pas rare que les AINS induisent une insuffisance rénale aiguë, en général réversible, dans certaines populations vulnérables (patients âgés, atteinte rénale préexistante, hypovolémie). Le mécanisme le plus fréquent est une diminution de la synthèse rénale des prostaglandines vasodilatatrices essentielles pour le maintien de la perfusion rénale. Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë, accompagnée d'une dysfonction tubulaire avec leucocyturie stérile, cylindres leucocytaires dans le sédiment urinaire et éosinophilie, peut survenir dans de rares cas sous AINS. D'autres médicaments pouvant provoquer une néphrite tubulo-interstitielle ont été évoqués dans un ancien article du Forum Médical Suisse [29] et figurent sous forme résumée dans le tableau 4.

Correspondance:

PD Dr Michael Bodmer
Unité multidisciplinaire des urgences
Département universitaire de médecine de Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
[bodmem\[at\]juhbs.ch](mailto:bodmem[at]juhbs.ch)

Références

Une liste complète et numérotée de la bibliographie peut être consultée sur le site www.medicalforum.ch.