

Rôle du pharmacien dans l'adaptation posologique des médicaments chez l'insuffisant rénal : à propos d'une expérience québécoise à l'hôpital Laval (Canada)

Anne-Victoire Larroutis

▶ **To cite this version:**

Anne-Victoire Larroutis. Rôle du pharmacien dans l'adaptation posologique des médicaments chez l'insuffisant rénal : à propos d'une expérience québécoise à l'hôpital Laval (Canada). Sciences pharmaceutiques. 2007. hal-01732136

HAL Id: hal-01732136

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732136

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

T/PH/N/2007/35/D

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2007

FACULTÉ DE PHARMACIE

RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ADAPTATION POSOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL : A PROPOS D'UNE EXPERIENCE QUÉBÉCOISE A L'HÔPITAL LAVAL (CANADA).

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 juin 2007

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Anne-Victoire LARROUTIS

Née le 7 Mars 1981

Membres du Jury

Président : M. Gilles AULAGNER, Professeur de Pharmacie Clinique.

Juges : M. Claude VIGNERON, Professeur d'Hématologie.
M. Gérard MANGENOT, Néphrologue - Hôpital Saint André de Metz.
M. Philippe LEMAIRE, Pharmacien d'Officine à Epinal.



BU PHARMA-ODONTOL
D 104 076390 5

PPN 117582822
R/C 182621

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2007

FACULTÉ DE PHARMACIE

RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ADAPTATION POSOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL : A PROPOS D'UNE EXPERIENCE QUÉBÉCOISE A L'HÔPITAL LAVAL (CANADA).

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 juin 2007

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par

Anne-Victoire LARROUTIS

Née le 7 Mars 1981

Membres du Jury

Président : M. Gilles AULAGNER, Professeur de Pharmacie Clinique.

Juges : M. Claude VIGNERON, Professeur d'Hématologie.
M. Gérard MANGENOT, Néphrologue - Hôpital Saint André de Metz.
M. Philippe LEMAIRE, Pharmacien d'Officine à Epinal.



FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE Henri Poincaré - NANCY 1**

Membres du personnel enseignant 2006/2007

Doyen
Chantal FINANCE
Vice Doyen
Francine PAULUS
Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU
Responsable de la Filière officine
Gérald CATAU
Responsables de la Filière industrie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Isabelle LARTAUD
Responsable de la Filière hôpital
Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES
Mle BESSON Suzanne
Mle GIRARD Thérèse
M. JACQUE Michel
M. LECTARD Pierre
M. LOPPINET Vincent
M. MARTIN Jean-Armand
M. MIRJOLET Marcel
M. MORTIER François
M. PIERFITTE Maurice
M. SCHWARTZBROD Louis

PROFESSEURS EMERITES
M. BONALY Roger
M. HOFFMAN Maurice
M. SIEST Gérard

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Mme FUZELLIER Marie-Claude
Mle IMBS Marie-Andrée
M. MONAL Jean-Louis
Mme POCHON Marie-France
Mme ROVEL Anne
Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Virologie, immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	JOUZEAU Jean-Yves	Bioanalyse du médicament
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
Mme	LARTAUD Isabelle	Pharmacologie
Mme	LAURAIN-MATTAR Dominique	Pharmacognosie
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MERLIN Jean-Louis	Biologie cellulaire oncologique
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie thérapeutique
M.	RIHN Bertrand	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SIMON Jean-Michel	Economie de la santé, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	BOURRA Cédric	Physiologie
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, organisation animale
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
M.	François DUPUIS	Pharmacologie
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Informatique, biostatistiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
M.	MEHRI-SOUSSI Faten	Hématologie biologique
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAPIN Anne	Pharmacie galénique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

		Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon Directeur et Président de Thèse

Monsieur Le Professeur Gilles AULAGNER,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de reprendre la présidence et la direction de cette thèse,

Pour la qualité de vos enseignements,

Veuillez trouver, en ce travail, l'expression de mes sincères considérations.

A mes Juges,

Monsieur Le Professeur Claude VIGNERON,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans mon jury de thèse,

Pour votre écoute et vos réponses, avec un accueil toujours chaleureux et bienveillant,

Pour votre disponibilité tout au long de ces années de Faculté.

Veuillez trouver, à travers cet ouvrage, l'expression de mes très sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur Le Docteur Gérard MANGENOT,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans mon jury de thèse,

Pour votre disponibilité et vos conseils lors de l'élaboration de cette thèse,

Pour le temps que vous m'avez consacré,

Veuillez trouver, ici, l'expression de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

Monsieur Philippe LEMAIRE,

Pour avoir accepté aussi spontanément de juger mon travail,

Pour m'avoir fait partagé votre expérience en officine,

Veuillez trouver, ici, l'expression de ma très sincère reconnaissance.

A mes Parents,

Merci pour tout l'amour et toute l'affection que vous nous portez,

Merci d'avoir toujours été présents, attentifs et bienveillants,

Merci pour le soutien, la confiance et la patience dont vous m'avez entourée tout au long de mon parcours. Cette thèse en est l'aboutissement.

Je ne vous remercierai jamais assez.

A Xavier,

Tu as toujours pris soin de ta petite sœur,

Merci pour ta patience et tes conseils,

Merci de m'avoir aidé dans la préparation de cette fête.

A mes grands parents,

Cette thèse vous est dédiée..... Merci pour toutes les valeurs et l'amour que vous m'avez laissé.

A Olivier,

Pour ton soutien, tes conseils, ta présence à mes côtés,

Merci pour la tendresse que tu me témoignes chaque jour,

Avec tout mon amour.....

A Irène,

Avec toute mon affection et ma tendresse.

A Johanne Morin et Isabelle Cloutier,

A toute l'équipe de l'Hôpital Laval à Québec,

Merci pour votre accueil chaleureux et votre bonne humeur durant ces 3 mois passés à vos côtés,

Merci à Johanne d'avoir accepté mon dossier pour participer à ce stage,

Merci à Isabelle de m'avoir permis de réaliser ce projet sur l'insuffisance rénale,

Merci de m'avoir fait partagé ton expérience et ta passion pour ce métier,

Vos «capsules » resterons un souvenir extraordinaire !

Trouvez, avec ce travail, l'expression de mes sincères considérations.

A ma petite moufette,

Pour cette Aventure Québécoise qui restera une période inoubliable de ma vie.....

C'était vraiment l'fun !!!!!

A Anne-Isabelle,

Pour tous ces moments passés au Foyer Désilles et à la Faculté.

A Christine,

Pour tous ces moments partagés durant le stage de diabétologie à Toul,

Et pour tous les autres à venir.....

A mes Amis,

A Aline, Amélie, Elodie, Marie, Marion, Térence,

Et aussi à Adrien, Géraldine, Nicolas, Sandra, Sophie, Virginie.....

Merci pour toutes ces années passées sur les bancs de la Fac ou ailleurs.....

Trouvez ici le témoignage de toute mon Amitié.

A Bianca, Hermine et Upsa,

Mes fidèles compagnons à quatre pattes qui m'ont accompagné durant toutes les révisions.

A Monsieur KONDOLFF et à toute l'équipe de la Pharmacie à Gérardmer,

Merci de m'avoir fait confiance dès la 2ème année de Faculté,

Merci de m'avoir fait partagé vos connaissances,

Pour tous ces étés passés à travailler ensemble.

A toute l'équipe de la Pharmacie des Vosges à Epinal,

Monsieur Philippe LEMAIRE

Madame CHOPAT, Francine, Françoise, Mauricette, Sophie, Séverine et Stéphanie,

Merci pour ces 6 mois passés ensemble et pour tous les moments partagés,

Merci tout particulièrement à Mme Chopat, pour votre disponibilité, votre écoute et votre professionnalisme.

A Monsieur BALESTE et à toute l'équipe de la Pharmacie Du Bon Coin,

Merci de m'avoir donné l'opportunité d'exercer en tant que pharmacien,

Merci à Catherine et à Stéphanie pour leur bonne humeur....

A tous ceux,

Qui d'une manière ou d'une autre m'ont apporté leur soutien et leur aide.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....6

I- PHYSIOLOGIE DU REIN.....8

I-1 Anatomie du rein.....8

I-2 Néphrons.....9

I-3 Vieillissement du rein.....12

1-3.1 Evolution anatomique

I-3.2 Evolution de la physiologie rénale

II- INSUFFISANCE RÉNALE.....13

II-1 Estimation de la fonction rénale.....13

II-1.1 Fonction rénale et débit de filtration glomérulaire

Formule de Cockcroft & Gault (1976)

Formule de Jelliffe (1973)

Formule MDRD (1999)

II-2 Prévalence et incidence de l'insuffisance rénale.....18

II-2.1 Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée (IRTT)

II-2.2 Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée

II-3 Conséquences cliniques et biologiques de l'insuffisance rénale.....21

II-3.1 Excrétions des déchets azotés

II-3.2 Régulations de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique

II-3.3 Fonctions endocrines du rein

BIBLIOTHÈQUE

III-BASES PHARMACOCINETIQUES DE LA PRESCRIPTION MÉDICALE CHEZ LE PATIENT.....23

III-1 Pharmacocinétique des médicaments.....23

III-1.1 Courbe temps-concentrations et phases de la pharmacocinétique

III-1.2 Paramètres pharmacocinétiques.....25

Concentration plasmatique maximale et temps du pic de concentration maximale

Aire sous la courbe (AUC)

Demi-vie d'élimination

Volume de distribution

Clairance

Biodisponibilité

III-2 Modifications pharmacocinétiques des médicaments chez l'insuffisant rénal.....27

III-2.1 Absorption

III-2.2 Métabolisme

III-2.3 Distribution

III-2.4 Elimination

III-3 Insuffisance rénale et adaptation posologique.....29

- méthode de la dose

- méthode de l'intervalle

- méthode mixte

IV-MÉDICAMENTS ET INSUFFISANCE RÉNALE DU SUJET ÂGÉ....35

IV-1 Médicaments pouvant entraîner une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante.....35

IV-1.1 Aminosides

IV-1.2 Antiviraux

IV-1.3 AINS, inhibiteurs non spécifiques et spécifiques de la COX-2

IV-1.4 Hypolipidémiants

IV-1.5 IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

IV-1.6 Les produits de contraste iodés (PCI)

IV-2 Médicaments pouvant entraîner des effets indésirables généraux graves chez un insuffisant rénal.....45

IV-2.1 Digitaliques

IV-2.2 Allopurinol

IV-2.3 Diurétiques

IV-2.4 Héparines

IV-2.5 Antivitamines K (AVK)

IV-2.6 Médicaments du diabète

IV-2.7 Médicaments qui se compliquent d'hyponatrémie

IV-2.8 Morphine et morphinomimétiques

IV-2.9 Bisphosphonates

IV-2.10 Anticonvulsivants

IV-3 Résumé.....54

V-ÉTUDE DESCRIPTIVE DE L'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS : EXEMPLE A L'HÔPITAL LAVAL (QUÉBEC).....55

V-1 Présentation.....55

V-2 Objectifs.....56

V-3 Matériels et méthodes.....56

V-4 Résultats.....66

V-5 Discussion.....71

V-5.1 Limite de 50 ml/min

V-5.2 Dosage de la créatinine

V-5.3 Poids et taille

V-5.4 Dossiers patients

V-5.5 Performance de la formule de Cockcroft et Gault

V-5.6 Interventions des pharmaciens

V-6 Conclusion.....73

VI-MOYENS POUR AMÉLIORER, A L'OFFICINE, L'INADÉQUATION ENTRE PRESCRIPTIONS ET DEGRÉ D'INSUFFISANCE RÉNAL.....74

VI-1 Inscription sur l'ordonnance de la créatininémie ou de la clairance de la créatinine.....74

VI-2 Le Dossier Médical Personnel.....77

VI-2.1 Principes du dossier médical personnel

VI-2.2 Accès aux données du DMP

VI-2.3 Dossier Pharmaceutique : partie médicament du DMP

Qu'est ce que le Dossier Pharmaceutique ?

Que contiendra-t-il ?

Quelles autres informations du DMP seront accessibles aux pharmaciens ?

VII-CONCLUSION.....82

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE.....84

LISTE DES TABLEAUX.....89

LISTE DES FIGURES.....90

BIBLIOGRAPHIE.....91

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

INTRODUCTION

En pratique clinique, la nécessité d'adapter les posologies selon la fonction rénale des patients semble peu prise en compte, et les études réalisées sur ce sujet sont peu nombreuses en milieu hospitalier. [Cantu, 1992 (1)], [Wong, 1998 (2)].

Une étude réalisée aux Etats-Unis par Cantu en 1992 a étudié la prévalence de l'insuffisance rénale chez des patients hospitalisés dans un hôpital universitaire et les modalités de prescriptions des médicaments éliminés par le rein. Parmi les patients étudiés, 5% (n=195) avaient une altération de la fonction rénale et (n=60), 45% avaient une posologie supérieure aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) (1).

Une étude menée par Wong en 1998 dans un service de gériatrie de Grande Bretagne a montré que pour 42 % des patients ayant une clairance calculée de 10 à 20 ml/min, le compte rendu d'hospitalisation ne mentionnait pas l'altération de la fonction rénale (2). Les ordonnances de sortie de ces patients comportaient des prescriptions non conformes aux résumés des caractéristiques du produit dans 20% des cas.

Les données de la littérature suggèrent que l'absence d'adaptation posologique, en cas de fonction rénale altérée, peut-être liée à la méconnaissance de l'impact que peut avoir une altération modérée de la fonction rénale sur l'élimination des médicaments et de leurs métabolites actifs. Il s'agirait donc d'une sous-estimation du risque iatrogène lié à la prescription (3).

L'absence d'adaptation peut aussi être liée à la méconnaissance des médicaments qui nécessitent une adaptation chez les patients insuffisants rénaux et aussi à la méconnaissance du risque de surdosage qui expose à une toxicité générale et pas uniquement rénale. Rind en 1994 a montré que les médecins sont vigilants concernant l'effet iatrogène des médicaments les plus néphrotoxiques, mais négligent parfois les médicaments à néphrotoxicité modéré (4).

L'amélioration des prescriptions chez les patients présentant une fonction rénale altérée a fait l'objet de plusieurs études.
L'étude de Rind en 1998 sur la prescription de médicaments néphrotoxiques ou à élimination rénale a montré en particulier, qu'en attirant l'attention du prescripteur sur l'altération de la fonction rénale du patient sur le risque iatrogène de la prescription de certains médicaments, le

délai d'interruption ou d'adaptation de ces médicaments diminuait de 30% pendant la période d'intervention (4).

Le recours aux pharmaciens d'officine pourrait être plus fréquent pour améliorer le suivi des patients insuffisants rénaux et l'usage des médicaments. Mais actuellement en France, le pharmacien n'a pas accès à toutes les informations pour réaliser la dispensation de certains médicaments nécessitant un contrôle de la fonction rénale.

Avant d'expliquer quels pourraient être les moyens pour améliorer, à l'officine, la délivrance de produits potentiellement néphrotoxiques, il faut définir d'une part, ce qu'est l'insuffisance rénale, comment elle est évaluée et quelles sont les conséquences cliniques et biologiques de l'insuffisance rénale sur l'homme et, définir d'autre part les bases pharmacocinétiques de la prescription médicale chez le patient insuffisant rénal.

Ce travail va s'appuyer sur une étude réalisée à l'Hôpital Laval à Québec concernant l'adaptation posologique des médicaments des patients dont la clairance de la créatinine était inférieure à 50 ml/min.
Ce travail ne prétend pas être exhaustif concernant l'adaptation posologique des médicaments chez l'insuffisant rénal mais voudrait attirer l'attention sur certaines classes de médicaments pour lesquelles le pharmacien d'officine doit s'interroger sur la fonction rénale du patient avant de délivrer l'ordonnance.

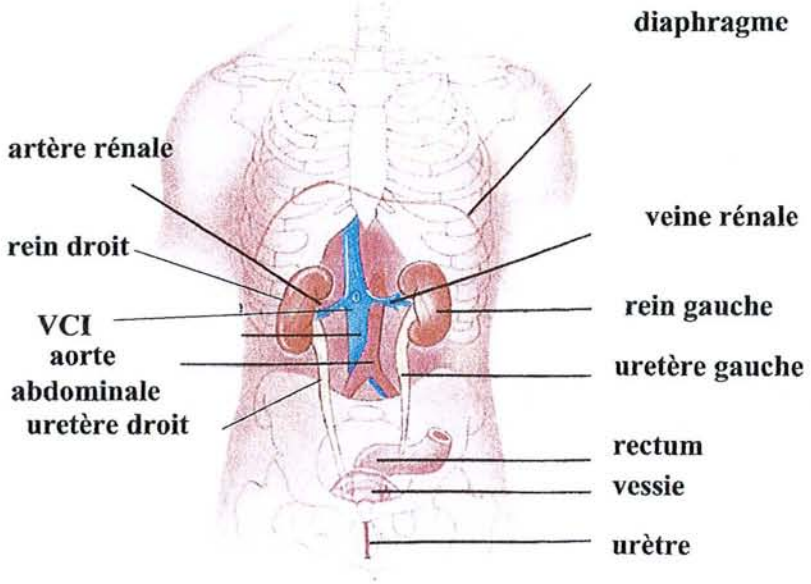
Actuellement, le pharmacien d'officine n'a pas accès aux analyses biologiques du patient, mais un projet appelé Dossier Médical Personnel (DMP) est en cours d'élaboration pour justement améliorer l'accès à certaines données par les professionnels de santé.

I- PHYSIOLOGIE DU REIN

I-1 Anatomie du rein

Les reins, au nombre de deux, sont des organes rougeâtres dont la forme rappelle celle d'un haricot. Ils sont situés immédiatement au-dessus de la taille, entre le péritoine pariétal et la paroi postérieure de l'abdomen (figure 1).

Figure 1 : Emplacement des organes du système urinaire (vue antérieure)



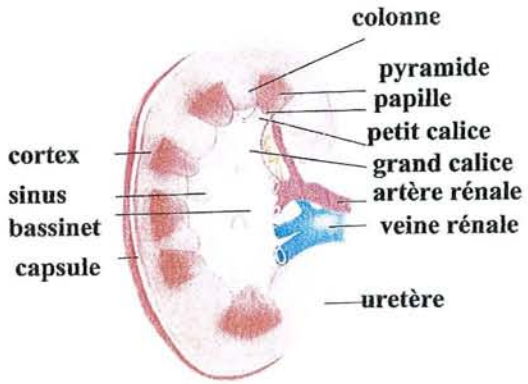
Par rapport à la colonne vertébrale, les reins sont situés entre la dernière vertèbre thoracique et la troisième vertèbre lombaire.

Ils sont aussi partiellement protégés par la onzième et la douzième paire de côtes. Le rein droit est légèrement abaissé par rapport au rein gauche, à cause du grand espace qu'occupe le foie du côté droit.

Chez l'adulte, les reins mesurent en moyenne de 10 à 12 cm de longueur, de 5,0 à 7,5 cm de largeur et 2,5 cm d'épaisseur.

Une coupe frontale d'un rein montre une région externe rougeâtre, appelée cortex, et une région interne brun rougeâtre, appelée médulla (figure 2).

Figure 2 : Anatomie interne du rein (coupe frontale)



À l'intérieur de la médulla, se trouvent de 8 à 18 structures triangulaires striées appelées pyramides rénales (médullaires). Ensemble, le cortex et les pyramides rénales forment le parenchyme. Le parenchyme rénal contient approximativement un million de néphrons, qui sont les unités fonctionnelles du rein.

I-2 Néphrons

Le néphron est constitué de deux parties: un corpuscule rénal qui filtre le liquide, et un tubule rénal dans lequel passe le liquide filtré.

Le corpuscule rénal est composé de deux parties: une masse de capillaires artériels (glomérule), entourée d'une structure épithéliale à double paroi, en forme de coupe appelée capsule de Bowman.

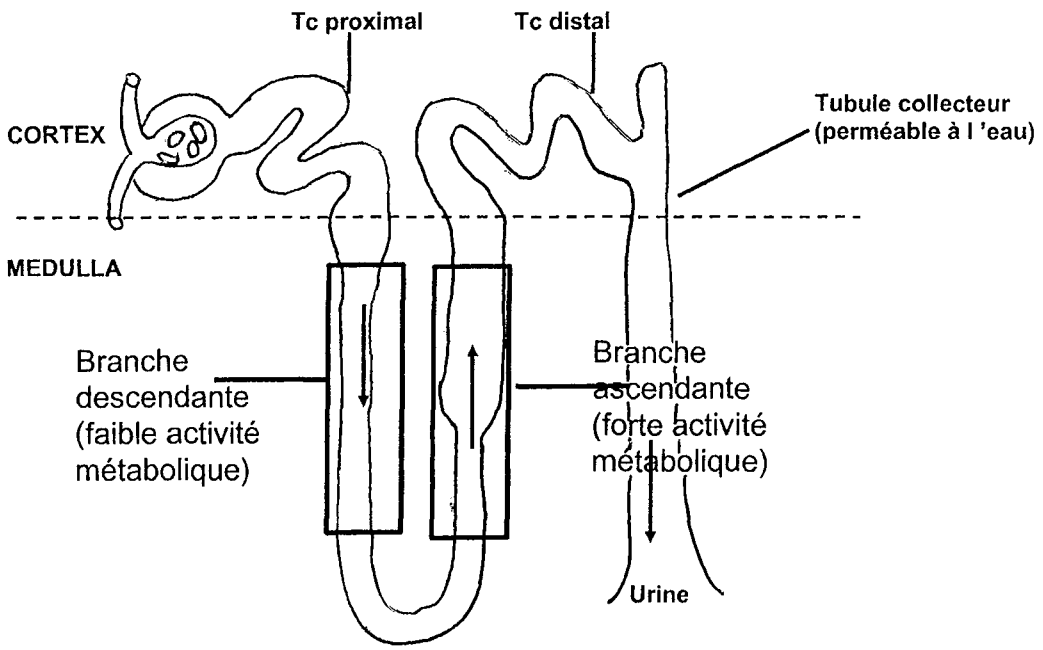
Figure 3 : Corpuscule rénal : glomérule + capsule de Bowman



De l'espace capsulaire, le liquide filtré est transporté jusqu'au tubule rénal, qui comporte trois segments principaux qui sont dans l'ordre :

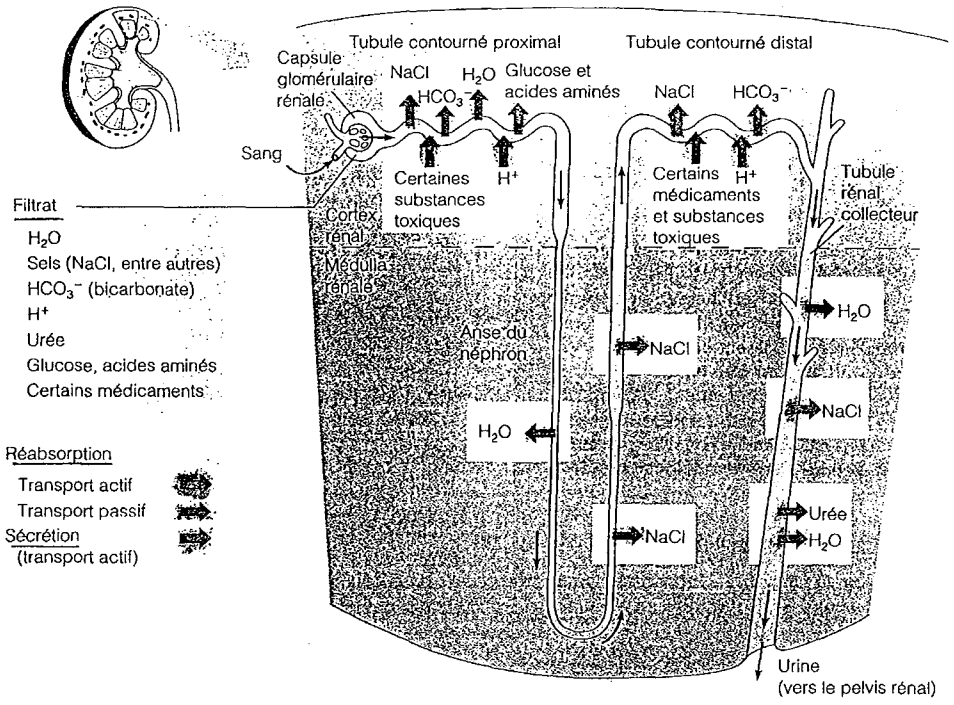
- le tubule contourné proximal
- l'anse de Henlé
- le tubule contourné distal
- le tubule collecteur

Figure 4 : Néphron, unité fonctionnelle et structurale du rein



Un néphron a trois fonctions principales:la **filtration**, la **réabsorption** et la **sécrétion**. Ces trois processus aboutissent à la formation de l'urine.

