

## Élimination rénale ou hépatique?

# Adaptation de la dose en cas de troubles de l'élimination – partie 1: insuffisance rénale

Evangelia Liakoni<sup>a,b</sup>, Manuel Haschke<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern;

<sup>b</sup> Institut für Pharmakologie, Universität Bern



L'insuffisance rénale est un problème fréquent au quotidien clinique. L'absence d'adaptation du dosage des médicaments en cas de troubles de l'élimination peut entraîner une accumulation et des symptômes de toxicité. Des connaissances relatives aux principes de l'adaptation de la dose, mais également aux propriétés des substances concernées sont donc essentielles pour assurer une prise en charge optimale des patients et éviter des effets indésirables.

## Introduction

Le rein et le foie sont les deux principaux organes d'élimination des médicaments dans l'organisme humain. Toute perturbation ou diminution de leur fonction peut par conséquent entraîner des troubles de l'élimination et une accumulation des substances concernées, pouvant s'accompagner de conséquences graves. La valeur  $Q_0$ , c'est-à-dire la fraction extrarénale de la dose, permet d'indiquer si une substance peut être métabolisée ou éliminée par voie rénale et/ou hépatique. La valeur  $Q_0$  indique la part de la dose qui n'est pas éliminée sous forme de principe actif intact par voie rénale. Les valeurs  $Q_0$  des diverses substances se trouvent dans les informations professionnelles relatives aux médicaments ainsi que sur les sites Web spécialisés en pharmacologie tels que [www.dosing.de](http://www.dosing.de). Une valeur  $Q_0$  de 0,3 indique par exemple que 30% du principe actif ne sont pas été éliminés par voie rénale sans altération. Autrement dit, cela signifie que 30% sont métabolisés (généralement dans le foie) et 70% sont éliminés par voie rénale sous forme de substance non modifiée. L'élimination de cette part de la dose serait donc touchée par un trouble de la fonction rénale. Sur le plan clinique, une valeur  $Q_0 < 0,5$  (substance éliminée principalement par voie rénale) signifie ainsi qu'une adaptation de la dose doit être envisagée en cas d'insuffisance rénale. A l'inverse, si  $Q_0 > 0,5$  (substance principalement métabolisée), la fonction hépatique consti-

tue le principal facteur d'une éventuelle adaptation de la dose.

La suite de l'article présente les principes les plus importants pour l'adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale. Les principes d'adaptation de la dose en présence d'une insuffisance hépatique seront exposés dans la 2<sup>e</sup> partie de l'article, qui paraîtra dans le prochain numéro de *Primary and Hospital Care*.

## Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est un problème fréquent au quotidien clinique; la prévalence s'élève à env. 15% chez les patients hospitalisés [1] et augmente chez les patients en soins intensifs jusqu'à env. 50% [2]. Par ailleurs, une diminution constante de la fonction rénale survient physiologiquement avec l'âge [3].

Pour les médicaments qui sont pratiquement totalement éliminés par voie rénale (par ex. gentamicine), la clairance rénale de la substance est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. Cela permet également une adaptation de la dose proportionnellement au degré de sévérité de l'insuffisance rénale (par ex. une réduction de 50% de la dose pour une baisse de 50% de la clairance de la créatinine). En revanche, pour les médicaments qui sont pratiquement totalement métabolisés (et non pas éliminés sans altération par voie rénale, par ex. phénytoïne), aucune adaptation de la dose n'est en règle générale nécessaire en cas d'insuf-

fisance rénale [4]. Pour les médicaments qui sont éliminés à la fois par voie hépatique et par voie rénale, le calcul d'une adaptation de la dose est un peu plus difficile car, en présence d'un trouble de la fonction rénale, seule la part éliminée par voie rénale doit être adaptée. La part de la dose éliminée par voie hépatique ne nécessite quant à elle généralement aucune adaptation de la dose. Afin d'estimer l'adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale, il est possible de calculer la fraction d'élimination individuelle  $Q$  (à ne pas confondre avec  $Q_0$ ), qui indique la capacité individuelle à éliminer un certain médicament chez un patient déterminé atteint d'insuffisance rénale:

$$Q = Q_0 + (1 - Q_0) \times (\text{clairance de la créatinine} / 100 \text{ ml/min})$$