Figure 5 : Sites de la réabsorption et de la sécrétion dans un néphron



Filtration : la filtration est un processus passif et non sélectif. Le filtrat formé est essentiellement du plasma sanguin dépourvu de protéines plasmatiques. Les protéines et les globules sanguins sont normalement trop gros pour passer à travers la membrane de filtration.

Réabsorption : Outre les déchets et les ions en excès qui doivent être éliminés du sang, le filtrat contient un grand nombre de substances utiles (notamment de l'eau, du glucose, des acides aminés et des ions) qui doivent être réabsorbées et renvoyées dans le sang. La majeure partie de la réabsorption a lieu au niveau des tubules contournés proximaux (figure 5).

Sécrétion : Alors que la réabsorption tubulaire retire des substances du filtrat pour les retourner au sang, la sécrétion tubulaire retire des substances du sang et les ajoute au filtrat. Parmi ces substances sécrétées, il y a des ions potassium (K+), hydrogène (H+) et ammonium (NH4+), et de la créatinine. Ce processus est important dans l'élimination des médicaments.

Le rein a un rôle majeur dans l'élimination des toxiques et de leurs métabolites. Mais, malheureusement, le rein n'échappe pas au phénomène physiologique qu'est le vieillissement.

I-3 Vieillissement du rein

Le vieillissement se manifeste par de profondes et progressives modifications de l'organisme, et en particulier des reins, dont les transformations anatomiques et les évolutions physiologiques les rendent moins aptes à éliminer les médicaments.

1-3.1 Évolution anatomique

De façon générale, le poids, le volume et la longueur des reins se réduisent à partir de 50 ans. Les reins perdent un cinquième de leur poids entre 50 et 80 ans, la longueur des reins se réduit de 5 mm par décennie à partir de 50 ans, la réduction de taille semble s'accélérer à partir de 60 ans et devient surtout marquée à partir de 70 ans, mais les variations interindividuelles sont grandes (5).

Le phénomène fondamental est la réduction du nombre de glomérules et de néphrons fonctionnels, un appauvrissement du réseau vasculaire et l'installation d'une fibrose interstitielle. Si la responsabilité de ces modifications architecturales est probablement imputable au vieillissement, l'intensité doit en être modulée par des facteurs individuels.

I-3.2 Évolution de la physiologie rénale

Il existe une diminution progressive du flux plasmatique sanguin rénal avec l'âge. Le flux plasmatique rénal estimé à environ 600 ml/min chez l'adulte jeune diminue en moyenne de 10% par décennie à partir de 50 ans (5).

La filtration glomérulaire diminue également au cours du vieillissement. En pratique la filtration glomérulaire décroît en moyenne de 1 ml/min/an à partir de 50 ans conduisant à une situation d'insuffisance rénale chronique modéré chez le sujet âgé.
Si la règle générale est bien la diminution de la filtration glomérulaire au cours du temps, elle subit des exceptions car certains sujets ont une filtration normale et d'autres sont en dessous du standard.

Ces résultats suggèrent que la sénescence en tant que telle n'est responsable que d'une diminution légère de la clairance glomérulaire. L'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque dont la prévalence augmente avec l'âge, ont un effet délétère sur le débit de filtration.

En conclusion, il est donc très important de procéder, chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale, à la surveillance biologique et clinique de la fonction rénale.

II- INSUFFISANCE RÉNALE

II-1 Estimation de la fonction rénale

II-1.1 Fonction rénale et débit de filtration glomérulaire

La fonction rénale est définie par le débit de filtration glomérulaire (DFG) qui correspond au volume d'ultrafiltrat glomérulaire formé par unité de temps.
Estimer la fonction rénale revient donc à estimer le DFG.
L'insuffisance rénale est, quant à elle, déterminée par une baisse du débit de filtration glomérulaire.
L'insuffisance rénale chronique est due à une réduction permanente et irréversible du nombre de néphrons fonctionnels alors que l'insuffisance rénale aiguë est caractérisée par une dégradation de la fonction rénale survenant de façon brutale ou rapidement progressive en quelques heures à quelques jours.

A la notion de DFG s'est associée celle de la clairance.
D'une façon générale, la clairance d'une substance est le volume de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps.
Si nous nous intéressons à une substance non métabolisée et uniquement excrétée par voie rénale, alors sa clairance rénale est égale au DFG.

La clairance rénale d'un traceur (endogène ou exogène) est calculée à partir de la mesure de la concentration du traceur dans le sang et les urines et du débit urinaire à l'aide de la formule : Clairance = U x V/P, où U est la concentration urinaire du traceur, P sa concentration plasmatique (qui doit être constante) et V le débit urinaire.

La clairance rénale d'un traceur exogène injecté en bolus et qui n'est éliminé que par le rein peut être estimée par la mesure de la vitesse de décroissance des concentrations plasmatiques de ce traceur. La substance de référence pour la mesure du DFG était traditionnellement l'inuline, qui est maintenant remplacée par d'autres traceurs exogènes comme le ^{125}I-iothalamate, le ^{51}Cr-EDTA, l'iohexol ou le ^{99m}Tc-DTPA (diéthylène triamine penta-acétique). Cependant, cette estimation est dépendante des conditions d'application (injection strictement intravasculaire du traceur, délai suffisant pour assurer des prélèvements jusqu'à 24 heures). C'est pourquoi, il est préférable de remplacer la mesure du DFG par son estimation.

II-1.2 Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire en pratique

Toutes les méthodes d'estimation du DFG reposent aujourd'hui sur l'utilisation de la créatinine. La créatinine est un déchet métabolique azoté produit terminal du catabolisme de la créatine musculaire.

Toutefois, la créatinine n'est pas un marqueur idéal.

Elle est filtrée par le glomérule mais aussi partiellement sécrétée par le tubule proximal. Sa concentration plasmatique dépend de son élimination mais aussi de son débit d'entrée dans l'organisme principalement en rapport avec la masse musculaire.

Or la masse musculaire est physiologiquement variable d'un individu à l'autre selon son poids, son âge (6), son sexe, son niveau d'activité physique, son alimentation (7), son origine ethnique. Ainsi pour un DFG donné, la créatinine est d'autant plus élevée que la masse musculaire est importante.

A l'évidence, la créatininémie ne permet qu'une estimation grossière de la fonction rénale et expose à de multiples erreurs, comme l'illustre la figure 6.

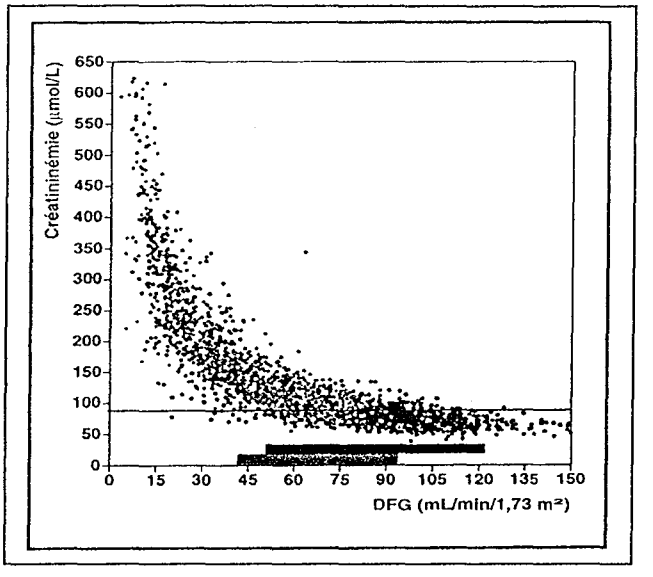


Figure 6 : Créatininémie du débit de filtration glomérulaire

Distribution des valeurs de créatininémie chez 2 095 patients et sujets sains ayant fait l'objet d'une mesure de débit de filtration glomérulaire (DFG) par une méthode de référence (clairance urinaire du ^{51}Cr-EDTA). Les points noirs correspondent aux sujets de moins de 65 ans, les points rouges aux sujets de plus de 65 ans. La zone grisée représente les bornes de normalité de la créatininémie pour le laboratoire. La ligne horizontale en son milieu correspond à une créatininémie de 80 µmol/L. Les intervalles de confiance à 95 % du DFG pour une créatininémie de 80 µmol/L sont représentés en noir pour les sujets de moins de 65 ans, en rouge pour les sujets plus âgés.

En effet, la créatininémie dépend certes du DFG, mais aussi de la masse musculaire ; chez les sujets âgés qui ont une importante perte de masse musculaire, une créatininémie « normale » ne suffit donc pas à éliminer une dégradation fonctionnelle qui peut être déjà sévère.

De plus, la relation unissant créatininémie et DFG n'est pas linéaire, et par exemple, une augmentation de la créatininémie de 100 à 200µmol/L correspond à une diminution du DFG beaucoup plus importante qu'une augmentation de la créatininémie de 300 à 400µmol/L (fig 6).

D'autres limitations à l'utilisation de la créatinine plasmatique doivent être soulignées.
Il existe certaines circonstances particulières où la créatinine plasmatique peut augmenter sans variation concomitante de la filtration glomérulaire, situation appelée pseudo-insuffisance rénale.

Ces circonstances sont représentées par :

-une production augmentée de créatinine (ingestion de viande bouillie riche en créatinine, rhabdomyolyse rapide).

-l'administration de substances diminuant la sécrétion tubulaire de la créatinine (cimétidine Tagamet®, trimethoprime Bactrim®).

-l'existence dans le plasma de substances interférant avec le dosage de la créatinine plasmatique : acide acéto-acétique au cours de l'acidocétose ; acide ascorbique ; certains antibiotiques comme la céfoxitime (Mefoxin®) ou la flucytosine (Ancotil®) (8).

Pour sensibiliser l'évaluation de la fonction rénale à partir de la créatinine plasmatique, il est préférable de recourir à la clairance de la créatinine et non à la créatininémie seule.

La clairance de la créatinine mesurée est de réalisation difficile, car elle exige un strict recueil des urines pendant 24 heures. L'évaluation de la fonction rénale en routine clinique fait donc appel à une estimation de la clairance de la créatinine.
Plusieurs formules permettent d'estimer la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie et de données anthropométriques.
Ce recours aux formules d'estimations figure en bonne place dans les recommandations nationales et internationales sur le diagnostic de la maladie rénale (9) (10).
Pour l'instant, chez l'adulte deux formules sont utilisées : la formule proposée par Cockcroft & Gault en 1976 (11) ou la formule dite MDRD *(Modification of the Diet in Renal Disease)* proposée par Levey en 1999 (12).

Formule de Cockcroft & Gault (CG) (1976).

$$Cl_{cr} = K \times [(140 - Age) \times Poids] / Cr$$

Cl_{cr} = clairance de la créatinine (ml/min), K= 1,23 pour l'homme et 1, 04 pour la femme, Âge (années), Poids (kg), Cr = Créatininémie (µmol/l).
Remarque : Créatininémie (µmol) X 0,113 = Créatininémie (mg).

Les valeurs normales sont de 130 ± 30 ml/min chez l'homme et 110 ± 20 ml/min chez la femme.

Cependant, cette formule présente plusieurs limites :

- Elle ne s'applique pas aux obésités morbides (IMC $\geq$ 30 kg/m^2) (9)
- Elle ne peut pas être validée chez le femme enceinte (poids $\neq$ muscle)
- Elle ne s'applique pas à l'enfant (Formule de Schwartz)
- Elle est peu évaluée chez le sujet de plus de 75 ans

Les avantages de cette formule sont incontestables : rapidité, absence de recueil urinaire et donc meilleure reproductibilité, meilleure corrélation avec la filtration glomérulaire, que la clairance de la créatinine mesurée à partir du recueil urinaire.

Une autre formule proposée par Jelliffe en 1973 (13) basée sur la créatininémie a été développée mais n'apporte pas de performance supérieure à celle de Cockcroft et Gault pour l'estimation du DFG (9).

Formule de Jelliffe (1973) :

$$Cl_{cr} = [98 - 0{,}8 - (\text{Âge} - 20)] / Cr \quad (\times 0{,}9 \text{ si femme})$$

Cl_{cr} = Clairance de la créatinine (ml/min), Âge (années), Cr = Créatininémie (mg/dl).

L'autre équation recommandée (9) est la formule MDRD

Formule MDRD (1999) (12)

$$Cl_{cr} = K \times 170 \times Cr^{-0{,}999} \times \text{Âge}^{-0{,}176} \times U^{-0{,}170} \times \text{Albumine}^{0{,}318}$$

Cl_{cr} = Clairance de la créatinine (ml/min), K =1 pour l'homme et 0, 762 pour la femme, Cr = Créatininémie (mg/dl), Âge (années), U = Urée sanguine (mg/dl), Albumine = Albuminémie (g/dl).
Multiplier par 1,18 pour le sujet afro-américain.

Cette équation qui inclue l'ethnie dans la formule a une bonne valeur prédictive mais nécessite, en plus de la créatinine, le dosage de l'albuminémie, de l'urée plasmatique ce qui ajoute des biais de dosages complémentaires.

Ainsi, Levey propose une **formule MDRD simplifiée (2000) (14) :**

$$Cl_{cr} = 186{,}3 \times Cr^{-1{,}154} \times Âge^{-0{,}203} \times (0{,}742 \text{ si femme}) \times (1{,}212 \text{ si sujet afro-américain})$$

Cl_{cr} = Clairance de la créatinine (ml/min), Âge (années)

L'utilisation de ces formules est recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et la National Kidney Foundation pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique (9, 15).
Néanmoins, et du fait de la complexité de la formule MDRD, la formule de Cockcroft & Gault reste la méthode de choix ou de facilité pour l'estimation de la fonction rénale en pratique clinique (9).

Les limites de l'estimation du débit de filtration glomérulaire par la créatinine, liées soit aux procédures analytiques, soit à des situations cliniques souvent associées à des troubles de la masse musculaire (âges extrêmes de la vie, malnutrition sévère ou obésité morbide, maladies musculaires ou paralysies, grossesse...) ont stimulé la recherche de marqueurs sériques, alternatifs. L'un des plus étudiés est la cystatine C.

Cystatine C

La Cystatine C est un polypeptide de 13 KDa, sécrété par toutes les cellules nucléées de l'organisme (16). Sa production est constante et indépendante de la masse musculaire, du sexe et de l'âge (au moins après 3 mois de vie). Par contre, les fortes doses de glucocorticoïdes ou l'hyperthyroïdie augmente sa production. Elle est librement filtrée, réabsorbée et dégradée par les cellules tubulaires.
Bien qu'il n'existe aucune recommandation ni de la HAS (9), ni des K/DOQI (15), la majorité des études souligne son intérêt potentiel comme marqueur précoce de l'insuffisance rénale et son utilité dans certains sous-groupes de patients comme les enfants et adolescents, les sujets âgés, les transplantés.
Toutefois, si les méthodes ont pu être évaluées individuellement, la variabilité inter-méthodes et la transférabilité des résultats n'ont pas été évaluées.

Tableau I : Principaux avantages et inconvénients des méthodes courantes d'évaluation du débit de filtration glomérulaire (16).

Méthodes	Avantages	Inconvénients	Limites
Cockcroft et Gault	-Largement diffusée -Coût faible (uniquement créatinine plasmatique) -Concordance avec les méthodes de référence bonne sur l'ensemble de la population	- Nécessite la connaissance du poids (et de la taille pour normalisation par la surface corporelle) -Variations importantes pour les sous-groupes de patients (sujets âgés, obèses....) -Equation prédictive de la clairance de la créatinine (et non du DFG)	- Dépendantes des méthodes de dosage de la créatinine -Imprécis pour les hauts débits de filtration -Limites liées au métabolisme de la créatinine : grossesse, âges extrêmes, malnutrition sévère ou obésité, maladie musculaire
MDRD	-Coût faible -Plus précis que Cockcroft et Gault -Indépendant du poids -Prédictif du débit de filtration glomérulaire -Validé sur de grandes cohortes américaines et européennes	-Moins bonne diffusion en France -Peu précis chez les sujets d'IMC < 18,5	
Cystatine C	-Indépendant du poids, de l'âge (après 3 mois), de la masse musculaire -Meilleure sensibilité pour les hautes valeurs de filtration glomérulaire	-Coût -Sensibilité aux fortes doses de corticoïdes et aux hormones thyroïdiennes -Variabilité inter-méthode et transférabilité des résultats à étudier -Recul encore insuffisant pour certains sous groupes de patients	

II-2 Prévalence et incidence de l'insuffisance rénale

Pour estimer l'incidence (nouveaux cas pendant une période donnée rapportés à la population exposée) et la prévalence (cas présents à une date donnée rapportés à la population) d'une affection, il est nécessaire d'avoir des critères diagnostiques clairement définis et spécifiques.

La National Kidney Foundation (NKF) dans ses recommandations, a proposé une définition et une classification de la maladie rénale chronique de l'adulte (15) (tableau II). Cette classification a été reprise en France par la HAS (9).

Les stades 1 et 2 de la classification NKF ont été regroupés dans celle de la HAS.

Tableau II : Classification internationale de la maladie rénale chronique et recommandations de prise en charge clinique

STADE	DESCRIPTION	DFG (ml/min/1,73m^2)	PRISE EN CHARGE*
1	Atteinte rénale avec DFG normal ou ↑	≥90	Diagnostic et traitement de la néphropathie Traitement des pathologies associées Réduction des risques cardiovasculaires Ralentissement de la progression
2	Atteinte rénale avec DFG légèrement ↓	60 à 89	Estimation de la progression
3	↓ modérée du DFG	30 à 59	Diagnostic et traitement des complications
4	↓ sévère du DFG	15 à 29	Préparation à l'épuration extrarénale ou à la transplantation
5	Défaillance rénale	< 15 (ou épuration extrarénale)	Suppléance rénale devant les signes d'urémie

*La prise en charge inclut pour chaque stade les recommandations des stades précédents.

Pour cela, il faut également définir ce qu'est la maladie rénale chronique.

La maladie rénale chronique se caractérise par :

- la présence d'anomalies rénales, depuis au moins 3 mois, associées ou non à une diminution du DFG et se manifestant par des anomalies histologiques, sanguines, urinaires ou à l'imagerie ;

- un DFG inférieur à 50-60 ml/min/1,73m^2, depuis au moins 3 mois, associé ou non, à d'autres marqueurs d'atteinte rénale.

La valeur du débit de filtration glomérulaire qui permettrait de définir l'insuffisance rénale n'est pas consensuelle. En effet, la limite varie entre 50 et 60 ml/min selon les sources de la littérature (9,17). Définir l'insuffisance rénale à partir d'une valeur de débit de filtration glomérulaire suppose de connaître les valeurs normales dans une population indemne de maladie.

L'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique non terminale ne sont pas connues en France et dans la littérature pour plusieurs raisons : 1. l'insuffisance rénale demeure longtemps asymptomatique jusqu'à un stade avancé (DFG < 30 ml/min) ; 2. les valeurs seuils définissant une insuffisance rénale diffèrent d'une étude à l'autre et ces valeurs correspondent pour la plupart à une insuffisance rénale avancée (DFG < 30 ml/min).
Les valeurs seuils sont à adapter en fonction de la population générale ou à risque d'insuffisance rénale (patients hypertendus, âgés, diabétiques,...).
En revanche, les données épidémiologiques concernent essentiellement l'insuffisance rénale chronique terminale (patients dialysés et/ou transplantés).

II-2.1 Incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée (IRTT)

En 2003, dans les sept régions du registre REIN (Auvergne, Bretagne, Champagne-Ardenne, Languedoc-Roussillon, Limousin, Lorraine, Rhône-Alpes), le taux brut moyen d'incidence était de 122 cas par million d'habitants (pmh) (18).
En Lorraine, l'incidence est passée de 58 pmh en 1992 à 119 pmh en 1998 et à 144,8 pmh en 2002. En 2003 et 2004, l'incidence semble se stabiliser (données du registre lorrain).
En définitive, les néphrologues estiment qu'en France 7000 personnes commencent, chaque année, un traitement de suppléance.
L'incidence augmente avec l'âge, en effet en 10 ans, l'incidence a triplé chez les plus de 75 ans et celle attribuable au diabète et aux maladies rénales vasculaires a doublé.
Le vieillissement de la population et l'augmentation de la fréquence du diabète sont l'explication principale de la progression constatée pour l'incidence de la suppléance.