$Q_0$  représentant la fraction extrarénale de la dose et  $(1 - Q_0)$  la fraction rénale (par conséquent à adapter) de la dose. La clairance de la créatinine peut être déterminée sur la base de la concentration plasmatique de créatinine à l'aide de diverses formules approchées comme par exemple celle de Cockcroft-Gault [5] (qui ne prend toutefois pas en compte la sécrétion tubulaire et surestime ainsi le débit de filtration glomérulaire DFG en cas d'insuffisance rénale). La valeur 100 ou plus précisément 100 ml/min de la formule correspond à une fonction rénale normale. Dans l'exemple suivant, la dose totale de l'inhibiteur du facteur Xa édoxaban, dont environ la moitié est éliminée sans altération par voie rénale ( $Q_0=0,5$ ), doit par conséquent être réduite à 50% de la dose normale en présence d'une forte baisse de la fonction rénale ( $Q \approx Q_0$ , la part éliminée par voie rénale est supprimée).

Dès lors que la fraction d'élimination individuelle  $Q$  est connue, une adaptation peut avoir lieu pour  $Q < 0,8$  sur la base des règles de Dettli [6]. En principe, il existe la possibilité de réduire la dose (nouvelle dose = dose normale  $\times Q$ ), de prolonger l'intervalle entre les prises (nouvel intervalle = intervalle normal /  $Q$ ) ou de combiner les deux méthodes. Lorsque par exemple le dosage normal est de 600 mg toutes les 6 heures, il est possible, pour un  $Q$  de 0,5, de réduire la dose avec une

prise de 300 mg toutes les 6 heures, 600 mg toutes les 12 heures ou encore 400 mg toutes les 8 heures. Le choix de la méthode dépend des propriétés du médicament et de la situation clinique. Pour les médicaments dont l'efficacité dépend de la concentration (par ex. les aminoglycosides), une réduction de la dose peut entraîner des concentrations subthérapeutiques, et une prolongation de l'intervalle est préférable. D'autre part, d'importantes fluctuations entre le taux pic et le taux résiduel doivent être évitées pour les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite (par ex. la digoxine). Dans de tels cas, une réduction de la dose est donc généralement plus judicieuse. L'observance du patient, qui diminue en cas d'intervalle inhabituel entre les doses (par ex. 36 heures), constitue un autre facteur susceptible d'influencer la décision.

Une adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale est surtout importante pour les médicaments qui sont éliminés à au moins 70% par voie rénale ( $Q_0 < 0,3$ ). Une sélection de tels médicaments souvent employés est présentée dans le tab. 1.

Pour les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite, une adaptation peut toutefois être indiquée dès  $Q_0 < 0,5$  car, dans de tels cas, une légère augmentation de la concentration plasmatique peut déjà entraîner des signes de toxicité.

Outre ces principes de base, d'autres facteurs essentiels pour l'adaptation de la dose doivent être pris en compte en raison d'une insuffisance rénale: La valeur  $Q_0$  indiquée dans les ouvrages de référence se base uniquement sur la substance mère et il est donc possible que certaines substances présentant une valeur  $Q_0$  élevée (c. à d. principalement métabolisées) aient des métabolites actifs ou toxiques éliminés par voie rénale. Dans le cas de la morphine par exemple, la substance mère est glucuronidée dans le foie ( $Q_0 = 0,9$ ), l'élimination des glucuronides actifs se fait toutefois par voie rénale ( $Q_0 = 0,25$ ); en cas d'insuffisance rénale, il convient de réduire la dose ou de passer à un autre opiacé (par ex. l'oxycodone). Par ailleurs, les calculs mentionnés ci-dessus partent du principe que la clairance hépatique demeure inchangée en cas d'insuffisance rénale, ce qui n'est pourtant pas toujours le cas, puisque l'activité des diverses enzymes CYP diminue en présence d'une insuffisance rénale prononcée [7]. En outre, l'insuffisance rénale peut influencer d'autres paramètres pharmacocinétiques, ce qui peut avoir des répercussions significatives sur le plan clinique (par ex. hypoalbuminémie ou déplacement de la liaison à l'albumine par des «toxines néphrogènes», c'est-à-dire des substances acides s'accumulant, avec augmentation de la fraction libre de médicaments fortement liés aux protéines tels que l'acide valproïque et la phénytoïne, aug-

**Tableau 1:** Sélection de substances qui sont éliminées par voie rénale à >70% ( $Q_0 < 0,3$ ).

Antifongiques	Fluconazole (mais pas les autres antifongiques azolés)
Antiviraux	Aciclovir, ganciclovir
Médicaments cardiaques	Digoxine Bêta-bloquants hydrophiles: aténolol, sotalol
Cytostatiques	Méthotrexate, cisplatine, carboplatine
Antibiotiques	Pénicilline, céphalosporine, imipénème, vancomycine, daptomycine, Aminoglycosides
Autres	Lithium Metformine

mentation du volume de distribution des substances hydrophiles en cas d'œdèmes). Autre point essentiel: une dose de saturation, par exemple souvent donnée pour la digoxine, ne nécessite aucune adaptation pour la simple raison d'une clairance rénale limitée (dose de saturation = concentration cible × volume de distribution). Une adaptation de la dose de saturation est donc uniquement indiquée en présence de modifications du volume de distribution, mais pas en raison d'une modification de la clairance.

En ce qui concerne le volume de distribution, il convient en outre de remarquer qu'une baisse de la clairance n'entraîne pas nécessairement une prolongation de la demi-vie. La demi-vie d'une substance est calculée à l'aide de la formule suivante:

$$\text{demi-vie} = \ln 2 \times \text{volume de distribution} / \text{clairance}$$

En cas de clairance stable, la demi-vie est ainsi proportionnelle au volume de distribution (et inversement proportionnelle à la clairance). Si le volume de distribution et la clairance vont dans le sens opposé (par ex. augmentation du volume de distribution et baisse de la clairance en cas d'insuffisance rénale avec œdème), cela a un effet prononcé sur la demi-vie d'une substance hydrosoluble éliminée par voie rénale. Si le volume de distribution et la clairance augmentent ou diminuent parallèlement, la répercussion sur la demi-vie est en revanche négligeable. Enfin, il convient de mentionner qu'un dosage trop prudent peut éventuellement aussi être dangereux (échec du traitement).

## Résumé

Pour résumer, il convient, en cas d'insuffisance rénale (dès une clairance de la créatinine <50 ml/min), de penser à adapter la dose pour les substances éliminées principalement par voie rénale sans altération (valeur  $Q_0$  <0,3–0,5) ou les substances présentant un métabolite actif ou toxique éliminé par voie rénale. Ceci est particulièrement important pour les substances dont la marge thérapeutique est étroite, comme par exemple les aminoglycosides ou la digoxine. L'adaptation peut être effectuée selon les règles de Dettli sous

forme de réduction de la dose ou de prolongation de l'intervalle entre les doses (ou encore une combinaison des deux). Contrairement à la dose d'entretien, qui doit être adaptée si la clairance diminue, une adaptation de la dose de saturation est nécessaire uniquement en cas de modification du volume de distribution. Outre la clairance de la créatinine ou le DFG, d'autres facteurs influençant la pharmacocinétique doivent également être pris en considération (par ex. hypoalbuminémie, œdèmes). Dans des situations spéciales/complexes, une détermination de la concentration est recommandée selon la substance.

## Résumé pour la pratique

La valeur  $Q_0$  d'un médicament permet de savoir si celui-ci est éliminé principalement par voie rénale ou par voie hépatique. En cas d'insuffisance rénale, l'adaptation de la dose de médicaments éliminés principalement par voie rénale s'effectue sur la base du calcul de la fraction d'élimination individuelle  $Q$  à l'aide des règles de Dettli (réduction de la dose, prolongation de l'intervalle entre les doses ou combinaison des deux).

## Références

- 1 Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA*. 2001;286(22):2839–44.
- 2 Bertsche T, Fleischer M, Pfaff J, Encke J, Czock D, Haefeli WE. Pro-active provision of drug information as a technique to address overdosing in intensive-care patients with renal insufficiency. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(8):823–9.
- 3 Ng BL, Anpalahan M. Management of chronic kidney disease in the elderly. *Internal medicine journal*. 2011;41(11):761–8.
- 4 Begg EJ. *Instant Clinical Pharmacology*. 1. Auflage. 2003.
- 5 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41.
- 6 Dettli LC. Drug dosage in patients with renal disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1974;16(1):274–80.
- 7 Atkinson AJ, Huang S, Lertora JJJ, Markey SP. *Principles of Clinical Pharmacology*. 3. Auflage. 2012.

Correspondance:  
Dr. med. Evangelia Liakoni  
Freiburgstrasse 8  
CH-3010 Bern  
evangelia.liakoni[at]insel.ch