Parmi les sept régions participantes au registre de l'insuffisance rénale terminale traitée, nous observons une variation de l'incidence d'une région à une autre. En 2003, en France, les taux standardisés varient pratiquement du simple au double : Bretagne 85,2 pmh, Lorraine 150,5 pmh.
Ceci pourrait être en partie expliqué par le fait que la Lorraine est une des régions ou la prévalence du diabète et de l'obésité est la plus élevée.

En conclusion, l'état de santé d'une population semble le premier déterminant de l'incidence de l'IRTT.

II-2.2 Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée

Pour estimer la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée (IRTT), il faut tenir compte non seulement des patients en hémodialyse et en dialyse péritonéale, mais aussi des patients porteurs d'un greffon rénal fonctionnel.
En juin 2003, la prévalence française de la dialyse a été estimée à 513 pmh (18).

De 1992 à 2002, la prévalence totale (dialysés et greffés) a augmenté de 74 % en Limousin et de 88 % en Lorraine.
L'interprétation de cette évolution est délicate ; le vieillissement de la population jouant certainement un rôle.

L'augmentation de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée est essentiellement attribuable à « l'explosion » de la fréquence du diabète de type 2 et de l'hypertension.

II-3 Conséquences cliniques et biologiques de l'insuffisance rénale

Lorsque la néphropathie a détruit le fonctionnement de près de 50 % du million de néphrons que possède environ chaque rein, des altérations biologiques multiples apparaissent qui vont par elles-mêmes contribuer progressivement à la destruction des néphrons restants. L'homéostasie reste possible tant que le nombre de néphrons fonctionnels est supérieur à 10 %, ce qui correspond à une filtration glomérulaire comprise entre 10 et 15 ml/min.

II-3.1 Excrétions des déchets azotés

L'insuffisance rénale chronique est associée à une diminution de l'excrétion urinaire des déchets azotés, ce qui rend compte de leur augmentation dans le sang : urée, créatinine, acide urique.
La rétention des molécules azotées est source d'anomalies métaboliques nombreuses. Ces modifications biochimiques définissent ce que l'on nomme la « toxicité urémique ». Les toxines urémiques impliquées sont encore incomplètement identifiées et leur rôle métabolique souvent inconnu.

II-3.2 Régulations de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique

Ces régulations sont perturbées. Le rein excrète le sodium et l'eau mais aussi le potassium et les protons. Il contribue à la formation de bicarbonate et à la régulation du métabolisme phosphocalcique. En cas d'insuffisance rénale chronique, l'excrétion des électrolytes est altérée, il se constitue une acidose métabolique d'autant plus marquée que l'insuffisance rénale est sévère, et une ostéodystrophie complexe plus ou moins associée à une hyperparathyroïdie secondaire.

II-3.3 Fonctions endocrines du rein

Lorsque la diminution du débit de filtration glomérulaire est due à la perte définitive de néphrons, les complications potentielles sont nombreuses. Elles sont liées à la perte de la fonction endocrine du rein, qui contribue :

- à la régulation du volume extracellulaire et de la pression artérielle (l'élévation fréquente de la rénine, à l'origine de l'augmentation de l'angiotensine II et de l'aldostérone- hormones intervenant dans la régulation de la pression artérielle) explique en partie l'hypertension artérielle habituelle chez les insuffisants rénaux,
- à la synthèse et la libération de l'érythropoïétine (expliquant partiellement, l'anémie de l'insuffisance rénale chronique),
- à la régulation du métabolisme phosphocalcique en contrôlant l'élimination urinaire du calcium, des phosphates et en synthétisant la forme active dihydroxylée de la vitamine D3.

III-BASES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA PRESCRIPTION MÉDICALE CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RÉNAL

Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments sont regroupés dans le dictionnaire Vidal® sur le marché français. Ces monographies comportent une partie pharmacocinétique et une autre pharmacodynamique.
La pharmacocinétique est définie par « l'étude du devenir du médicament dans l'organisme » et la pharmacodynamie par « l'étude des mécanismes d'action des médicaments dans l'organisme ».

Plus simplement, ces deux termes peuvent également être qualifiés comme « l'influence de l'organisme sur le médicament » (pharmacocinétique) et « l'influence du médicament sur l'organisme » (pharmacodynamie)
S'il est vrai que le profil pharmacodynamique de certains médicaments peut-être modifié chez le patient insuffisant rénal du fait de modifications de la sensibilité de certains récepteurs pharmacologiques, les modifications de la pharmacocinétique sont les plus flagrantes et les plus importantes en terme de maniement de médicament, car ce sont elles qui nécessitent d'adapter la posologie chez ces patients.

III-1 Pharmacocinétique des médicaments

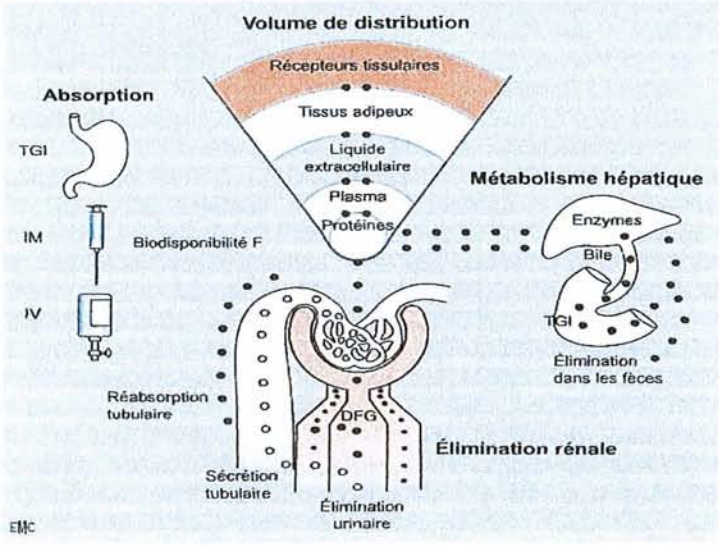
Le développement clinique d'un médicament débute par l'étude de son comportement chez l'homme. Ces premières études portent essentiellement sur la pharmacocinétique et ont pour objectif la détermination de paramètres pharmacocinétiques à l'aide de la courbe temps-concentrations (19).

III-1.1 Courbe temps-concentrations et phases de la pharmacocinétique

L'établissement de la courbe temps des concentrations du médicament en fonction du temps après l'administration permet la visualisation du profil pharmacocinétique du médicament et des quatre phases dont il est constitué : l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination (phases ADME) (figure 7).

Figure 7 : Schéma de la pharmacocinétique des médicaments (19)

TGI : tractus gastro-intestinal (administration per os) ; IM : administration intramusculaire ; IV : administration intraveineuse ; DFG : débit de filtration glomérulaire.



D'une manière générale, l'étude du profil pharmacocinétique d'un médicament s'effectue sur l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps car ce compartiment dit central constitue un point de passage obligatoire pour tout médicament à visé systémique, d'une part, mais aussi car il constitue un compartiment aisément accessible pour réaliser des prélèvements.

Ainsi, un médicament, une fois administré dans un organisme humain, va subir ces quatre phases :

- l'absorption du médicament dans le compartiment central (le plasma) ;
- la distribution vers les compartiments périphériques (tissus) ;
- le métabolisme (spontané, cellulaire, hépatique) ;
- l'élimination (ou l'excrétion) du médicament sous forme inchangée ou de métabolites vers l'extérieur de l'organisme (urines, bile, fèces).

Dans le cas d'une administration intraveineuse, il n'existe pas de phase d'absorption proprement dite car le médicament est directement introduit dans le compartiment central.

En revanche, dans le cas d'une administration par perfusion intraveineuse, il existe bien une phase d'entrée du médicament dans le compartiment sanguin dans la mesure où l'administration est étalée dans le temps et non instantanée comme c'est le cas lors d'une administration en bolus.

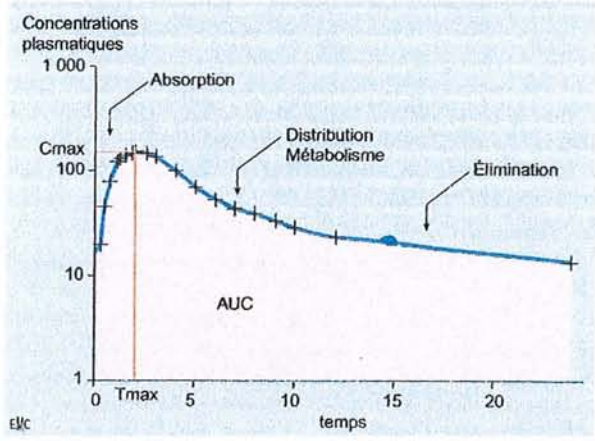
III-1.2 Paramètres pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique d'un médicament est décrit par ses paramètres pharmacocinétiques : concentration plasmatique maximale (Cmax), le temps du pic concentration maximale (Tmax), aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC), demi-vie d'élimination (T1/2), volume de distribution (Vd), et clairance (Cl).

Pour les voies d'administration autres que la voie intraveineuse bolus est défini la biodisponibilité (12) (figure 8).

Figure 8 : Profil pharmacocinétique d'un médicament

Cmax : concentration plasmatique maximale (pic plasmatique) ; Tmax : temps du pic plasmatique ; AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques.



Concentration plasmatique maximale et temps du pic de concentration maximale

Ces deux paramètres traduisent l'importance et la vitesse d'absorption du médicament à partir de son site d'administration. Le Cmax est exprimé en unités de concentration (mg/L, mmol/L, etc....) et le Tmax en unités de temps (h, min, s).

Aire sous la courbe (AUC)

L'AUC est déterminée par le calcul mathématique. Elle constitue une image de l'exposition de l'organisme au médicament.

Plus l'AUC est élevé et plus l'exposition a été importante.

L'AUC est exprimée en unités de concentration x unités de temps (mg/L.h, par exemple).

Demi-vie d'élimination

Le T1/2 définit le temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié (demi-vie d'élimination). Elle est déterminée par le calcul. La demi-vie d'élimination présente un intérêt non négligeable dans la pratique courante car elle permet d'évaluer en combien de temps l'organisme aura complètement éliminé le médicament : après une demi-vie, 50 % du médicament sera toujours présent dans l'organisme ; après deux demi-vies, 50 % x 50% = 25 % ; après trois demi-vies, 25 % x 50 % = 12,5 % etc. En règle générale, il est considéré que l'organisme a complètement éliminé le médicament après cinq à sept demi-vies d'élimination.
La demi-vie est exprimée en unités de temps (h, min, s).

Volume de distribution

La distribution d'un médicament dans l'organisme est estimée par son Volume de distribution (Vd). Il est définit comme un volume virtuel qui reflète la pénétration du produit dans des compartiments plus ou moins profonds de l'organisme.
Le Vd est très variable selon les médicaments. Ainsi, certaines molécules peuvent présenter des Vd supérieurs à 50 l/kg comme la chloroquine, l'amiodarone, ou la doxorubicine et d'autres de faibles Vd inférieurs à 0,2 l/kg comme certaines céphalosporines (céfotaxime, céfotétan, céfuroxime,ceftriaxone), certains anti-inflammatoires non stéroidiens (aspirine, ibuprofène, flurbiprofène,kétoprofène) ou l'acide valproique (20).
Le Vd est exprimé en unités de volume (le plus souvent en l ou l/kg de poids corporel).

Clairance d'un médicament

Elle est déterminée par le calcul et peut-être « totale » si toutes les voies d'épuration de la substance considérée sont prises en compte ou bien « rénale » ou « hépatique » si l'on s'intéresse à l'épuration de ladite substance par un organe particulier. La clairance est exprimée en unités de débit (ml/min ou l/h le plus souvent).

Biodisponibilité

La biodisponibilité est un paramètre pharmacocinétique permettant de comparer deux voies ou formes d'administration différentes d'un même médicament. Elle est déterminée par un calcul rapportant certains paramètres pharmacocinétiques de la voie étudiée à ceux d'une voie de référence.

Lorsque la voie d'administration de référence est la voie intraveineuse bolus, la biodisponibilité est dite « absolue » et lorsque la comparaison porte sur deux voies autres que l'intraveineuse bolus, elle est dite « relative ».

III-2 Modifications pharmacocinétiques des médicaments chez l'insuffisant rénal

Le devenir du médicament peut être profondément modifié par l'insuffisance rénale à différentes étapes de son métabolisme (21).

III-2.1 Absorption

L'absorption digestive est généralement peu perturbée, cependant le pH gastrique est souvent augmenté d'où un retard d'absorption des médicaments acides ou nécessitant un pH acide (fer).

Des interactions peuvent modifier l'absorption digestive par sa diminution notamment par les chélateurs du phosphore.

III-2.2 Métabolisme

Les processus d'oxydation sont habituellement peu touchés et la glycuroconjugaison peu modifiée.

Par contre, l'acétylation et l'hydrolyse sont diminuées. Ainsi, l'acétylation de l'isoniazide et de l'acide para-amino-salicylique n'est que partielle, l'hydrolyse de la céphalotine, de la procaïne et du glucagon est diminuée.

L'exemple le plus démonstratif est celui de l'insuline qui est en partie inactivée par l'hydrolyse en cours de son parcours rénal. Cette inactivation diminue en cas d'insuffisance rénale importante, si bien que la demi-vie de l'insuline est allongée. Il est, pour cette raison, souvent nécessaire de diminuer les doses d'insuline d'un diabétique au fur et à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave.

Un autre exemple est celui de l'hydroxylation rénale du 25-hydroxy-vitamine D3 (calcidiol) en 1,25 dihydroxy-vitamine D3 (calcitriol) qui est indispensable pour que la vitamine D soit active.

III-2.3 Distribution

La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est souvent diminuée chez l'insuffisant rénal. Il s'ensuit une augmentation de la fraction libre, celle pharmacologiquement active, d'où un risque potentiel de toxicité.
En effet, l'hypoalbuminémie observée lors du syndrome néphrotique entraîne une diminution de la fraction fixée aux protéines et une augmentation de la fraction libre dans le compartiment plasmatique.
Il y a un risque de surdosage avec des médicaments très liés aux protéines comme les hypoglycémiants, les sulfamides, les salicylés, les cyclines, les AVK et certains fibrates.

Chez l'insuffisant rénal, la diffusion du médicament peut être modifiée surtout en cas d'oedèmes par augmentation du volume de distribution (Vd) ou en cas de déshydratation par diminution de ce volume.
La déshydratation augmente le Vd des médicaments lipophiles (digoxine) et diminue celui des hydrophiles (aminosides).

III-2.4 Elimination

L'altération de la fonction rénale a des conséquences importantes sur la plupart des médicaments et/ou métabolites actifs, dont l'élimination est urinaire. En effet, lors d'une diminution du débit de filtration glomérulaire, il est observé un défaut d'excrétion des médicaments et de leurs métabolites. La résultante de ce défaut d'excrétion urinaire est un allongement de la demi-vie d'élimination des médicaments, qui peut être multipliée par quatre à dix dans certains cas.

L'accumulation des médicaments et de leurs métabolites survient lorsque la fonction rénale est fortement altérée, c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 30 ml/min (stade 4).
La conséquence de cette accumulation est une toxicité dont l'expression peut-être selon les cas cutanée pulmonaire, hépatique ou endocrinienne.
Ce risque de toxicité est particulièrement important pour les médicaments à index thérapeutique faible. Il s'agit de médicaments pour lesquels la marge est étroite entre la dose efficace et les doses toxiques (digoxine, AVK,...).

Concernant les médicaments à élimination hépato-biliaire, ils ne nécessitent pas en théorie, d'adaptation de doses au cours de l'insuffisance rénale. En revanche, leurs métabolites peuvent être hydrosolubles et éliminés par le rein. Ils présentent donc un risque d'accumulation. L'exemple le plus classique est celui de la digitaline qui est métabolisée par le foie en digoxine hydrosoluble, elle-même éliminée par le rein.

D'autres conséquences de l'insuffisance rénale peuvent avoir un impact indirect sur les médicaments qui ont pourtant une élimination hépatique ou biliaire prépondérante. Nous pouvons aussi observer une diminution de l'effet de premier passage hépatique, qui a pour conséquence d'accentuer les pics de concentration sanguine.

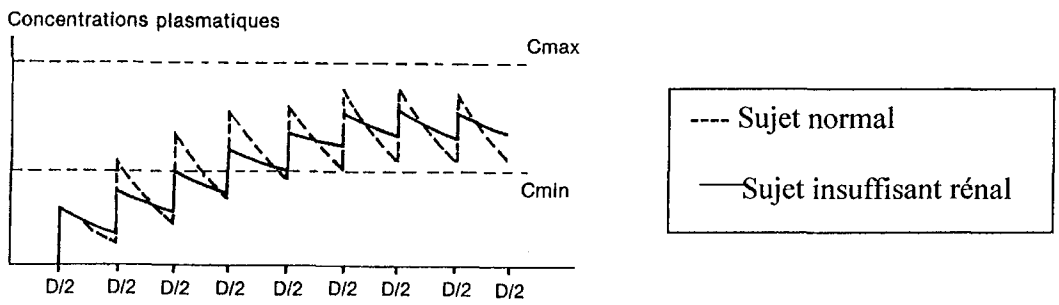
L'accumulation du médicament et/ou de ses métabolites doit conduire, le plus souvent, à une adaptation de la posologie chez le patient insuffisant rénal.

III-3 Insuffisance rénale et adaptation posologique

Chez le patient insuffisant rénal, l'adaptation de la posologie est nécessaire quand les modifications de la pharmacocinétique du médicament génèrent des concentrations plasmatiques en médicament et /ou en métabolites supérieures à celle observées habituellement chez un patient à fonction rénale normale pour une dose administrée identique.
Ainsi, l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal peut-être réalisée selon 3 méthodes :

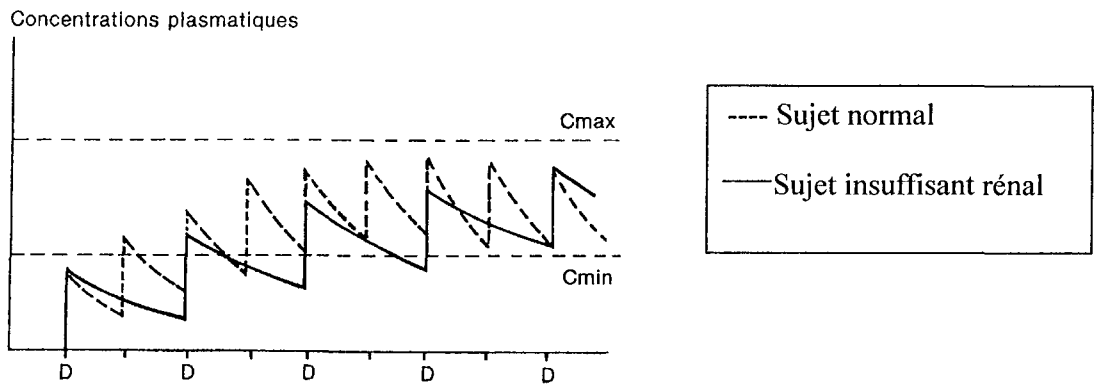
- **méthode de la dose qui consiste à diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration ;**

Figure 9 : Méthode de la dose



- méthode de l'intervalle qui consiste à augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose ;

Figure 10 : Méthode de l'intervalle



- méthode mixte qui consiste à modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire. Il convient de tenir compte du dosage dans la forme galénique et d'un rythme d'administration acceptable pour le malade et l'observance du traitement.

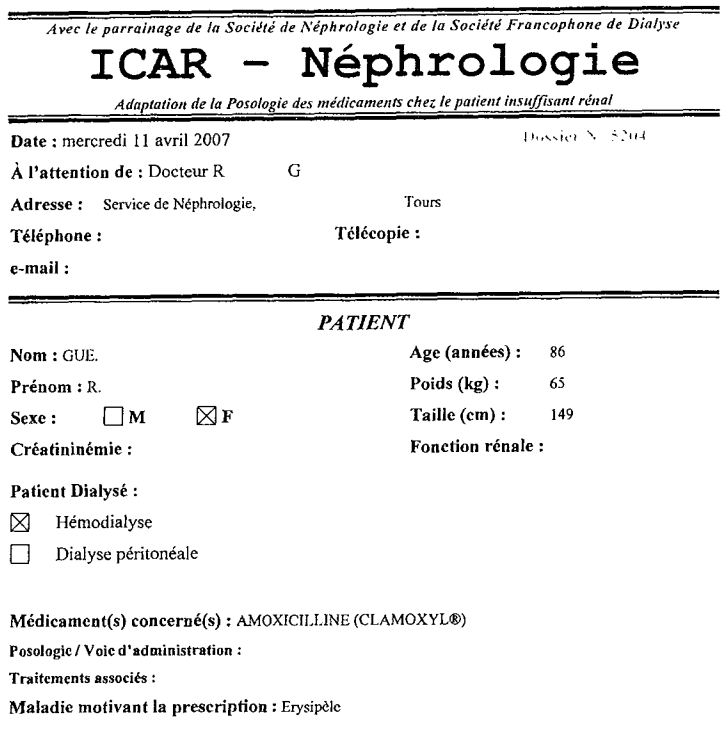
A titre d'exemple, prenons un médicament à élimination rénale par filtration dont la dose est de 15mg/kg/jour, soit 500 mg toutes les 12 heures, pour un adulte de 70 kg qui a une fonction rénale normale (120 ml/min). Si ce produit doit être administré à un patient dont la clairance de la créatinine est de l'ordre de 20 ml/min, les adaptations suivantes peuvent être proposées: soit de multiplier l'intervalle par 6 et injecter 500 mg toutes les 72 heures ; soit diviser la dose d'entretien par 6 (85 mg toutes les 12 heures) ; soit jouer sur les deux paramètres. La surveillance du taux sérique du médicament permet théoriquement d'apporter la sécurité mais aussi l'efficacité du schéma posologique proposé.

La méthode dite « de la dose » doit être 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.

Pour illustrer ce type d'adaptation, prenons un exemple qui m'a été envoyé par le service ICAR (Information Conseil Adaptation Rénale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Néphrologie, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13).

Il s'agit de l'amoxicilline (CLAMOXYL ®) dans le cas d'un érysipèle chez une personne hémodialysée.

Figure 11 : Exemple d'adaptation posologique par la méthode de la dose



Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse

ICAR - Néphrologie

Adaptation de la Posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal

Date : mercredi 11 avril 2007 Dossier N° 5204

À l'attention de : Docteur R G

Adresse : Service de Néphrologie, Tours

Téléphone : **Télécopie :**

e-mail :

PATIENT

Nom : GUE. **Age (années) :** 86

Prénom : R. **Poids (kg) :** 65

Sexe : ☐ M ☒ F **Taille (cm) :** 149

Créatininémie : **Fonction rénale :**

Patient Dialysé :

☒ Hémodialyse

☐ Dialyse péritonéale

Médicament(s) concerné(s) : AMOXICILLINE (CLAMOXYL®)

Posologie / Voie d'administration :

Traitements associés :

Maladie motivant la prescription : Erysipèle

L'amoxicilline est majoritairement éliminée sous forme inchangée dans les urines (80%) Il est donc théoriquement nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal. La posologie usuelle chez le sujet ayant une fonction rénale normale est de **2 à 12 g par jour par voie intraveineuse et de 2 à 6 g par jour en relais per os dans l'indication d'une infection sévère.**

Chez le patient hémodialysé, il est recommandé de **réduire la posologie de 75% par rapport à la posologie usuelle, soit 500 mg à 3 g par jour en administration IV ou bien 500 à 1500 mg par jour en administration per os** (22). L'amoxicilline est dialysable en hémodialyse. Par conséquent, le médicament sera administré après la séance, les jours d'hémodialyse. Les signes de surdosage en amoxicilline se manifestent essentiellement par l'apparition de troubles de la conscience avec convulsions, d'insuffisance rénale par cristallisation intratubulaire d'amoxicilline et des troubles digestifs.

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 tels que aminosides, vancomycine, pour lesquels il est indispensable de conserver un Cmax élevé afin d'atteindre des concentrations bactéricides) ;

- le médicament a un temps de demi-vie d'élimination particulièrement long ;

- il faut obtenir une concentration plasmatique sous un certain seuil afin d'éviter une toxicité potentielle (aminosides, vancomycine) ;

Le ténofovir (VIREAD ®) utilisé lors de l'infection par le VIH est soumis à cette méthode d'adaptation.

Figure 12 : Exemple d'adaptation posologique par la méthode de l'intervalle

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse

ICAR - Néphrologie

Adaptation de la Posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal

Date : mercredi 11 avril 2007 Dossier N° 4151

À l'attention de : Docteur O L

Adresse : Service de Néphrologie, Toulon.

Téléphone : **Télécopie :**

e-mail :

PATIENT

Nom : **Age (années) :** 70

Prénom : **Poids (kg) :** 86

Sexe : ☒ M ☐ F **Taille (cm) :** 168

Créatininémie : 140 (µmol/l) ou (mg/l) **Cl_{Cr} (ml/min) :** 41

calculée par la formule de Cockcroft et Gault

Patient Dialysé : **Fréquence des séances de dialyse :**

☐ **Hémodialyse**

☐ **Dialyse péritonéale**

Médicament(s) concerné(s) : TENOFOVIR (VIREAD®)

Posologie / Voie d'administration :

Traitements associés :

Maladie motivant la prescription : Infection par le VIH

Le ténofovir disoproxil fumarate est une prodrogue rapidement transformée par les estérases plasmatiques en ténofovir. L'excrétion du ténofovir est essentiellement rénale : 70 à 80% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. Il est donc théoriquement nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal. La posologie usuelle chez le sujet ayant une fonction rénale normale est de **300 mg de ténofovir par jour.**

Chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, il est conseillé d'administrer le ténofovir à la posologie de **300 mg toutes les 48 heures** (23). Les effets indésirables liés au surdosage en ténofovir se manifestent par des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), une pancréatite, une acidose lactique et une hypophosphatémie.

Le choix de la troisième méthode (intervalle et dose) s'impose lorsque la première méthode (dose) ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces ou lorsque la deuxième méthode (intervalle) ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre deux prises médicamenteuses.

Citons comme exemple, le ganciclovir (CYMEVAN ®) utilisé dans ce cas pour une infection à Cytomégalovirus (CMV) chez une personne en insuffisance rénale aiguë.

Figure 13 : Exemple d'adaptation posologique par la méthode mixte

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse

ICAR - Néphrologie

Adaptation de la Posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal

Date : mercredi 11 avril 2007 Dossier N° 4675

À l'attention de : Docteur G

Adresse : Service de Néphrologie, CH de Bayonne

Téléphone : **Télécopie :**

e-mail :

PATIENT

Nom : **Age (années) :** 70

Prénom : **Poids (kg) :** 70

Sexe : ☐ M ☒ F **Taille (cm) :**

Créatininémie : 288 µmol/l **Fonction rénale :**

Débit de filtration glomérulaire

19 ml/min/1,73m2

calculé par la formule aMDRD

Patient Dialysé :

☐ Hémodialyse

☐ Dialyse péritonéale

Médicament(s) concerné(s) : GANCICLOVIR (CYMEVAN®)

Posologie / Voie d'administration :

Traitements associés :

Maladie motivant la prescription : Infection à CMV.

Contexte/Pathologie(s) associée(s) : Insuffisance rénale aiguë.

Le ganciclovir, est principalement (90%) éliminé sous forme inchangée dans les urines. Il est donc nécessaire d'adapter la posologie chez l'insuffisant rénal. **La posologie usuelle chez le sujet adulte ayant une fonction rénale normale est de 5 mg/kg toutes les 12 et 24 heures** en administration IV respectivement en traitement d'induction et d'entretien d'une maladie à CMV. Chez le patient dont la clairance de la créatinine est comprise entre 10 et 24 ml/min, il convient de **diminuer la posologie pour le traitement d'attaque à 2,5 mg/kg toutes les 24 heures en perfusion IV (23).**

Les deux premières méthodes comportent toutefois des limites en pratique clinique. En effet, le praticien ne dispose pas dans tous les cas d'une forme pharmaceutique permettant une diminution adéquate de la dose unitaire (méthode de la dose). De même, il est parfois difficile

d'appliquer strictement la méthode de l'intervalle pour des raisons d'observance. Dans ces cas, il est nécessaire d'utiliser la méthode mixte et de diminuer légèrement la dose unitaire afin d'obtenir un intervalle d'administration applicable ou à l'inverse d'augmenter légèrement l'intervalle d'administration afin de pouvoir utiliser une dose unitaire correspondant à une forme pharmaceutique commercialisée.
L'adaptation posologique quelle que soit la méthode retenue doit être réalisée en fonction du patient et du degré de son insuffisance rénale, et en fonction du médicament et de sa pharmacocinétique chez le sujet à fonction rénale normale et chez le patient insuffisant rénal.

Ces méthodes d'adaptation de la posologie portent sur les doses d'entretien d'un traitement médicamenteux. Pour certains médicaments nécessitants, chez le sujet ayant une fonction rénale normale, une dose de charge initiale, celle-ci est ou non modifiée, en fonction de la pharmacocinétique et de la marge thérapeutique du médicament concerné.
En effet, l'utilisation d'une dose de charge a pour but d'atteindre rapidement la zone de concentration plasmatique efficace. L'administration de doses d'entretien permet de maintenir les taux circulants dans la fourchette thérapeutique.
Si l'insuffisance rénale induit une forte augmentation du pic plasmatique et que le médicament présente une marge thérapeutique étroite, il est malgré tout nécessaire de diminuer également la dose de charge.

Les modifications du profil pharmacocinétique des médicaments chez le patient insuffisant rénal résultent de modifications multiples de devenir du médicament dans l'organisme. Ces altérations portent essentiellement sur l'élimination rénale du médicament inchangé ou de ses métabolites. Cependant, des modifications peuvent également affecter la distribution et le métabolisme hépatique, voire l'absorption des produits non administrés par voie intraveineuse.

Ainsi du fait de la complexité et de la multiplicité des mécanismes concernés, il est indispensable d'étudier spécifiquement la pharmacocinétique des médicaments existants, ou en cours de développement chez des volontaires sains ou chez des volontaires insuffisants rénaux.

En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de règle générale fiable d'adaptation de la posologie. Celle-ci doit être élaborée pour chaque médicament en fonction de son profil pharmacocinétique chez le patient insuffisant rénal.

Malheureusement le dictionnaire Vidal® ne propose que rarement une information pratique et claire sur ce thème. Aussi est-il souhaitable de prendre un avis auprès de spécialistes référents ou experts en néphropharmacologie pour toute prescription chez le patient insuffisant rénal (service ICAR = Information Conseil Adaptation Rénale).

IV-MÉDICAMENTS ET INSUFFISANCE RÉNALE DU SUJET ÂGÉ

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) estime que les effets indésirables médicamenteux sont 2 fois plus fréquents après 65 ans (24) et que 10 à 20 % de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation. Une grande proportion de ces effets indésirables est évitable.

Plusieurs facteurs expliquent l'augmentation de la fréquence de la iatrogenèse médicamenteuse avec le vieillissement. La réduction du débit de filtration glomérulaire est le facteur dominant. D'autres modifications physiologiques peuvent également, dans le grand âge, entraîner des modifications pharmacocinétiques : diminution du flux sanguin hépatique, diminution de la masse grasse, modification des protéines plasmatiques. L'utilisation de nombreux médicaments chez ces patients est la conséquence de l'association fréquente de plusieurs pathologies. Les effets indésirables sont aussi plus graves chez les personnes âgées.

Il existe 2 catégories de médicaments qui favorisent l'iatrogénie médicamenteuse en cas d'insuffisance rénale: les médicaments dont la prescription peut entraîner une aggravation de l'insuffisance rénale préexistante et ceux dont l'accumulation en cas d'insuffisance rénale peut entraîner des effets indésirables graves.

IV-1 Médicaments pouvant entraîner une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante

Cette aggravation peut être fonctionnelle (diurétiques, anti-inflammatoires non stéroidiens (AINS), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes de l'angiotensine II (ARA II). Elle est souvent rapidement réversible avec l'arrêt du médicament. Elle peut être le fait d'une toxicité tubulaire (aminosides, sel de platine) ou d'une atteinte interstitielle immuno-allergique. Dans tous les cas, la survenue d'un tel événement est d'une haute gravité : dans les séries d'insuffisance rénale aiguë en milieu médical, la mortalité à l'hôpital est encore de l'ordre de 40 % chez les patients âgés (25).

IV-1.1 Aminosides

Les aminosides provoquent une nécrose tubulaire qui s'exprime par une insuffisance aiguë à diurèse conservée. En l'absence de dosage régulier de la créatininémie en cours de traitement, le diagnostic peut-être tardif. Cependant, l'atteinte rénale est souvent réversible.

Ils doivent être utilisés avec les plus grandes précautions en cas d'insuffisance rénale, de traitement antérieur par des aminosides, de traitement concomitant avec les IEC ou par un diurétique. Leur prescription doit être réservée au traitement des infections à germes sensibles. Le traitement doit être le plus court possible. La fonction rénale doit être systématiquement évaluée avant le traitement. La dose doit être adaptée.

IV-1.2 Antiviraux

Au sein de cette classe, ce sont les médicaments antirétroviraux utilisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) qui ont le risque le plus important de toxicité rénale. Cependant d'autres médicaments antiviraux d'usage plus courant comme l'aciclovir et le valaciclovir peuvent également entraîner des effets indésirables rénaux (26).

Des cristaux d'aciclovir peuvent se former au niveau du tubule rénal, ces cristaux peuvent être à l'origine d'une insuffisance rénale obstructive qui s'accompagne souvent de douleurs abdominales ou lombaires.

A l'arrêt du traitement (anti VIH), la créatininémie revient au niveau initial dans près de la moitié des cas (38 à 50 %).

Chez ces patients ayant une insuffisance rénale chronique préexistante, il est indispensable d'adapter les doses d'aciclovir et de valaciclovir au niveau de la fonction rénale.

IV-1.3 AINS, inhibiteurs non spécifiques et spécifiques de la COX-2

Les AINS peuvent provoquer des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles. En effets, les AINS causent cet effet en inhibant la synthèse de prostaglandines rénales et leurs effets vasodilatateurs, ce qui entraîne une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration

glomérulaire. L'insuffisance rénale fonctionnelle est la complication la plus fréquente de ces médicaments. L'insuffisance rénale est rapidement réversible à l'arrêt du traitement.
La coprescription d'AINS et d'IEC, surtout en association avec un traitement diurétique, accroît considérablement le risque d'insuffisance rénale aiguë chez les sujets âgés (27).
L'inhibition de la synthèse des prostaglandines à d'autres conséquences : effet antinatriurétique, hypoaldostéronisme et hyperkaliémie.

Les AINS sont capables de provoquer une néphrite interstitielle aiguë associée ou non à un syndrome néphrotique (28). Le syndrome néphrotique est caractérisé par une protéinurie supérieure à 3 g/24h, une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L et une hypoprotidémie inférieure à 50 g/L. L'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique régressent rapidement après l'arrêt du traitement mais peuvent réapparaître si une réadministration du médicament est faite.

Quelques cas de nécroses papillaires ont été rapportés (29) à la suite d'administration d'AINS sur de long terme.

Il est démontré que les effets indésirables rénaux, les oedèmes et l'effet hypertenseur sont observés avec les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) (30). Une augmentation de fréquence des évènements cardiovasculaires étant documentée lors de l'utilisation chronique de ces médicaments, le rapport bénéfice/risque de ces inhibiteurs spécifiques chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal n'est guère favorable.

Chez le sujet insuffisant rénal, on doit privilégier l'usage des antalgiques non anti-inflammatoires : paracétamol et tramadol. En cas de nécessité de traitement anti-inflammatoire, on discute un traitement corticoïde, et en cas d'indication absolue d'un AINS le régime alimentaire est normosodé, en évitant un traitement concomitant par des diurétiques ; la durée de traitement est courte, de l'ordre de 15 jours. La créatininémie et la kaliémie sont régulièrement surveillées (31).

IV-1.4 Hypolipidémiants

L'administration des inhibiteurs de l'hydroxy-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG co-A réductase) expose au risque de rhabdomyolyse. Le risque dépend du principe actif et de la dose administrée. De nombreuses observations d'élévation de la créatininémie sont rapportées au cours du traitement par le fénofibrate. Ces élévations peuvent être observées en dehors de toute myolyse. Leur mécanisme est mal élucidé (32). Elles pourraient témoigner d'une authentique néphrotoxicité traduite par une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG). Pour d'autres auteurs, elles pourraient relever, à DFG constant, d'une diminution de la sécrétion tubulaire ou d'une synthèse musculaire accrue de créatinine.

IV-1.5 Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)

Les IEC sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme de conversion qui dégrade l'angiotensine I en angiotensine II, qui est un puissant vasoconstricteur et qui stimule la libération d'aldostérone (rétention hydrosodée) par la corticosurrénale, et de la bradykinine, qui a des effets tissulaires locaux de vasodilatation par stimulation de la production de NO (oxyde nitrique) et de prostaglandines vasodilatatrices. Les IEC induisent ainsi une baisse de la pression artérielle par réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques.
La chute tensionnelle est d'autant plus importante que le système rénine angiotensine aldostérone est stimulé par un traitement diurétique.
Les effets pharmacologiques des ARA II sont ceux des IEC moins les effets d'inhibition du catabolisme de la bradykinine induisant moins de toux et d'angio-œdème.
Les effets indésirables des IEC sont les mêmes que ceux des ARA II.

Chez les insuffisants rénaux, les IEC et ARA II exposent à 2 risques spécifiques :

- les IEC et ARA II en supprimant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente du glomérule peuvent diminuer la filtration glomérulaire. Ceci explique que dans certains cas, une insuffisance rénale puisse apparaître après institution d'un traitement par IEC.
- l'hyperkaliémie qui expose le sujet à des risques cardiaques.

Les IEC et ARA II peuvent être à l'origine d'insuffisance rénale en cas de sténose de l'artère rénale car dans ce cas la vasoconstriction post-glomérulaire due à l'angiotensine II est indispensable pour maintenir une pression de la filtration suffisante. Ce risque est important en cas de sténose bilatérale ou de sténose sur rein unique.

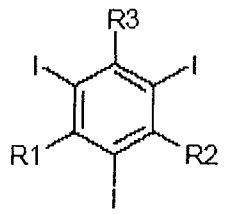
Il faut cependant souligner que cet effet de réduction de la filtration glomérulaire par les IEC et les ARA II a été mis à profit pour protéger la fonction rénale et réduire la protéinurie, d'une part, chez les sujets diabétiques (33) et d'autre part, en cas de syndrome néphrotique. Parfois même, pour obtenir un effet néphroprotecteur maximum, il y a co-prescription d'un IEC et d'un ARA II à pleine dose (surveillance de la tolérance tensionnelle du patient).

L'utilisation des IEC et des ARA II chez les insuffisants rénaux n'est pas contre-indiquée sauf en cas de sténose de l'artère rénale et l'instauration du traitement doit se faire avec une certaine prudence, en commençant le traitement à doses progressives et mesurer la kaliémie dans les jours qui suivent le début de traitement ou une augmentation de doses. Cette prudence doit être d'autant plus grande que la fonction rénale est plus altérée.

IV-1.6 Les produits de contraste iodés (PCI)

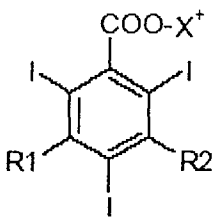
Structure de base

La structure de base des PCI est un composé organique formé d'un noyau aromatique benzénique portant en position 2,4 et 6 un atome d'iode fortement lié au cycle aromatique responsable de la radio opacité.

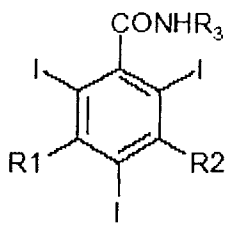


Structure de base d'un PCI

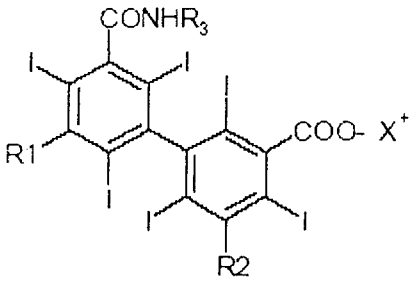
Quatre type de produits de contraste intravasculaire sont disponibles : les monomères ioniques et non ioniques, et les dimères ioniques et non ioniques. Ils se distinguent d'une part par le nombre de groupements carboxyles et hydroxyles et d'autre part, par leur osmotoxicité.



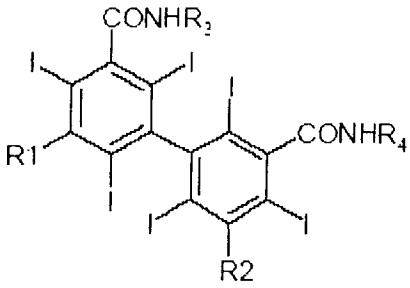
Structure d'un monomère ionique



Structure d'un monomère non ionique



Structure d'un dimère ionique



Structure d'un dimère non ionique

Relation Structure Activité et Tolérance :

Les chaînes latérales influencent fortement l'hydrophilie des produits et sont responsables de leur bonne tolérance.

Les produits de contraste non ioniques ont un nombre d'atomes d'iode et de groupements hydroxyles plus élevés ce qui augmente l'hydrophilie de ces composés et donc une meilleure tolérance.

Caractéristiques physico-chimiques générales :

Les PCI sont des composés de petite taille, de poids moléculaire compris entre 600 et 1650, cette propriété leur confère la capacité de franchir l'endothélium vasculaire et de ne pas emboliser le réseau capillaire. Ils sont incolores, hydrosolubles et stables dans les conditions optimales de stockage, c'est à dire à l'abri de la chaleur et de la lumière.

Les trois caractéristiques physico-chimiques qui classent les produits de contraste iodés sont :

- la teneur en iode qui conditionne directement leur radio opacité,
- l'osmolalité qui implique des échanges hydriques plus ou moins importants entre les compartiments vasculaires et extra-vasculaires,
- la viscosité qui conditionne leur tolérance à l'administration.

L'osmolalité est une caractéristique fondamentale pour les produits de contraste car l'hypertonie des solutions fortement hyperosmolaires est responsable de la plupart des effets secondaires observés avec ces produits : déshydratation cellulaire, bouffées de chaleur, douleurs sur les trajets vasculaires injectés, lésions endothéliales, diurèse osmotique.

En effet, l'hyperosmolalité est responsable d'un appel d'eau intense des espaces intersticiels et cellulaire vers le plasma, provoquant ainsi des effets locaux tels que la chaleur ou la douleur. Le "seuil de douleur" causé par l'hyperosmolalité semble se situé aux alentours de 600 mosm/kg d'H2O.

Les produits sont dits de basse osmolalité (BO) si leur osmolalité est comprise entre 600 et 900 mOsm/kg, et de haute osmolalité (HO) pour des valeurs d'osmolalité comprises entre 1500 et 2200 mOsm/kg (L'osmolalité sanguine se situe aux alentours de 300 mOsm/kg).

Actuellement, ce sont les produits non ioniques à osmolalité proche de celle du plasma qui sont les mieux tolérés mais leur coût reste élevé.

Mécanisme d'action

L'atome d'iode possède un numéro atomique élevé (Z = 53), cette propriété permet de majorer l'atténuation des rayons X, essentiellement par effet photo-électrique. Le photon X, après collision avec les électrons des orbitales internes de l'atome d'iode, est totalement absorbé, cette interaction ne créant donc pas de rayonnement diffusé.

L'efficacité des produits de contraste iodés (PCI) est directement proportionnelle à leur teneur en iode, l'atténuation locale du signal dans un tissu étant fonction de la densité radiologique, du tissu et de la concentration locale en iode.

Pharmacocinétique des PCI

L'élimination de ces produits est exclusivement rénale (99 %), par simple filtration glomérulaire sans sécrétion tubulaire ni réabsorption. Les doses utilisées pour la réalisation d'une urographie intraveineuse doivent être adaptées en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale du patient.

Les voies d'élimination secondaires ne deviennent significatives qu'en cas d'insuffisance rénale ; ainsi on peut observer une élimination biliaire (jusqu'à 20 % en cas d'insuffisance rénale).

La demi-vie d'élimination plasmatique varie, selon les produits, entre environ 60 et 120 minutes. 70% de la dose injectée est retrouvée dans les urines 6 h après l'injection.

Effets indésirables et toxicité

Parmi les effets indésirables, il y a des effets cardiaques, des réactions anaphylactoïdes, des céphalées, des vomissements, des douleurs au point d'injection et des effets rénaux. Intéressons nous aux effets rénaux des PCI.

Les produits de contraste hyperosmolaires sont exclusivement filtrés, responsables d'une diurèse osmotique forcée avec excrétion marquée d'eau, de sodium, d'urée et de différents électrolytes. Les complications rénales se manifestent par une insuffisance rénale aiguë, persistant

habituellement pendant 1 à 3 semaines et nécessitant rarement une hémodialyse. La survenue de cette insuffisance rénale est le résultat de phénomènes hémodynamiques intrarénaux (diminution du flux sanguin rénal et de la pression en oxygène tissulaire au niveau de la médullaire rénale) et d'une toxicité cellulaire directe (nécrose tubulaire).

Les produits de contraste iodés de basse osmolalité seraient moins néphrotoxiques, par absence de modification de la fonction rénale et de lésions histologiques en dehors d'une néphrose osmotique, particulièrement en cas d'insuffisance rénale chronique pré-existante.

Jusqu'à présent, les produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique (IRM) à base de sels de gadolinium n'avaient pas de contre-indication pour l'utilisation chez l'insuffisant rénal. Mais en février 2007, une information de pharmacovigilance de l'AFSSAPS indiquait des cas de Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) avec le produit Omniscan ® (gadodiamide).

Le RCP d'Omniscan® a été modifié et indique dorénavant, que ce produit est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73m^2) et chez ceux ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique(Cf. Informations de pharmacovigilance).

Suite à cette directive, Néphrolor a mis au point un protocole utilisant le Dotarem® (acide gadotérique), pour les explorations radiologiques des dialysés, des transplantés et des patients insuffisants rénaux chroniques non encore arrivés au stade terminal.

Interactions médicamenteuses

Les ß bloquants peuvent éventuellement aggraver un bronchospasme en diminuant la possibilité de compensation cardiovasculaire en cas de choc. Il n'apparaît cependant pas nécessaire de stopper systématiquement les ß bloquants avant une injection de produit de contraste iodé.

Chez les patients recevant de la metformine, biguanide exclusivement éliminé par le rein, une insuffisance rénale entraînée par l'administration d'un produit de contraste iodé risque de se compliquer d'hypoglycémie et surtout d'acidose lactique. Il est donc recommandé d'arrêter la metformine 48 h avant l'examen surtout chez les patients insuffisants rénaux pour éviter ce risque d'acidose métabolique. Toutes les associations avec des médicaments néphrotoxiques doivent être surveillées étroitement.

Chez l'insuffisant rénal chronique, le furosémide et le mannitol aggravent la néphrotoxicité des produits de contraste iodés (34). Les précautions limitant ce risque sont l'expansion volémique

avant l'examen avec un soluté isotonique, l'usage de faibles volumes de produits de contraste et peut-être l'administration préalable de N-acétylcysteine (35).

Les produits de contraste iodés sont des médicaments qui doivent présenter la plus forte inertie pharmacologique possible, tout en offrant le meilleur contraste possible.
L'évolution de ces produits est corrélée aux technologies d'imagerie médicale. En effet, le développement de nouvelles techniques d'imagerie (IRM, échographie) a engendré l'apparition de produits spécifiques adaptés.

Tableau III : Classification des différents produits de contraste iodés disponibles en France (Vidal ® 2007)

Spécialités	DCI	Mg d'iode / ml	Indications
TRI-IODES DE HAUTE OSMOLALITE			
Radioselectan urinaire et vasculaire 76%	Amidotrizoate de sodium et de méglumine	370	Opacification des voies urinaires et explorations vasculaires diverses (artériographie, coronographie,.)
Radioselectan urinaire 30%	Amidotrizoate de sodium et de méglumine	140	Urographie par perfusion, cystographie rétrograde ou suspubienne
Télébrix 35	Loxitalamate de sodium et de méglumine	350	Tomodensitométrie, urographie intraveineuse, angiographie
Télébrix 30 Méglumine	Loxitalamate de méglumine	300	Urographie intraveineuse, cystographie cholangiographie peropératoire
Télébrix 12 Sodium	Loxitalamate de sodium	120	Urographie intraveineuse, cystographie cholangiographie peropératoire

Remarque : ces produits sont des sels d'acide benzoique triiodés hydrosolubles, ioniques à base d'acide amido trizoique et d'acide iotalamique, et l'acide ioxitalamique. Tous ces produits ont une osmolalité > 1400 mOsm/kg sauf le Radiosélectan urinaire et le Télébrix 12 sodium qui ont une osmolalité de 700 et 610 mOsm/kg respectivement malgré la même structure chimique triiodée et le même caractère ionique que les autres produits.

TRI-IODES NON IONIQUES DE BASSE OSMOLALITE			
Ioméron	Iopméprol	150,200,250,300,350,400	Opacification des voies urinaires, des cavités corporelles, du système vasculaire.
Iopamiron	Iopamidol	200,300,370	
Ivépaque	Iopentol	150,200,300,350	
Omnipaque	Iohexol	180,240,300,350	
Optiject	Ioversol	240,300,350	
Optiray	Loversol	300,350	Iopamiron et Omnipaque opacifient en plus les espaces sous arachnoïdes
Ultravist	Lopromide	300,370	
Xénétix	Iobitridol	250,300,350	

HEXA-IODES ISO- OSMOLAIRE NON IONIQUES			
Visipaque	Iodixanol	150,270,320	Angiographie cardiaque, artériographie, urographie, phlébographie, tomodensitométrie
Héxabrix	Ioxaglate de sodium et de méglumine	200,320	Urographie, arthrograpie, Sialographie hystérosalpingographie
TRI-IODES HYDROSOLUBLES			
Gastografine	Amidotrizoates de sodium et de méglumine	370	Opacification du tube digestif
Télébrix Gastro	Ioxitalamate de méglumine	300	Opacification du tube digestif
AUTRES PRODUITS			
Lipiodol ultra fluide	Produit à base d'huile d'oeillette	480	Lymphographie, fistulographie, sialographie, hystérosalpingographie
Télébrix Hystéro	Ioxitalamate de méglumine	25	

IV-2 Médicaments pouvant entraîner des effets indésirables généraux graves chez un insuffisant rénal.

IV-2.1 Digitaliques

La digoxine est indiquée en cas d'insuffisance cardiaque et dans les troubles du rythme supraventriculaires.

L'élimination de la digoxine est essentiellement rénale sous forme non transformée ; il existe donc une étroite corrélation entre la clairance rénale de la digoxine et la clairance de la créatinine.

De plus, la demi-vie plasmatique est très longue de l'ordre de 36 heures ce qui signifie qu'après 1 jour et demi, il reste encore la moitié de la dose dans l'organisme.

Le risque chez l'insuffisant rénal est donc une augmentation des concentrations plasmatiques pouvant conduire à une intoxication aux digitaliques.

Le surdosage est caractérisé par des troubles digestifs (nausées, vomissements), par des vertiges, céphalées et une vision colorée en jaune.

En cas d'intoxication mettant en jeu le pronostic vital, il existe des anticorps digitaliques se liant à la fraction libre du glycoside (Digidot®).

En cas d'insuffisance rénale, la digoxinémie est augmentée ce qui peut nécessiter une adaptation de posologie, une augmentation de l'intervalle et/ou un dosage plasmatique.

L'adaptation posologique consiste à diviser la dose normale de digoxine par le taux de créatininémie (mg pour 100 ml).

Le dosage plasmatique est souvent utile pour adapter la posologie.

Les concentrations thérapeutiques sont dans une zone comprise entre 0,65 et 2,6 nmol/l. Cependant, il existe un chevauchement entre les zones thérapeutiques et toxiques, ce qui rend parfois délicate l'interprétation des résultats.

IV-2.2 Allopurinol

Le syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol est très rare, mais peut entraîner une forme dermatologique grave, parfois mortelle. Des doses élevées d'allopurinol, l'existence d'une

insuffisance rénale sont des facteurs de risque (36). La restriction de l'usage de ce médicament à des indications certaines (excluant la prescription pour des hyperuricémies asymptomatiques modérées), et une adaptation des doses au DFG estimé sont les meilleurs moyens de prévention.

IV-2.3 Diurétiques

Les diurétiques chez les insuffisants rénaux sont indiqués dans l'hypertension artérielle et dans le traitement des oedèmes.

Le critère de choix se porte sur trois classes de diurétiques :

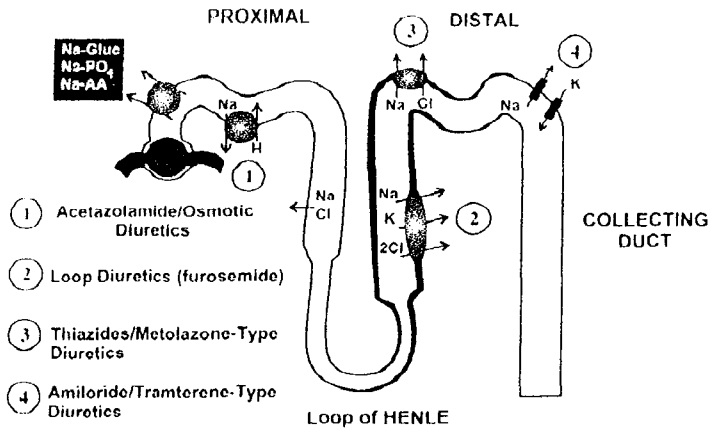
- les thiazidiques : hydrochlorothiazide (HCTZ)
- les diurétiques de l'anse : furosémide, bumétanide
- les diurétiques épargneurs potassiques : spironolactone, amiloride.

Les thiazidiques inhibent la réabsorption de chlorure de sodium au niveau du tube contourné distal (figure 14), cette augmentation de sodium traversant le tube contourné distal et le tube collecteur va entraîner une production d'aldostérone responsable d'une hypokaliémie.
Chez l'insuffisant rénal, le thiazidique est souvent associé à un IEC pour contrôler l'hypertension permettant ainsi d'équilibrer la balance potassique.
Cependant, l'HCTZ est contre indiqué lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min (l'action diurétique s'accompagne d'une augmentation de la résistance vasculaire et d'une baisse de la filtration glomérulaire ce qui pourrait aggraver l'insuffisance rénale).

Les diurétiques de l'anse agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où ils inhibent la réabsorption du chlore et du sodium, ils sont également hypokaliémiants.
Le furosémide n'altère pas la filtration glomérulaire et l'action diurétique croît proportionnellement aux doses administrées et persiste en cas d'insuffisance rénale.
Le furosémide ne nécessite donc pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Les diurétiques épargneurs du potassium sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique. Ils agissent sur le tube rénal distal et favorisent l'élimination du sodium et de l'eau ainsi que la rétention de potassium.

Figure 14 : Sites d'action des diurétiques



IV-2.4 Héparines

Les indications à l'anticoagulation sont nombreuses chez les patients insuffisants rénaux en raison de la prévalence élevée de maladies cardiovasculaires, de complications thrombotiques mais elle est difficile chez les patients insuffisants rénaux en raison de troubles de l'élimination rénale de certains anticoagulants.

Il faut distinguer deux types d'héparines, les héparines non fractionnées (HNF) Calciparine® et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), daltéparine Fragmine®,enoxaparine Lovenox®,tinzaparine Innohep®.

Les HNF sont des mélanges hétérogènes de chaînes polysaccharidiques sulfatées. Cette hétérogénéité est une hétérogénéité chimique (variation du nombre de groupements sulfatés et acétyls), une hétérogénéité de taille fonction du degré de polymérisation des séquences polysaccharidiques (le poids moléculaire de ces chaînes varie de 2000 à 40000 daltons avec un poids moléculaire moyen de l'ordre de 15000) et une hétérogénéité d'activité (présence conjointe de molécules à activité anticoagulante et de molécule sans activité).
La composition chimique (degré de sulfatation, présence ou non du pentasaccharide assurant la liaison à l'antithrombine III) et la taille de ces molécules conditionnent leurs activités biologiques in vivo et les paramètres pharmacocinétiques, en particulier leur clairance.
C'est ainsi qu'à partir des préparations d'héparines non fractionnées ont été obtenues par dépolymérisation des préparations de polysaccharides ayant un poids moléculaire moyen de l'ordre de 5000 daltons : les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

L'HNF exerce son activité anticoagulante en se liant à l'antithrombine induisant un changement de conformation de celle-ci. L'effet anticoagulant est dû à l'inhibition des facteurs IIa et Xa. L'HNF est essentiellement métabolisée par le système endothélial et réticulo-endothélial et les métabolites inactifs sont éliminés par voie urinaire. C'est pourquoi l'HNF est indiquée en cas d'accidents thromboemboliques veineux chez l'insuffisant rénal sévère comme alternative à la prescription d'une HBPM à doses curatives.

Les HBPM sont métabolisées par le rein, raison pour laquelle il existe un possible effet cumulatif lors de l'administration répétée d'HBPM en cas d'IRC.
Sur le plan pharmacocinétique, les HBPM doivent toutefois être considérées comme un groupe hétérogène. Frydmann (37) a montré qu'il existe déjà une variabilité interindividuelle de l'énoxaparine (Lovenox®) chez l'adulte jeune et sain malgré une homogénéité de poids, d'âge et de clairance de la créatinine de ces volontaires.

Si la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min (insuffisance rénale sévère) :

- l'utilisation des HBPM en traitement préventif est déconseillée
- l'utilisation des HBPM à doses curatives est contre-indiquée

Si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60ml/min (insuffisance rénale légère à modérée) :

- l'utilisation des HBPM à doses curatives est déconseillée

Dans les situations où l'utilisation des HBPM est déconseillée ou contre-indiquée, l'héparine non fractionnée peut être utilisée.

Cependant, il faut souligner l'indication de l'énoxaparine (Lovenox®) dans la prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, mais cela nécessite une surveillance biologique par un dosage antiXa à la prochaine séance de dialyse pour éviter l'accumulation de l'HBPM chez le patient.

Le fondaparinux (Arixtra®) qui est la plus petite structure de l'héparine capable de se lier à l'antithrombine entraîne une inhibition sélective du facteur Xa. Ce médicament ne doit pas être employé chez les patients avec IRC sévère et doit être utilisé très prudemment en cas d'IRC modérée, vu sa demi-vie relativement longue (17h) et son élimination exclusivement rénale sous forme inchangée (38).

Doit on pour autant en conclure que plus la taille des chaînes est courte (fondaparinux), plus la demi vie et l'élimination sont longues et donc plus il y a un risque d'accumulation chez l'insuffisant rénal ?

Il n'y a aucune explication concrète et scientifiquement démontrée à ce phénomène éventuel. De plus, le risque hémorragique étant d'une part plus élevé chez l'insuffisant rénal et présentant d'autre part une importante variabilité inter- et intra-individuelle, il est difficile de se prononcer.

Les patients avec une IRC, surtout lorsque leur clairance est inférieure à 30 ml/min, présentent un risque hémorragique accru. L'emploi des HNF ne nécessite pas d'adaptation particulière en cas d'insuffisance rénale. Les HBPM ont une relation dose/réponse plus prédictible que l'héparine mais nécessite une surveillance par la mesure de l'activité anti-Xa chez les insuffisants rénaux.

IV-2.5 Antivitamines K (AVK)

Les AVK exercent leur effet anticoagulant en inhibant une enzyme des facteurs de coagulation vitamine K dépendant (II, VII, IX, X) et des protéines C et S, à l'origine d'un effet procoagulant.

Les AVK sont métabolisés au niveau hépatique et excrétés sous forme inactive au niveau des selles et des urines. Une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale n'est pas nécessaire. Toutefois, les AVK se lient aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Les patients avec IRC ou avec un syndrome néphrotique ont souvent une hypoalbuminémie, ce qui entraîne une élévation de la fraction libre et donc un effet anticoagulant des AVK plus marqué chez ces patients (39).

IV-2.6 Médicaments du diabète

L'indication d'un antidiabétique oral n'est envisageable qu'aux 3 premiers stades de la maladie rénale. En cas d'insuffisance rénale sévère ou terminale, l'insulinothérapie est nécessaire. Les objectifs thérapeutiques doivent être définis en fonction du retentissement du diabète, des maladies associées. Viser un ajustement strict de la glycémie par le traitement expose au risque d'hypoglycémie. Ce risque est plus fréquent en cas d'utilisation de sulfamides

hypoglycémiants qui agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules ß des ilôts de Langerhans du pancréas. De ce fait, il est préférable de ne pas utiliser les médicaments ayant une longue demi-vie (glimépiride Amarel®, glibenclamide Daonil®, gliclazide Diamicron®) et préférer le répaglinide Novonorm® qui a une courte demi-vie et un métabolisme hépatique.

Les glitazones (rosiglitazone et pioglitazone) sont métabolisés totalement par le foie. La pioglitazone ne nécessite aucune adaptation posologique chez l'insuffisant rénal même sévère (cependant ne pas l'utiliser en cas de dialyse), par contre la rosiglitazone a ses métabolites (75 %) éliminés par voie rénale contre indiquant son utilisation chez l'insuffisant rénal sévère. Les glitazones sont une alternative thérapeutique intéressante chez l'insuffisant rénal.
Mais, en pratique quotidienne, la prescription des glitazones chez l'insuffisant rénal reste délicate. En effet, une réduction même modérée de la fonction rénale augmente considérablement, autant que le diabète, le risque d'insuffisance cardiaque, ce qui contre-indique leur utilisation.

La metformine n'expose pas au risque d'hypoglycémie mais à celui d'acidose lactique. Ce risque est majoré en cas d'insuffisance rénale. Sa prescription reste possible en adaptant les doses pour une insuffisance rénale légère à modérée. Mais elle est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère.
De plus, en cas de coprescription avec un produit de contraste iodé, il est indispensable d'arrêter la metformine deux jours avant et deux jours après l'intervention du fait d'un risque accru d'acidose lactique.

IV-2.7 Médicaments qui se compliquent d'hyponatrémie

La diminution de la capacité de dilution des urines observée au cours de l'insuffisance rénale chronique constitue un facteur favorisant une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Les médicaments les plus souvent en cause sont détaillés dans le tableau 2. Parmi eux, les antidépresseurs et tout particulièrement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine et paroxétine) sont souvent responsables (31).

Tableau IV : Médicaments susceptibles d'induire une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Antidépresseurs : tricycliques et surtout inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
Antidiabètiques : metformine
Antipsychotiques : phénothiazines, butyrophénones
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
Antiépileptiques : acide valproïque, carbamazépines
Diurétiques : thiazidiques, amiloride
Interferon α

Chez l'insuffisant rénal sévère, une augmentation des concentrations plasmatiques d'antidépresseurs notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Venlafaxine Effexor®) peut survenir. Il est recommandé de se limiter à l'utilisation des doses les plus faibles.

IV-2.8 Morphine et morphinomimétiques

Morphine

La morphine est métabolisée dans le foie pour former les métabolites morphine 3-glucuronide (M3G), inactif mais toxique, et morphine 6-glucuronide (M6G).
Chez le patient insuffisant rénal, la pharmacocinétique des métabolites de la morphine est modifiée. En revanche la pharmacocinétique de la molécule mère n'est que peu modifiée car la voie d'élimination hépatique compense la diminution de l'excrétion rénale (40).

Le M6G étant un métabolite actif, son accumulation peut entraîner des états sédatifs prolongés et des dépressions respiratoires. Il semble prudent de débuter le traitement au quart de la dose normale chez le patient ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

Hydromorphone

L'hydromorphone est un analogue semi synthétique de la morphine présentant une plus grande affinité que celle-ci pour les récepteurs μ à l'origine d'une plus grande activité analgésique mais dont le métabolisme mal connu impose une prudence en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique (dictionnaire Vidal ®).

Le métabolisme hépatique de l'hydromorphone produit principalement deux métabolites : l'hydromorphone 3-glucuronide (H3G) et l'hydromorphone 6-glucuronide (H6G), mais on ne

connaît pas encore véritablement l'activité de ces métabolites en cas d'insuffisance rénale ni leur risque d'accumulation.

Oxycodone

L'oxycodone est métabolisé par le foie en noroxycodone et en oxymorphone qui possèdent une activité analgésique. L'oxycodone est partiellement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Ses métabolites sont excrétés par voie rénale (40).
Par conséquent, il est théoriquement nécessaire d'adapter la posologie de l'oxycodone chez le patient insuffisant rénal du fait du risque d'accumulation de la molécule mère et de ses métabolites.

L'absence de données précises sur la pharmacocinétique et/ou l'adaptation de la posologie de l'oxycodone chez le patient insuffisant rénal ne permettent pas de formuler des recommandations précises.

Fentanyl (dispositif transdermique, comprimé endobuccal)

Il a été observé que moins de 10% de fentanyl était excrété dans les urines sous forme inchangée. Les métabolites de fentanyl issus de sa transformation hépatique auraient une activité pharmacologique négligeable. Ils peuvent être retrouvés dans les selles (9% d'une dose de fentanyl intraveineuse). S'y ajoute la fait que l'insuffisance rénale et ou l'épuration extrarénale semblent peu modifier la pharmacocinétique du fentanyl.

Le fentanyl semble être la forme de morphine disponible la moins accumulée chez l'insuffisant rénal, ce qui permet une absence d'adaptation posologique et une utilisation plus sûre que la morphine à libération prolongée voire même de la morphine à courte durée d'action.

Toutefois, le risque d'accumulation du produit n'est pas à exclure et doit être recherché chez tous les patients et la posologie adaptée en conséquence.

Le problème majeur que l'on retrouve chez tous les morphiniques, est le problème de la titration. En effet, la titration reste difficile du fait de l'accumulation plus ou moins importante des produits dans l'organisme.

Tableau V : Adaptation des doses des antalgiques de palier III dans l'insuffisance rénale (40)

DCI	Normo Rénal (NR)	Cl< 10 ml/min	10≤Cl<29 ml/min	30≤Cl<60 ml/min	60≤Cl<9O ml/min
Morphine	60 mg/j p.o initialement	1/4 à 1/3 de dose NR p.o/j initialement Adapter ensuite	1/4 à 1/3 de dose NR p.o/j initialement Adapter ensuite	1/2 à 3/4 de dose NR p.o/j initialement Adapter ensuite	Pas d'adaptation
Hydro-morphone	8 mg/j p.o en 2 prises initialement	Idem morphine ? Prescription prudente pas de données	Idem morphine ? Prescription prudente pas de données	Idem morphine ? Prescription prudente pas de données	Idem morphine ? Prescription prudente pas de données
Oxycodone	20 mg/j p.o en 2 prises initialement	Pas d'information	Pas d'information	Pas d'information	Pas d'information
Fentanyl	En fonction du titrage morphinique	Pas d'adaptation théorique Surveillance surdosage	Pas d'adaptation théorique Surveillance surdosage	Pas d'adaptation théorique Surveillance surdosage	Pas d'adaptation théorique Surveillance surdosage

IV-2.9 Bisphosphonates

Il existe plusieurs bisphosphonates par voie orale commercialisés en France : étidronate Didronel®, risédronate Actonel®, alendronate Fosamax®.

Tous les bisphosphonates sont éliminés par voie rénale ce qui les contre-indique en cas d'insuffisance rénale sévère Cl < 30 ml/min.

IV-2.10 Anticonvulsivants : Gabapentine Neurontin®

La gabapentine est un anti-épileptique, prescrit dans les douleurs neuropathiques, son mode d'action différent de celui des autres agents GABAergiques.

La gabapentine est uniquement éliminée par voie rénale ce qui nécessite des adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale. En effet, la constante d'élimination, la clairance plasmatique et la clairance rénale de la gabapentine sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine.

Un ajustement posologique est donc recommandé chez l'insuffisant rénal.

Tableau VI : Posologie de la gabapentine chez l'adulte d'après la fonction rénale (source Vidal 2007®)

Clairance de la créatinine (ml/min)	Fourchette de dose (mg/jour)	Posologie[1]
≥ 80	900-3600	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée en 3 et administrée 3 fois par jour.
50-79	600-18000	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée en 2 et administrée 2 fois par jour.
30-49	300-900	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée en 2 et administrée 2 fois par jour.
15-29	150*-600	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être administrée 1 fois par jour.
< 15	150*-300	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être administrée 1 fois par jour.

* à administrer à la dose de 300 mg un jour sur deux

[1] Le médecin doit régler la posologie selon la réponse du patient et la tolérabilité du produit.

Dans l'insuffisance rénale, la surveillance des taux sanguins de la gabapentine peut être justifiée.

IV-3 Résumé

Tableau VII : Liste non exhaustive des médicaments à haut risque chez l'insuffisant rénal

Haut risque de néphrotoxicité	Haut risque d'effets graves en cas d'accumulation
Aminosides	Digitaliques
Antiviraux	Allopurinol
AINS	Diurétiques
Hypolipidémiants	Anticoagulants : HBPM
IEC	Hypoglycémiants oraux : metformine, sulfamides hypoglycémiants
Produits de contraste iodés	Morphine et morphinomimétiques
	Anticonvulsivant : gabapentine

V- ETUDE DESCRIPTIVE DE L'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS : EXEMPLE A L'HÔPITAL LAVAL (QUÉBEC, CANADA).

V-1 Présentation

J'ai souhaité poursuivre à l'étranger et plus particulièrement dans la région de Québec (Canada), le stage hospitalo-universitaire effectué lors de la 5ème année de Faculté de Pharmacie, afin d'enrichir mon expérience personnelle et participer au modèle hospitalier québécois.
Mon dossier a été retenu pour un stage à l'Hôpital Laval pour une durée de 3 mois.
Durant ce stage, on m'a confié un projet sur l'adaptation posologique des médicaments chez l'insuffisant rénal.

Hôpital Laval
Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie



L'Hôpital Laval est situé Chemin Sainte Foy à Québec. Il dessert la région immédiate de Québec ainsi que celle du Centre et de l'Est du Québec (Chaudières Appalaches, Mauricie, Bas Saint Laurent, Gaspésie-Iles de la Madeleine, Côte Nord et Saguenay Lac-Saint Jean).

L'Hôpital Laval comprend 324 lits et appartient à la classe des centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés. L'Hôpital Laval est affilié à l'Université Laval. En 1996, il a été désigné « institut universitaire de cardiologie et de pneumologie ».
L'Hôpital compte aussi un secteur général adapté pour permettre d'assurer la couverture du Service des urgences et d'offrir des soins généraux à une population de proximité.
Dans ce secteur, on trouve le centre de soins de jour pour les insuffisants rénaux (les personnes en dialyse étant orientées vers l'Hôpital Hôtel Dieu de Québec).

L'Hôpital Laval est aussi un Centre de Recherche. La recherche y est regroupée sous trois grands axes : la cardiologie, la pneumologie et l'obésité.

V-2 Objectifs

✓ Le premier but de cette étude était de calculer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault des patients admis dans la plupart des services à l'Hôpital Laval et d'inscrire celle-ci au profil pharmacologique (liste des médicaments) du patient.

✓ Un second but consistait à vérifier les dossiers pharmacologiques informatisés et à identifier les médicaments qui nécessiteraient un ajustement posologique pour les patients présentant une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

✓ Et enfin, il s'agissait de réévaluer dans le temps les dossiers patients pour lesquels un avis pharmaceutique avait été envoyé dans le service concerné.

V-3 Matériels et méthodes

Cette étude est une étude descriptive longitudinale.

V-3.1 Population de l'étude :

CRITÈRES D'INCLUSION :

-Personnes hospitalisées dans certains services à l'Hôpital Laval entre le 4 juillet et le 18 août 2005.

Tableau VIII : Services inclus dans l'étude

Services	Etages	Nombre de lits
Cardiologie post-unité coronarienne	PC4 Ouest	29
Cardiologie générale	PC4 Est	28
Pneumologie générale	PC5 Ouest	56
Pneumologie générale	PC5 Est	
Pneumologie générale et post chirurgie thoracique	PC6	35
Médecine interne	PC7 Ouest	15
Cardiologie générale	PC7 Est	12
Chirurgie générale et bariatrique	ND2	32
Gériatrie + hors secteurs (urgences)	ND3	28

CRITÈRES D'EXCLUSION :

-Personnes en Insuffisance Rénale Aiguë (IRA)

➔ Créatinine augmentée de plus de 44 µmol/L ou 50% du niveau de base connu.

➔ Clairance de la créatinine diminuée de plus de 50% du niveau de base connu.

-Personnes en dialyse

-Services de cardiologie interventionnelle, de soins intensifs, pour des raisons d'instabilité de la fonction rénale

-Personnes du Centre de Soins de Jour (CSJ) et les urgences compte tenu de la courte durée voire de l'absence d'hospitalisation.

V-3.2 Estimation de la clairance de la créatinine :

Dans cette étude, la formule de Cockcroft et Gault est retenue

$$Cl_{cr}\ (ml/s) = (140 - âge) \times poids\ (kg) / 49 \times Cr_s\ (\mu mol/L)$$
$$\times 60\ (ml/min)$$
$$\times 0.85 \text{ si femme}$$

La formule MDRD n'a pu être utilisée pour des raisons de dosage, puisque l'albuminémie n'est pas dosée de façon systématique à l'Hôpital Laval.
La formule MDRD simplifiée n'a pas été sélectionnée pour une raison pratique (je n'avais pas accès au logiciel ad hoc).

V-3.3 Variables de l'étude :

Les variables suivantes ont été recueillies :

- ✓ Age : date de l'étude (2005)- date de naissance.
- ✓ Sexe : homme ou femme.
- ✓ Taille : mesurée en cm.
- ✓ Poids :
  - Habituellement, le poids maigre (PM) du patient est utilisé

    Poids maigre : calculé en kg avec la formule suivante :

- Pour les femmes : [(taille en cm -152) x0, 92] + 45,5

- Pour les hommes : [(taille en cm-152) x 0,92] + 50

Si poids réel < poids maigre, alors on retient le poids réel (PR)

Poids réel : mesuré en kg pour chaque patient par les infirmières ou mentionné par les patients.

Si obésité (IMC ≥ 30), alors le poids de dosage est privilégié (PD)

Poids de dosage : calculé en kg pour les patients ayant un IMC ≥ 30: [(poids réel - poids maigre) x0, 4] + poids maigre.

IMC : mesuré pour chaque patient à l'aide de la formule suivante :

-Poids réel (kg)/ taille² (m^2).

V-3.4 Médicaments de l'étude

Sont inclus :

- les médicaments à marge thérapeutique étroite,
- certains antibiotiques,
- et les médicaments pour lesquels leur accumulation provoque des effets indésirables notables (tableau VII).

Sont exclus :

-les médicaments pour lesquels il n'y a pas d'ajustement posologique,

-les médicaments à métabolisme principalement hépatique ou biliaire, les antibiotiques nécessitant un dosage de vallée-pic (vancomycine, gentamicine, tobramycine) puisqu'ils sont suivis spécifiquement par un pharmacien.

Tableau IX : Liste des médicaments inclus dans l'étude

Liste des abréviations* : die : une fois par jour, bid : deux fois par jour, tid : trois fois par jour, Rx : médicaments, q36 h : toutes les 36 heures, PO : per os, IV : intraveineuse.

Classes	Génériques	Interventions				Posologie en fonction de la Cl créatinine			
		Δ dose	Δ Intervalle	Dosage	Δ Rx*	30-50 ml/min	10-29 ml/min	< 10 ml/min	*Commentaires*
AINS	tous				x	prudence	éviter	éviter	Acétaminophène ou opioïdes
Antiacides	ranitidine	x				150 mg/j die*	150 mg/j die*	75 mg/j die*	Conseiller inhibiteur pompe à protons Ex. : pantoprazole
Antiarythmiques	digoxine	2	3	1		Selon dosage 25-75% dose q36h*	Selon dosage 25-75% dose q36h	Selon dosage 10-25% dose q48h	Surdosage : vision colorée en jaune,
Antibiotiques	Selon tableaux du Sanford								
	ciprofloxacine	2	1			pas d'ajustement	500 mg/j PO 400 mg/j IV	250 mg/die PO 200 mg/j IV	Favoriser die
	pénicillines céphalosporines carbapénèmes	1	2						Favoriser diminution dose avant allonger intervalle
	métronidazole		x			100%	100%	Administrer toutes les 12 h. ou Administrer 50% dose.	

Classes	Génériques	Interventions				Posologie en fonction de la Cl créatinine			
		Δ dose	Δ Intervalle	Dosage	Δ Rx*	30-50 ml/min	10-29 ml/min	< 10 ml/min	*Commentaires*
Anticonvulsivants	gabapentine	1	2			Max 1400 mg/j	Max 700 mg/j	Max 300 mg/j	
Antidépresseurs	venlafaxine	x				25-50 % dose (75mg-225mg)	25-50 % dose(75mg-225mg)	?	
	lithium	2		1		Selon dosage 50-75% dose normale	Selon dosage 50-75% dose normale	Selon dosage Administrer 25-50 % dose normale	Attention à l'apport de sel Surdosage : Vomissements, Diarrhées
Antidiabétiques	metformine	x				Selon glycémie Max 1500 mg/j	Contre-indiqué	Contre-indiqué	
Antifongiques	Selon tableaux du Sanford								
Antigoutteux	allopurinol	x				200 mg/j die	100-150 mg/j die	50 mg/j ou 100mg q2j	
	colchicine	x				Dose Max : 0.6 mg PO par jour	Dose Max : 0.6 mg PO par jour	Éviter ou ↓ dose 50% pour traitement de crise	Éviter usage chronique si Cl < 50 ml/min Favoriser prédnisone si crise aiguë
Bisphosphonates	alendronate	x	x				↓ dose 50% ou q2sem	↓ dose 50% ou q2sem	
	risédronate	x	x				↓ dose 50% ou q2sem	↓ dose 50% ou q2sem	

Classes	Génériques	Interventions				Posologie en fonction de la Cl créatinine			
		Δ dose	Δ Intervalle	Dosage	Δ Rx*	30-50 ml/min	10-29 ml/min	< 10 ml/min	*Commentaires*
Diurétiques	HCTZ				x		éviter	éviter	Remplacer par furosémide
HFPM (héparine de faible poids moléculaire)	énoxaparine	x		x			↓ dose 50% ou dosage anti-Xa	↓ dose 50% et dosage anti-Xa	SC die
	daltéparine	x		x			↓ dose 50% et dosage anti-Xa	↓ dose 50% dosage anti-Xa	
Hypolipémiants	fénofibrate	x				Instauration 100 mg/j puis ↑ en fonction tolérance	Éviter si Cl<20ml/min	Éviter	
	rosuvastatine	x					Max : 10 mg die	Éviter	
Immuno-suppresseurs	ciclosporine	2		1		Selon dosage	Selon dosage	Selon dosage	Objectif : 100-300 ng/ml sang
	tacrolimus	2		1		Selon dosage	Selon dosage	Selon dosage	Objectif : 5-15 ng/ml
	méthotrexate	x				↓ 50 % dose	↓ 50 % dose	éviter	

V-3.5 Collecte des données :

- Du 4 juillet au 25 juillet 2005 :

1- Nous avons inclus dans le projet tous les patients hospitalisés dans les différents services/unités de soins.

2- Nous avons recherché le poids et la taille des patients dans leur dossier ou dans le Kardex (dossier infirmier).

3- Ensuite, nous avons calculé le poids maigre ou le poids de dosage (si IMC $\geq$ 30 kg/m^2).

4- Puis, nous avons recherché la créatinine plasmatique via le logiciel informatique pour le calcul de la clairance de la créatinine par la méthode de Cockcroft et Gault.

5- Enfin, nous avons inscrit la clairance de la créatinine au profil pharmacologique informatisé du patient.

[Clairance de la créatinine = .. ml/min avec un poids maigre (ou poids réel, poids de dosage) = .. kg et une créatinine = .. umol/L (date du dosage)]

- Du 25 juillet au 19 août 2005 :

Même méthode que précédemment à l'exception de la première étape, puisque nous avons identifié les patients non plus par étage mais en fonction de leur arrivée.

Nous traitions alors les admissions de la veille.

Tableau X : Tableau résumant les données de l'étude

Étage	N° dossier	Cl créat	Rx	Posologie	Interventions*	Recommandations	Faites	Raisons si non suivies
PC7est	92738	32	daltéparine	14 200 U s.c. die	3	surveiller créat=190 umol/L		arrêt
PC7est	92738	32	HCTZ	12,5 mg die	4	furosémide suggéré	Furosémide 40 BID	
PC7est	227201	40	digoxine	0,125 mg 5/7	3	digoxinémie = 0,88 nmol/L	OK	
		40	daltéparine	10 800 U s.c. die	3	anti-Xa = 0,85 U/mL		Sortie hôpital
PC7est	530451	22	daltéparine	7 600 U s.c. die	3	anti-Xa = non fait		Sortie le 2005-07-06.
			Vitamine D	400 U BID	3	PTH = 19 ng/L	OK	
PC7est	582113	56			3	CREAT = 83 µmol/l (2005-07-07)	(101 µmo/l le 2005-6-17)	
PC7 ouest	87598	29	vitamine D	400 U BID	3	PTH = 95 ng/L(2007-07-08)	OK	
						Ca = 2,09 mmol/l (corrigé 2,25)	OK	
						Phosphore = 1,11 mmol/l	OK	
PC4ouest	583193	22	enoxaparine	1mg/kg BID (62mg)	3	AntiXa = 1,5U/mL (0,5-1)	62 mg die	
PC4est	439771	9	allopurinol	200 mg die	1	50 mg die (ou 100mg q2j)		clinique IR avisée au départ
PC4est	576435	19	daltéparine	10 000 U die	3	AntiXa = 2,54 U/ml (1-1,7)	5 000 U puis 6 000 U die	
PC5ouest	359847	27	metformine	500 mg TID	4	diamicron 80 proposé/		cl :40 ml/min le 2005-07-19
PC5ouest	243035	43	digoxine	0,062mg 3x/sem	5	digoxinémie (0,38 nmol/l)	arrêt Rx	
3éme ND	574685	32	naproxen	375mg BID	5		arrêt confirmé par profil	
3éme ND	337686	26	naproxen	375mg BID	5		arrêt confirmé par profil	
PC7 est	583669	30	dyazide (Hctz)	25 mg HCTZ	4	Furosémide suggéré		Sortie hôpital
PC4est	490126	32	daltéparine	13300 U s.c die	3	AntiXa = 1,05 (1-1,7)	OK	
3éme ND	38842	30	Vitamine D	400 U BID	3	PTH = 22 ng/L (35-70 ng/l)	OK	
3éme ND	337686	17	Vitamine D	400 U die	3	PTH = 69 ng/L (70-150)	OK	
3éme ND	105980	42	gabapentin	2300 mg die	1	max 1 400 mg	diminution dose, arrêt	
3éme ND	417330	47	ranitidine	150 mg BID	1	150 mg die	150 mg die 22h00	
3éme ND	136409	28	HCTZ	12,5 mg die	4	furosémide suggéré	arrêt HCTZ, telmisartan	
3éme ND	49158	18	rosuvastatine	40 mg	5	CL de base = 35 ml/min	arrêt temporaire Rx	
3éme ND	371429	27	ciprofloxacine	500 mg BID	1	500 mg die	250 mg BID	
			metformine	500 mg BID	5		arrêt + insuline Retard	
			HCTZ	25 mg die	4	furosémide suggeré	arrêt mais non remplacé	
			Vitamine D	400 U BID	3	PTH = 35 ng/L (70-150 ng/L)	OK	

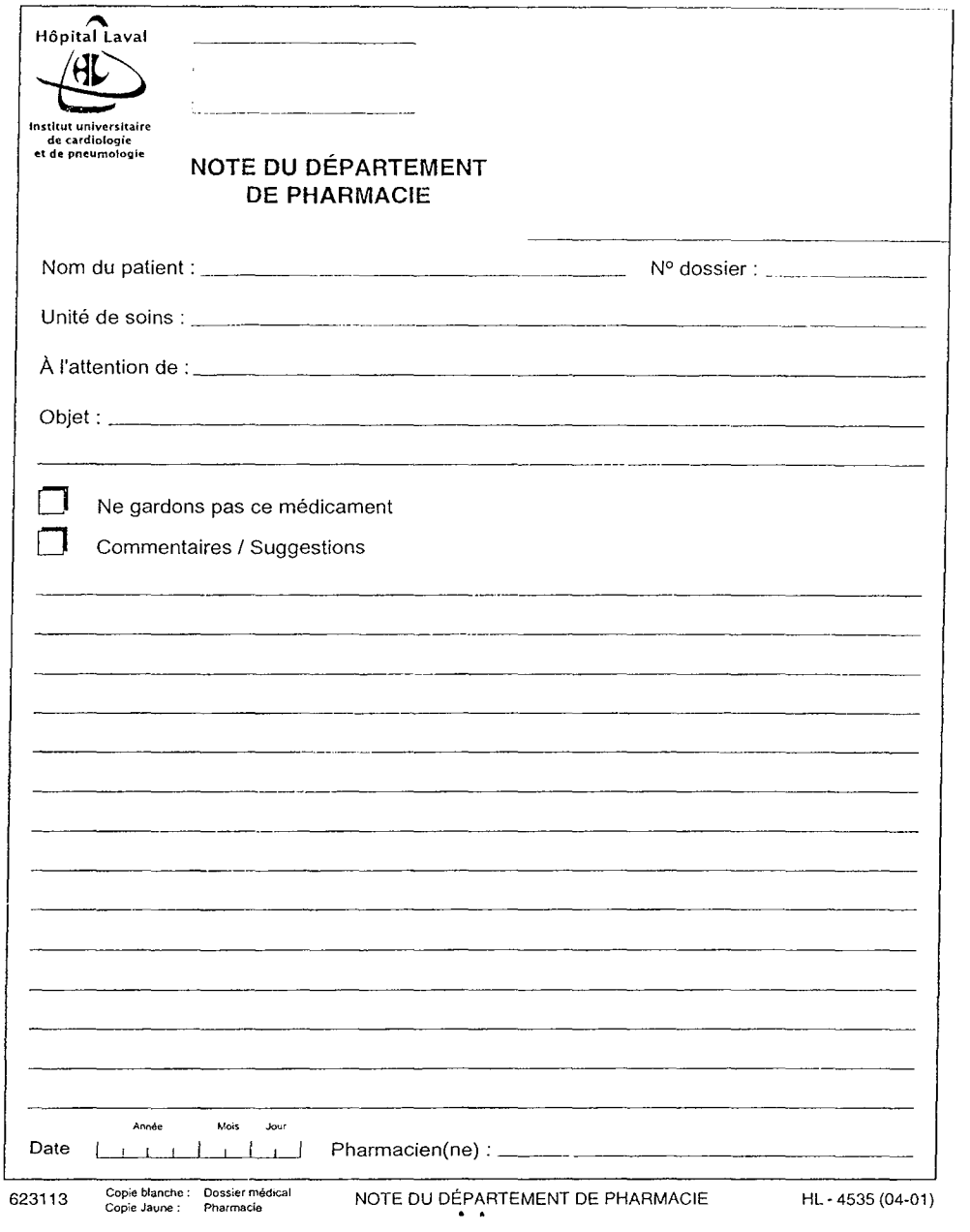
Étage	N° dossier	Cl créat	Rx	Posologie	Interventions	Recommandations	Faites	Raisons si non suivies
PC7ouest	33477	21	HCTZ	25 mg die	5	furosémide suggéré	arrêt, pas furosémide	amlodipine pour tension artérielle
PC6	458181	23	Vitamine D	400 U die	3	PTH = 70 ng/L (70-150 ng/L)	OK	
PC4 est	373304	39	digoxine	0,125 mg die	3	digoxinémie prévue		arrêt
PC7est	418386	22	digoxine	0,0625 mg die	3	digoxinémie = 2,89 nmol/L	arrêt	
PC7est	371429	29	risedronate	35 mg q1sem	2	35mg q 2 semaines	35 mg q2sem	
3ème ND	130369	45	naproxen	375 mg die	3	Créatinine		demandé non fait
3ème ND	398008	25	ciprofloxacine	400 mg BID	2	400 mg Die	400mg die	
PC7est	498846	33	digoxine	0,125 mg die	3	digoxinémie = 1,26 U/ml	OK	
PC4 est	449412	33	énoxaparine	91 mg SC bid	3	AntiXa = 1,14 U/ml	OK (0,5-1 U/ml)	
PC4ouest	584467	10	énoxaparine	40 mg SC die	1	prophylaxie 20 mg SC die		arrêt
3ème ND	85304	23	énoxaparine	52 mg SC bid	3	AntiXa = 1,9 U/ml (\ dose 30%)		arrêt
PC5ouest	72737	36	digoxine	0,125 mg die	3	digoxinémie = 2,07 nmol/l	OK	
PC6	484010	30	Vitamine D	400 UI bid	3	PTH = 35 ng/L (35-70 ng/l)	OK	
						Ca+ = 2,16 mmol/l (2,15-2,55)	OK	
						PO4 = 1,18 mmol/l (0,87-1,5)	OK	
2ème ND	114832	20	rosuvastatine	20mg die	1	10 mg die	10 mg die	
PC4 est	584679	48	ranitidine	150 bid	1	150 die	150 die au coucher	
PC5ouest	497223	21	HCTZ	12,5 mg die	4	furosémide suggéré	furosémide 20 die matin	

*chaque numéro correspond à un type d'adaptation posologique :

- (1) Diminution de dose
- (2) Augmentation de l'intervalle d'administration
- (3) Dosages sériques +/- ajustement posologique
- (4) Changement de traitement
- (5) Arrêt de traitement

V-3.6 Avis pharmaceutique

Pour les patients qui nécessitaient un ajustement posologique, j'adressais un avis pharmaceutique sous la responsabilité et avec la signature du pharmacien encadrant mon projet, Isabelle Cloutier



Hôpital Laval

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie

NOTE DU DÉPARTEMENT
DE PHARMACIE

Nom du patient : _____ N° dossier : _____

Unité de soins : _____

À l'attention de : _____

Objet : _____

☐ Ne gardons pas ce médicament

☐ Commentaires / Suggestions

Date (Année Mois Jour) _____ Pharmacien(ne) : _____

623113 Copie blanche : Dossier médical Copie Jaune : Pharmacie NOTE DU DÉPARTEMENT DE PHARMACIE HL - 4535 (04-01)

V-4 Résultats

L'étude comprend 544 patients

Nous regroupions tous les dossiers par rapport à leur stade d'insuffisance rénale (Tableau XI).

Tableau XI : Nombre de patients par étages classés en fonction de leur stade d'insuffisance rénale.

ÉTAGES	Cl≥ 60 ml/min	IR modérée Stade 3 30<Cl<59	IR sévère Stade 4 15≤Cl<29	IR terminale Stade 5 Cl<15 ml/min	TOTAUX
PC4 ouest	10	12	4	1	**27**
PC4 est	46	47	12	3	**108**
PC5 ouest	14	16	0	0	**30**
PC5 est	24	20	0	0	**44**
PC6	42	25	3	1	**71**
PC7 ouest	23	26	8	2	**59**
PC7est	24	25	4	0	**53**
ND 2	38	15	2	0	**55**
ND 3	36	39	16	3	**94**
UC	0	0	0	1	**1**
Urgences	0	2	0	0	**2**
TOTAUX	**257**	**227**	**49**	**11**	**544**

La majorité des patients (227) souffre d'insuffisance rénale modérée (42 %),

- 49 patients sont atteints d'une insuffisance rénale sévère (9 %)
- et 11 patients présentent une insuffisance rénale terminale (2 %).

On remarque donc que 42% de la population observée a une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min. Ceci confirme la nécessité de vérifier les doses et rythmes d'administration des médicaments.

Pour l'adaptation posologique, la pharmacienne responsable de mon projet a décidé de prendre comme limite la borne de 50 ml/min. En effet, de nombreux ouvrages, tels que les tables de Bennett (41) ou le Drug Information Handbook (42), recommandent d'adapter la posologie des traitements à partir d'une clairance de la créatinine de 50 ml/min.

A partir de cette décision, nous avons réparti les dossiers en trois groupes :

- 30 ≤Cl< 50 ml/min
- 10 ≤Cl≤ 29 ml/min
- Cl< 10 ml/min.

Tableau XII : Nombre de patients par étages classés en fonction de leur clairance de la créatinine.

ETAGES	30 ≤CL< 50 ml/min	10 ≤CL≤ 29 ml/min	CL<10 ml/min	suivi patient *
PC4 ouest	7	5	0	0
PC4 est	28	14	1	12
PC5 ouest	9	0	0	2
PC5 est	12	0	0	1
PC6	13	2	0	11
PC7 ouest	18	10	0	7
PC7est	21	4	0	6
ND 2	6	2	0	0
ND 3	33	18	1	15
UC	0	1	0	0
Urgences	2	0	0	0
SOUS-TOTAL	**149**	**56**	**2**	**54**
TOTAL		**207**		**54**

* profils pharmacologiques révisés plus d'une fois en raison soit d'une longue hospitalisation soit d'une nouvelle admission.

L'étude comprend 207 patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.
Dans l'étage de gériatrie (ND 3) est concentrée la plus forte proportion de personnes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 29 ml/min).

Il serait important de souligner qu'en général, 10% des motifs d'hospitalisation des personnes âgées de plus de 70 ans ont pour cause un effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments. De plus, il faut aussi tenir compte de l'importance de l'augmentation du taux d'événements iatrogènes avec l'âge (43).
Une des manifestations les plus fréquentes de ces effets iatrogènes est la déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle.

Pour expliquer ce phénomène, un des facteurs incriminés est la consommation médicamenteuse. Certaines études ont montré que le nombre moyen de médicaments consommé par personne de plus de 65 ans et par jour est de 4,5 (44). Cette consommation est un facteur indéniable de risque d'accidents iatrogènes.

Quoiqu'il en soit, il existe un lien entre iatrogénie médicamenteuse et insuffisance rénale d'où l'importance d'un contrôle régulier de la créatininémie chez les personnes âgées.

Barre (45) montre qu'il existe également un réel risque iatrogène chez les personnes âgées notamment en cas d'insuffisance rénale

Les médicaments les plus cités dans cette étude sont les benzodiazépines, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II et les bêtabloquants à élimination rénale. Les risques potentiels d'insuffisance rénale aiguë représentent 7 % des interactions médicamenteuses (Tableau XI).

Tableau XIII : Nature des interactions médicamenteuses* potentielles observées chez 56 patients, réparties par couple de médicaments entraînant une insuffisance rénale aiguë (45).

Conséquence clinique	Classe des médicaments impliqués	Mécanisme d'action
Insuffisance Rénale Aiguë	AINS + antagoniste angiotensine II AINS + antialdostérone AINS + diurétique de l'anse AINS + IEC	Diminution de la filtration glomérulaire
	Antagonistes de l'angiotensine II +antialdostérone	Diminution du taux circulant de l'aldostérone
	IEC + diurétique de l'anse IEC + bêtabloquants cardiosélectifs	Addition des effets des deux classes

* interactions médicamenteuses à prendre en compte (source Vidal®)

Dans cette étude (45), l'altération de la fonction rénale est souvent constatée avec augmentation de la concentration sanguine du médicament associé. C'est le cas des associations avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En effet, les AINS par inhibition des prostaglandines vasodilatatrices au niveau rénal entraînent une diminution de la filtration glomérulaire pouvant provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle, souvent réversible à l'arrêt du traitement.

Le troisième objectif de mon étude consistait à soumettre à l'équipe soignante des recommandations pharmaceutiques. Parmi les 207 dossiers patients, certains ont fait l'objet d'une recommandation d'adaptation posologique :

Tableau XIV : Nombre de recommandations réalisées par étages.

Etages	Nb patients évalués	Nb patients avec interventions	Nb interventions
PC4 ouest	12	3	3
PC4 est	43	8	8
PC5 ouest	9	4	4
PC5 est	12	0	0
PC6	15	3	5
PC7 ouest	28	2	4
PC7est	25	9	11
ND 2	8	1	1
ND 3	52	12	15
UC	1	1	1
Urgences	2	2	2
TOTAUX	**207**	**45**	**54**

Il en résulte que 45 dossiers sur 207 (22%) ont fait l'objet d'une note écrite ou d'une recommandation orale par le département de pharmacie pour un ajustement thérapeutique.

Le nombre d'interventions recensées s'élevait à 54 (26 %), en effet la note écrite pouvait contenir plusieurs ajustements ou demandes de dosage pour un même patient (tableau XIV).

Il est important de constater que 22% des patients recevaient un traitement non adapté à leur fonction rénale. C'est pourquoi, il m'a paru nécessaire d'établir un tableau regroupant les recommandations proposées et qui ont été ensuite réalisées par l'équipe soignante (tableau XV).

Tableau XV : Recommandations proposées (54) et réalisées (39)

Etages	Diminution dose (1)		Augmentation intervalle (2)		Dosage (3)		Changement Rx* (4)		Arrêt Rx* (5)		Autres**
	suggérée	faite	suggérée	faite	suggéré	fait	suggéré	fait	suggéré	fait	
PC4 ouest	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
PC4 est	2	1	1	1	5	4	0	0	0	0	2
PC5 ouest	0	0	0	0	1	1	2	1	1	0	2
PC5 est	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PC6	0	0	1	1	4	4	0	0	0	0	0
PC7 ouest	0	0	0	0	3	3	1	0	0	0	1
PC7est	0	0	1	1	8	4	2	1	0	0	5
ND 2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ND 3	3	3	1	1	5	4	2	0	4	4	3
UC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Urgence	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Total	**9**	**6**	**6**	**6**	**27**	**21**	**7**	**2**	**5**	**4**	**15**

* Rx = médicaments

** La catégorie « autres » comprend des recommandations non suivie du fait : d'arrêt de traitements décidés par l'équipe médicale, de départ des patients, du mauvais état clinique du patient ou encore d'une amélioration de la clairance de la créatinine.

Nous avons suggéré :

- 9 diminutions de dose qui concernaient l'allopurinol, gabapentine, ranitidine (x2), ciprofloxacine, énoxaparine et rosuvastatine

- 6 augmentations d'intervalle relatives aux antibiotiques

- 27 dosages portant sur la digoxine, l'antiXa, la créatinine, et la parathormone

- et 5 arrêts de traitement relevant principalement des AINS.

Nous avons été suivis presque intégralement par l'équipe médicale :

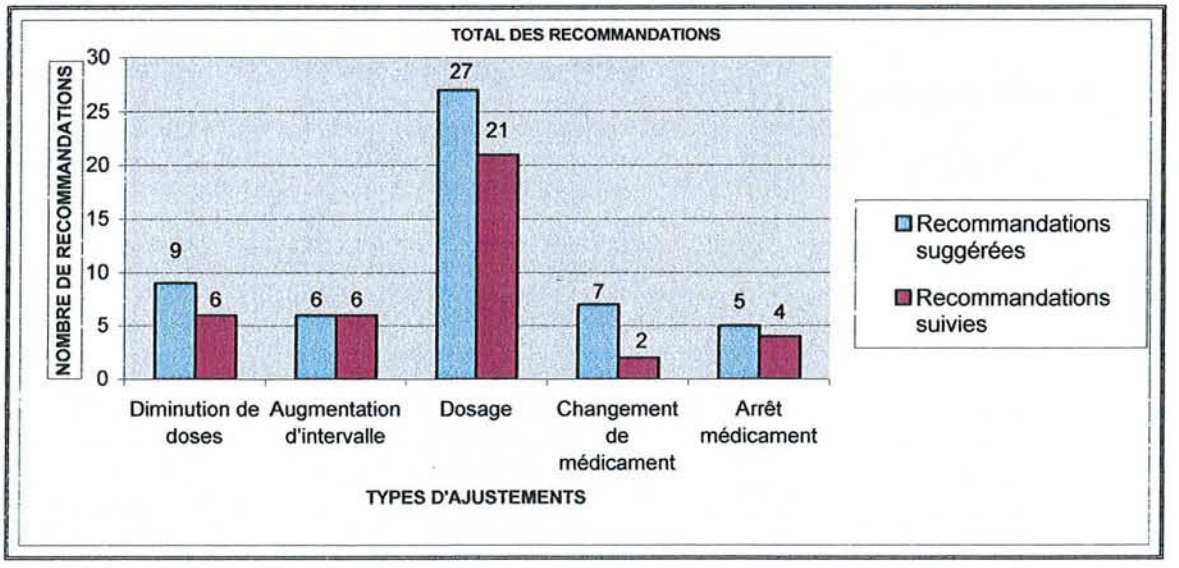
✓ l'augmentation d'intervalle (100% des cas) puisqu'ils s'agissait de traitements antibiotiques par voie injectable rendant cette adaptation plus facile.

✓ des « doublons » conduisaient à l'arrêt de médicaments (80 % des cas)

✓ le dosage (78 % des cas) puisqu'il n'était pas fait de façon systématique en cas de modification de posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite ou en cas d'instauration de traitement nécessitant un suivi biologique particulier.

✓ et enfin, la diminution de dose (66% des cas) qui était parfois difficile à appliquer du fait de la présentation galénique du médicament et de la difficulté à fragmenter les comprimés.

Figure 15 : Total des recommandations



Je conclus que le prescripteur a suivi mes recommandations dans 72% des cas (39 dossiers sur 54). Il est donc important de signaler que la présence du pharmacien améliore le suivi du patient, notamment biologique par la demande de dosage (antiXa, digoxine, créatinine, parathormone). Le pharmacien doit conseiller aussi la réduction des posologies notamment avec les traitements antibiotiques (ciprofloxacine, vancomycine,...) et doit préconiser un changement de traitement voire même l'arrêt lorsque la situation le nécessite.

V-5 Discussion

V-5.1 Limite de 50 ml/min

Cette limite concerne uniquement l'ajustement posologique des médicaments et ne remet pas en cause la limite à partir de laquelle est définie l'insuffisance rénale modérée (Cl< 60 ml/min). En effet, de nombreux ouvrages, tels que les tables de Bennett (41) ou le Drug Information Handbook (42), recommandent d'adapter la posologie des traitements à partir d'une clairance de la créatinine de 50 ml/min.

V-5.2 Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine sérique est réalisé par le laboratoire de biochimie de l'Hôpital Laval par la méthode colorimétrique de Jaffé (46, 47) (mesure de l'intensité de la coloration rouge orangé du complexe que forment la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin.)

Cette réaction n'est pas spécifique, elle est sensible à de nombreuses interférences induisant des résultats anormalement élevés (cimétidine, triméthoprime, céphalosporines) ou anormalement bas (bilirubine) (48).

D'autre part, il existe des biais non négligeables entre les méthodes de dosage, en particulier entre techniques enzymatiques et techniques colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé. En effet, des protéines se comportent comme des chromogènes non-spécifiques et réagissent avec l'acide picrique (47)

Le comportement différent des techniques colorimétriques et enzymatiques peut s'expliquer :

- dans les valeurs basses de créatininémie par l'interférence positive des chromogènes non- spécifiques qui est plus faible pour les techniques enzymatiques que pour les techniques colorimétriques
- dans les valeurs hautes de créatininémie par perte de sensibilité des techniques colorimétriques.

Ainsi, la méthode de dosage doit répondre à des critères de qualité pour assurer une reproductibilité et une transférabilité maximales avec un minimum d'interférences (9).

V-5.3 Poids et taille

Lorsque le poids et la taille apparaissaient dans le dossier patient informatisé, ceux ci pouvaient dater d'une hospitalisation antérieure induisant une erreur possible dans le calcul de la clairance.

V-5.4 Dossiers patients

La méthode de recueil des dossiers a changé en cours d'étude, afin de permettre le calcul de la clairance dès l'arrivée du patient et ainsi éviter des interventions sans résultats à cause de son départ. Elle permettait aussi l'adaptation de doses dès l'admission ou l'initiation d'un traitement.

V-5.5 Performance de la formule de Cockcroft et Gault

Le service ND2 accueille des patients parfois avec une obésité morbide, or la performance de prédiction de la formule de Cockcroft et Gault est inconnue chez le sujet obèse (IMC > 30 kg/m^2) (49) et surestime la fonction rénale chez ces patients.
De même dans le service de gériatrie (ND3), cette formule est insuffisamment évaluée chez le sujet âgé.

V-5.6 Interventions des pharmaciens

Les recommandations des pharmaciens ont été regroupées dans le tableau suivant :

Tableau XVI : Recommandations des pharmaciens

ETAGES	CL CREAT (ml/min)	Rx	PSOLOGIE	INTERVENTIONS PROPOSEES	INTERVENTIONS FAITES
PC4 est	43	vancomycine	1g IV q12h	1g IV q24h	Augmentation intervalle
PC4 est	28	daltéparine	200 U/kg die	AntiXa demandé et fait	Augmentation 20% dose
PC4 ouest	20	fluconazole	100 mg die	50 mg PO die	Diminution de dose
PC6	45	gentamycine	48 mg(48 kg) IV q 8h	48 mg Iv q 16h	Augmentation intervalle
UC	10	énoxaparine	40 mg SC die	20 mg SC die	Non fait, arrêt Rx
URGENCES	43	vancomycine	1g IV q12h	1g IV q24h	Augmentation intervalle
URGENCES	36	gentamycine	2mg/kg IV q 12 h	2 mg/kg IV q24h	Augmentation intervalle

V-6 Conclusion

En conclusion, cette étude montre que l'adaptation posologique des médicaments en fonction de la clairance de la créatinine du patient contribue :

- d'une part à l'optimisation thérapeutique (22% des patients recevaient un traitement non adapté à leur fonction rénale)
- et d'autre part à la prévention de l'iatrogénèse médicamenteuse.

Cette étude montre aussi que l'avis du pharmacien est écouté, du moins au Québec ! (72% des recommandations étaient suivies).

De plus, cette étude confirme que la maladie rénale est une maladie fréquente (227 patients sur 544 souffrent d'insuffisance rénale modérée), qui est dépistée parfois trop tardivement souvent lors d'une hospitalisation.

L'allongement de la durée de vie observé va de pair avec l'addition des facteurs de risque de dégradation de la fonction rénale (hypertension artérielle, diabète, athérome..). Les néphrologues plaident depuis de nombreuses années pour une prise en charge de l'insuffisance rénale à un stade plus précoce, afin de mettre en œuvre les moyens destinés à ralentir l'évolution et prévenir les complications.

Un des problèmes rencontré quotidiennement par les cliniciens et les biologistes, concerne l'identification et surtout la surveillance des stades précoces de l'insuffisance rénale chronique.

Le pharmacien d'officine en contact tous les mois avec le patient, doit être un maillon pour collaborer avec les cliniciens et les biologistes et ainsi renforcer cette surveillance.

Or, actuellement le pharmacien d'officine n'a pas toutes les informations nécessaires pour valider la prescription notamment lors de la délivrance de médicaments nécessitant un contrôle de la créatinine préalable (produits de contraste iodés par exemple).

N'y aurait il pas des moyens pour le pharmacien d'officine d'améliorer cette inadéquation entre les prescriptions et le degré d'insuffisance rénale des patients ?

Une partie de la réponse pourrait se trouver dans un outil en devenir qu'est le Dossier Médical Personnel (DMP) contenant le dossier pharmaceutique (DP) ou alors en inscrivant sur l'ordonnance le clairance de la créatinine du patient.

VI- MOYENS POUR AMÉLIORER, A L'OFFICINE, L'INADÉQUATION ENTRE PRESCRIPTIONS ET DEGRÉ D'INSUFFISANCE RENALE

VI-1 Inscription sur l'ordonnance de la créatininémie ou de la clairance de la créatinine

Pour optimiser et valider les prescriptions de certains médicaments néphrotoxiques, le pharmacien d'officine devrait avoir connaissance de la fonction rénale du patient par l'inscription sur l'ordonnance de la créatininémie ou de la clairance de la créatinine par le médecin suivi de la date du prélèvement.

Il est bien évident qu'il ne serait question que des médicaments pour lesquels la délivrance nécessite un contrôle de la fonction rénale.
Par exemple, ciblons les produits de contraste iodés, les AINS chez les personnes âgées, les médicaments anti-rejets tels que la ciclosporine (Néoral©), ou le mycophénolate mofétil (Cellcept®), les antidiabétiques oraux comme la metformine, les antibiotiques et les digitaliques.

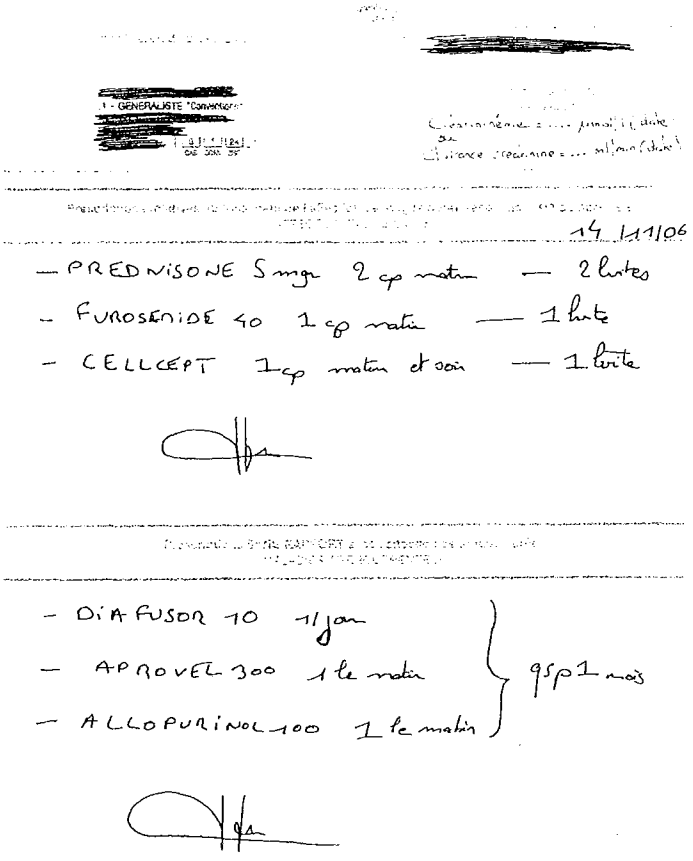
D'après l'article R4235-48 du Code de la Santé Publique, « le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale..... ».

Cet article à travers « l'analyse pharmaceutique » dit que le pharmacien se doit, entre autres, de vérifier la posologie du traitement prescrit. Cela signifie que le pharmacien, doit connaître la créatininémie, ou la clairance de la créatinine du patient dans le cas d'insuffisance rénale. Mais ce n'est pas le cas actuellement.

Une des façons pour informer le pharmacien serait d'inscrire sur l'ordonnance l'un des deux résultats.

Pour illustrer cette idée, je vais m'appuyer sur des ordonnances recueillies dans une officine de la région de Nancy.

Ordonnance 1 : Prescription de Cellcept à une femme de 85 ans, greffée d'un rein.



Pour cette patiente, le Cellcept ® est indiqué, en association avec des corticoïdes pour la prévention des rejets aigus de greffon rénal.

Chez les transplantés rénaux atteints d'insuffisance rénale chronique sévère, il convient d'éviter d'administrer des doses supérieures à 1 g de Cellcept® deux fois par jour. Ces patients doivent en outre, faire l'objet d'une surveillance attentive (source Vidal ®).

Nous pouvons remarquer que le dosage de Cellcept® n'est pas précisé sur l'ordonnance. Celle-ci aurait pu faire l'objet d'une opinion pharmaceutique en mentionnant « anomalie de posologie ». En contactant directement le médecin, celui-ci a confirmé qu'il s'agissait du Cellcept® 250 mg à raison d'une gélule matin et soir pendant un mois.

La posologie aurait pu être augmentée par le médecin spécialiste, dans ce cas le pharmacien aurait délivré une dose inférieure ce qui aurait pu conduire à un rejet de greffe.

Ordonnance 2 : Prescription d'un produit de contraste iodé chez une femme de 67 ans.

EXAMEN TOMODENSITOMETRIQUE

Madame, Monsieur,

Votre rendez - vous est fixé le : [redacted] à [redacted] heures

Vous devez vous **procurer en pharmacie 48 heures à l'avance** , les produits suivants :

OMNIPAQUE 300 : 2 flacons de 100 ml

(CIP : 353185.0)

Docteur [redacted]
06 ELECTRORADIOLOGUE «Conventionné»
[redacted]
00 1 24 1 06

☞ **IMPORTANT** :*Seuls les produits de contraste et accessoires mentionnés ci-dessus sont adaptés à l'appareillage scannographique du centre d'imagerie .Une délivrance non conforme ne permettrait pas de réaliser l'examen demandé.*

Ici, l'Omnipaque® est un produit de contraste radiologique pour tomodensitométrie chez une femme.

Le volume injecté dépend de l'examen, de l'âge, du poids, du débit cardiaque et de l'état général du patient.

Environ 100 % de la dose injectée par voie veineuse de iohexol sont excrétés inchangés à travers les reins dans les 24 heures chez les patients dont la fonction rénale est normale.

La demi-vie d'élimination est approximativement de 2 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale. Il est recommandé de maintenir une diurèse importante chez les insuffisants rénaux.

Il n'existe pas d'autres données pharmacocinétiques, dans le Vidal®, ce qui rend délicat l'utilisation de ces produits en cas de baisse de la fonction rénale des patients.

Pour les produits de contraste iodés, il serait souhaitable que le pharmacien puisse avoir accès à l'information concernant la fonction rénale du patient. Rappelons que cette classe médicamenteuse peut être la cause d'insuffisance rénale aiguë.

Avant toute délivrance de produits iodés, le pharmacien doit avoir également le réflexe de consulter l'historique du patient pour vérifier que ce dernier n'est pas sous metformine.
En effet, dans le cas contraire, il faut lui préciser d'arrêter ce médicament 48 heures avant l'examen et de le reprendre 48 heures après pour lui éviter un risque d'acidose lactique.

Une autre façon pour que le pharmacien puisse valider l'ordonnance contenant des médicaments nécessitant un contrôle de la fonction rénale serait qu'il puisse avoir accès aux analyses biologiques du patient ce qui pourrait se faire grâce au futur Dossier Médical Personnel (DMP) par l'intermédiaire du Dossier Pharmaceutique (DP).

VI-2 Le Dossier Médical Personnel

L'objectif est de favoriser la coordination, la qualité et la continuité des soins. Il s'agit donc de rendre plus efficace la coordination entre les différents professionnels de santé en permettant en particulier d'éviter les examens redondants et en luttant contre les effets iatrogéniques.

VI-2.1 Principes du dossier médical personnel

Le DMP vise à donner aux professionnels de santé l'information utile à sa prise en charge et d'éviter ainsi les risques d'erreurs liés au fait qu'il ne sait pas nécessairement quels autres professionnels de santé le patient consulte ou quels traitements il suit.

Avec l'accord du patient, le DMP contiendra notamment les comptes-rendus et prescriptions de médecins, la liste de médicaments qui lui ont été délivrés, les comptes-rendus de radiologie et d'analyses médicales.

Une des préoccupations majeures des patients est de savoir qui aura accès aux données du DMP.

VI-2.2 Accès aux données du DMP

Seul le patient aura un accès libre au contenu de son DMP. Seul il peut déterminer quels professionnels et établissements de santé pourront, en dehors de lui, consulter son dossier et y inscrire des informations.

Un patient a la possibilité de ne pas divulguer certaines informations à certains professionnels de santé. Il sera indiqué à ces professionnels que ces informations ne leur sont pas accessibles. Le professionnel de santé concerné par cette restriction aura connaissance qu'il ne dispose pas de l'ensemble de l'information médicale.
Dans ce cas, le niveau de prise en charge par l'assurance maladie des actes et prestations de soins sera fonction de l'autorisation donnée ou non par le patient.
Le DMP contiendra le Dossier Pharmaceutique ou DP.

VI-2.3 Dossier Pharmaceutique : Partie Médicament du DMP

Qu'est ce que le Dossier Pharmaceutique ?

C'est « l'onglet » pharmaceutique du DMP, la partie dans laquelle sont stockées toutes les données concernant les médicaments dispensés au titulaire du DMP. Dans le cadre de la coordination des soins, il permet aux autres professionnels de santé, et notamment les médecins, de disposer de ces informations pour mieux prescrire. Mais il est aussi conçu pour devenir un véritable outil professionnel utilisable quotidiennement par le pharmacien pour lui permettre d'améliorer encore sa dispensation.

Que contiendra-t-il ?

Le DP intégrera l'historique du patient, c'est à dire tous les médicaments qui lui ont été dispensés dans quelque officine ou hôpital du territoire que ce soit. Un pharmacien de Pau recevant un client résidant ordinairement à Lille disposera ainsi de l'ensemble des médicaments qui lui ont été délivrés depuis quatre mois.

Tous les médicaments seront listés : princeps et génériques figureront avec leurs code CIP. Les médicaments conseils devront également être consignés.
En effet, un ibuprofène qu'il soit prescrit ou non a les mêmes contre-indications. Bien sûr, il ne faudra mentionner que les médicaments conseils qu'un patient vient chercher et dont il nous affirmera que c'est pour son propre usage.

Quelles autres informations du DMP seront accessibles aux pharmaciens ?

Les informations concernant les résultats d'analyses biologiques, comme la créatininémie ou la clairance de la créatinine, mais aussi les résultats d'INR, les résultats de K+, les glycémies, seraient indispensables pour une bonne dispensation des médicaments par le pharmacien. L'accès aussi aux facteurs de risques du patient tels que les allergies ou les intolérances pourrait être d'une aide précieuse

DMP : Dossier Médical Personnel, vue synthétique du contenu



VOLET IDENTIFICATION	Données d'identification du titulaire
NOM :	
PRENOM	
Date de naissance	
Identifiant	

VOLET DONNEES GENERALES	Données à jour ou documents à rapporter
Antécédents personnels, médicaux et chirurgicaux	
Historique des consultations spécialisées Allergies, intolérances, vaccinations	

VOLET SOINS	*Documents pouvant être rapportés*
Résultats d'examens biologiques	
CR d'acte diagnostique	
Bilan autonomie	
Bilan fonctionnel (kiné)	
Conclusions de télé-consultation	
CR d'acte thérapeutique	
CR de séjour hospitalier, lettre de sortie Pathologies en cours	
Traitements en cours	
Dispensation médicamenteuse	
Suivi de soins	

VOLET PREVENTION	*Documents pouvant être rapportés*
Facteurs de risques	
CR d'acte diagnostique à visée préventive	
CR d'acte thérapeutique à visée préventive	

IMAGES	Quelques documents sélectionnés
Documents radiologiques et d'imagerie médicale	

Récemment a été publiée la liste des informations qui seront réellement disponibles pour chaque professionnel de santé. Malheureusement, l'accès du pharmacien est limité au seul historique médicamenteux !!!!

CONTENU DU DMP
Conditions d'accès aux différentes catégories d'informations médicales
selon la profession ou la discipline

TABLEAU CROISE REMPLI PAR PS NON MEDECINS : PHARMACIENS D'OFFICINE

ACCES EN LECTURE			PRODUCTEUR - ACCES EN ECRITURE																
			Médecins libéraux					Médecins hospitaliers				PS non médecins							
Documents	Type de document	Nomenclature IHE-XDS	MG	Med.spé.lib			MT	cliniciens (SCO, SSR, SLD, SPY)	médico-techniques			pharmaciens			chirurgiens dentistes	sages femmes	infirmiers	kinés.
				spé	Bio	Rg			biologistes	radiologues	autres	hospitaliers	officines	biologistes				
directement reportables dans le DMP	Résultats d'examens biologiques	31, 311							X					X				
	CR d'examens radiologiques / imagerie, avec images sélectionnées ou sans, mais + liens CR d'examens para-cliniques	31, 302, 312, 319																
	Dispensation médicamenteuse (en officine ou à l'hôpital + demande officinale)	43, 431, 439										X	X					
	CR opératoire, CR d' accouchement, CR de séjour hospitalier (lettre de sortie avec si possible CAT) - Autres CR d'actes.	11, 111, 20, 201, 203, 40, 401, 402, 409, 411, 421, 422, 429																
	Conclusions de télé-consultation	21, 312																
	Autres (Préciser le type de document)																	
à saisir ou à reporter	Antécédents	10, 101																
	Historique des consultations spécialisées	20, 201, 203																
	Allergies, intolérances, vaccinations	101, 1021, 1023, 1024, 1025, 203, 401	X	X			X		X	X		X		X	X			X
	Pathologies en cours	10, 1022, 11, 111, 20, 201,902, 501, 451, 409, 402, 30, 50, 501																
	Traitements en cours	42, 421, 422, 429, 441, 443, 41, 411	X	X			X	X		X					X			
	Autorisation de don d'organe	909																
	Facteurs de risques (maladies cardiovasculaires, cancer...)	10, 101, 1021 à 1025	X	X			X	X	X	X					X			
	Toutes informations utiles à la prévention, primaire ou secondaire	10, 101, 1021 à 1025, 203, 909	X	X			X	X	X	X								
	Autres (Préciser le type de document)																	
	Suivi de soins																	
	Bilan autonomie																	
	Bilan fonctionnel																	

Chaque professionnel introduira dans le DMP les données qu'il estimera utiles de porter à la connaissance d'autres professionnels de santé, tout en sachant que la partage d'informations est fonction de la catégorie professionnelle.

Favorisant une meilleure compréhension de la santé de chacun, le DMP jouera tout de même un rôle pédagogique important pour aider le patient à devenir un acteur responsable de sa propre santé et pour établir une relation de pleine confiance avec l'ensemble des professionnels de santé.

VII- CONCLUSION

La maladie rénale est une maladie fréquente, longtemps silencieuse, dont le dépistage et la définition sont largement basés sur des examens biologiques. De nombreuses études ont montré que la prise en charge tardive par un néphrologue augmentait les complications initiales. Pourtant, sur 20 000 patients dont la demande de créatinine n'était pas le fait d'un néphrologue, 20,2% des hommes et 13,3% des femmes étaient en insuffisance rénale modérée selon les K/DOQI (50).

Ces données soulignent la nécessité d'une prise en charge en réseau, basée sur une collaboration entre cliniciens, biologistes, néphrologues et pharmaciens. Pour s'intégrer aux réseaux, le pharmacien d'officine, professionnel de santé, doit aider à une prise en charge plus précoce de la maladie rénale.

Grâce au Dossier Pharmaceutique, l'accès à l'historique de tous les médicaments dispensés avec ou sans prescription devrait permettre un meilleur suivi thérapeutique et permettre de lutter contre les redondances de traitements.

Cependant, le pharmacien n'aura accès qu'à l'historique médicamenteux et pas aux résultats d'analyses biologiques. Or, le suivi biologique des patients par le pharmacien serait une étape intermédiaire vers le « soin pharmaceutique ». Il nous permettrait de disposer d'un ensemble pertinent d'indicateur de performance de la surveillance du malade, de risques potentiels ou réels d'effets iatrogènes médicamenteux, voire de qualité de l'observance des prescriptions. Les pharmaciens deviendraient des acteurs pour proposer une surveillance renforcée du patient ou des modifications de prescriptions.

Rappelons que la consultation du résultat des analyses biologiques doit se faire uniquement pour prévenir ou dépister un effet iatrogène médicamenteux ou améliorer la surveillance du patient.
Le pharmacien en ayant accès à plus de données, ne doit pas donner l'impression de rechercher systématiquement une « erreur médicale » mais apporter une contribution au prescripteur.

Ce n'est qu'avec une telle démarche de synergie transdisciplinaire que l'insuffisance rénale pourra être reconnue précocement afin d'essayer de limiter sa progression et son traitement.

L'insuffisance rénale nécessite l'analyse de résultats biologiques qui pourrait s'appliquer à d'autres pathologies, comme les maladies cardiovasculaires (INR) ou le diabète (glycémies).
Pour cela, il est indispensable que le pharmacien poursuive une formation continue et que des évaluations des pratiques professionnelles soient publiées.

SFBC – Evolution des Pratiques Professionnelles
2ème évaluation – Février 2007
Biologie des fonctions rénales

. Le développement des méthodes enzymatiques et/ou une calibration en plusieurs points, ont un dans les valeurs autour de 80 µmol/L, peuvent améliorer l'appréciation des fonctions rénales ? OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

. Connaissez-vous le niveau d'alerte pour déclencher une consultation spécialisée à partir es équations prédictives ? OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

. Pour affirmer un stade précoce d'altération des fonctions rénales (Stade 1 et 2 des K/DOQI), il est nécessaire d'associer à une équation stimant le DFG et l'analyse des antécédents du patient, des anomalies qualitatives urinaires (en particulier hématurie et albuminurie) et/ou ne étude morphologique ? OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

. La formule de Cockcroft et Gault (CG) est-elle fiable quel que soit l'âge des sujets ? OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

a formule de Cockcroft et Gault (CG) est-elle fiable quelle que soit la masse corporelle des sujets ? OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

. La formule MDRD prend en compte l'âge et le sexe. OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

on calcul ne nécessite ni le poids ni la taille du patient. OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

lle donne directement l'estimation de la filtration glomérulaire en mL/min/1.73 m². OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

. Les concentrations plasmatiques de cystatine C, produite à un taux fixe indépendamment de l'âge (entre mois et 70 ans), du sexe et de la masse musculaire, peuvent être un marqueur de filtration glomérulaire. OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

La cystatine C peut-elle être utile dans certains groupes de patients (enfants, sujets âgés, obèses, détermination des doses de imiothérapie ...) ? OUI ☐ NON ☐ Sans avis ☐

POUR MIEUX VOUS CONNAITRE

Mode d'exercice : ☐ laboratoire privé ☐ laboratoire en CHG ☐ laboratoire en CHU

ommentaire(s) ou suggestion(s) : .....

.....

.....

INFORMATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

afssaps

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Le Directeur Général

Saint-Denis, le 27 novembre 2006

Lettre aux professionnels de santé Pharmacovigilance

Information importante de pharmacovigilance relative aux risques d'insuffisance rénale liée à l'utilisation d'Immunoglobulines intra-veineuses

Information destinée aux pharmaciens hospitaliers et prescripteurs hospitaliers (internistes, oncologues, hématologues, pédiatres, neurologues, néphrologues, réanimateurs, transplanteurs, rhumatologues, ophtalmologistes, infectiologues et hémophilologues)

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) rappelle les informations relatives au risque d'insuffisance rénale aiguë (IRA) sous immunoglobulines humaines normales intraveineuses (IgIV)
[cf. annexes 1et 2].

Ce risque a fait l'objet d'une enquête européenne de pharmacovigilance qui a conduit à la modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice des spécialités d'IgIV en Europe à la fin des années 90. Le rôle prépondérant du saccharose, utilisé comme agent stabilisant, avait alors été souligné, conduisant à envisager l'utilisation d'IgIV sans saccharose chez les patients ayant des facteurs de risque d'IRA (notamment un âge supérieur à 65 ans, une insuffisance rénale pré-existante, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques).

En 2006, l'Afssaps, informée de la survenue de cas supplémentaires d'IRA sous IgIV, a ouvert une nouvelle enquête nationale de pharmacovigilance qui a confirmé les situations à risque préalablement identifiées.

Dans ce contexte, et conformément à l'avis unanime exprimé par la commission nationale de pharmacovigilance, l'Afssaps souhaite attirer l'attention des prescripteurs sur les informations déjà présentes dans le RCP (rubrique « mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

.....Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients recevant des IgIV. Dans la plupart des cas, des facteurs de risque ont été identifiés, tels une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, un âge supérieur à 65 ans, une hypovolémie, ou une obésité. Chez ces patients, l'administration d'IgIV impose :

- une hydratation correcte avant l'administration d'IgIV,
- de surveiller la diurèse,
- de doser la créatininémie,
- d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse.

Bien que ces cas d'insuffisance rénale aient été associés à l'utilisation de nombreuses spécialités d'IgIV, celles contenant du saccharose comme stabilisant représentent la plus large part.
Aussi, chez les patients à risque, l'utilisation de préparations d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée.

L'Afssaps souhaite également rappeler les contraintes potentielles de l'approvisionnement en IgIV. Au moment de la prescription, les professionnels de santé sont invités à tenir compte de ces contraintes, des caractéristiques propres des IgIV et du profil clinique de leurs patients.
L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr et dans le cahier complémentaire du Vidal).
Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

Annexe 1 : Immunoglobulines humaines normales intraveineuses

Spécialités	Laboratoires	Sucre
Tégéline®	LFB	Saccharose
Sandoglobuline®	ZLB Behring	Saccharose
Sandoglobuline 120 mg/ml®	ZLB Behring	Aucun
Endobuline®	Baxter	Glucose
Gammagard®	Baxter	Glucose
Octagam®	Octapharma	Maltose

Annexe 2: Indications des Immunoglobulines humaines normales intraveineuses

. Traitement de substitution :

- déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale,
- infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH,
- déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier :

*la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition,

*allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection.

. Traitement immunomodulateur :

- purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes,
- rétinochoroïdite de Birdshot (Tégéline® uniquement),
- syndrome de Guillain et Barré de l'adulte.

. Maladie de Kawasaki
. Neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction (Tégéline® uniquement)

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE– OMNISCAN & FIBROSE SYSTEMIQUE NEPHROGENIQUE

Le 2 Février 2007,

En accord avec les Autorités de Santé européennes et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), GE Healthcare souhaite vous informer d'importantes modifications du Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) d'Omniscan™ (gadodiamide), solution injectable.
En raison du risque potentiel de Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN), par mesure de précaution, les modifications suivantes ont été introduites en urgence dans le RCP d'Omniscan® :

Section 4.3 (Contre-indications)
Le gadodiamide est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG<30 mL/min/1,73 m2), et chez ceux ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique (voir section 4.4 pour les Mises en garde et précautions particulières)
Section 4.4 (Mises en garde et précautions particulières)
Insuffisance rénale sévère et patients transplantés hépatiques :
Des cas de Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) ont été rapportés en association avec l'utilisation de gadodiamide et d'autres chélates de gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG<30 mL/min/1,73 m2) et chez des patients ayant eu ou qui vont avoir une transplantation hépatique. Par conséquent, Omniscan® ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir section 4.3, Contre-indications)
Nouveau-nés et nourrissons :
En raison de l'immaturité de leur fonction rénale, Omniscan® ne doit être utilisé qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de moins d'un an.
Section 4.8 (Effets indésirables)
Des cas de Fibrose Systémique Néphrogénique ont été rapportés avec Omniscan® (voir section 4.4).

Omniscan® (gadodiamide) est un produit de contraste d'imagerie en résonance magnétique (IRM), administré par voie intraveineuse pour : les pathologies cérébrales et médullaires, les pathologies du rachis et les autres pathologies du corps entier dont celles nécessitant une exploration par angiographie.

La FSN, également connue sous le terme Dermopathie Fibrosante Néphrogénique, a été identifiée pour la première fois en 1997, et uniquement décrite chez des patients ayant une insuffisance rénale. Bien que la plupart des cas aient été observés chez des patients en insuffisance rénale sévère voire terminale, quelques cas ont été décrits chez des patients en insuffisance rénale modérée.

A ce jour, il n'y a pas d'éléments suggérant l'existence d'autres facteurs de risque que l'insuffisance rénale sévère et la transplantation hépatique dans la survenue des FSN sous Omniscan®. La FSN conduit à une fibrose cutanée et de certains organes internes. La peau devient épaisse, rugueuse et indurée, ce qui conduit parfois à des contractures invalidantes.
La FSN peut entraîner une atteinte systémique et être fatale, avec dans 5 % des cas une évolution rapidement progressive.

A ce jour, GE Healthcare a reçu 95 notifications de FSN au décours de l'injection d'Omniscan®, en général avec des doses élevées. Ces cas ont été rapportés sur plusieurs années. Les Autorités de Santé ont reçu également des cas de FSN après l'administration d'autres chélates de gadolinium, mais la grande majorité des cas rapportés est associée à une exposition au gadodiamide.

Nous vous rappelons que tout effet grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans le dictionnaire VIDAL).

Pour toute question ou information relative à l'utilisation d'Omniscan®, veuillez contacter le Département Médical au : 01.34.49.54 40.
Des informations additionnelles sont disponibles sur le site web de l'Afssaps (http://afssaps.sante.fr/)

Nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

Veuillez croire, cher Confrère, en nos sentiments dévoués.

Dr Hugo Flaten
Vice President, Pharmacovigilance Globale,
GE Healthcare

P/O Dr Hervé Lemaignen
Directeur Médical France
GE Healthcare



BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE
TOXICOLOGIE
NANCY

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principaux avantages et inconvénients des méthodes courantes d'évaluation du débit de filtration glomérulaire.....18

Tableau II : Classification internationale de la maladie rénale chronique et recommandations de prise en charge clinique.....19

Tableau III : Classification des différents produits de contraste iodés disponibles en France.....44

Tableau IV : Médicaments susceptibles d'induire une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.....51

Tableau V : Adaptation des doses des antalgiques de palier III dans l'insuffisance rénale.....53

Tableau VI : Posologie de la gabapentine chez l'adulte d'après la fonction rénale.....54

Tableau VII : Liste non exhaustive des médicaments à haut risque chez l'insuffisant rénal.....54

Tableau VIII : Services inclus dans l'étude.....56

Tableau IX : Liste des médicaments inclus dans l'étude.....59

Tableau X : Tableau résumant les données de l'étude.....63

Tableau XI : Nombre de patients par étages classés en fonction de leur stade d'insuffisance rénale.....66

Tableau XII : Nombre de patients par étages classés en fonction de leur clairance de la créatinine.....67

Tableau XIII : Nature des interactions médicamenteuses* potentielles observées chez 56 patients, réparties par couple de médicaments entraînant une insuffisance rénale aiguë.....68

Tableau XIV : Nombre de recommandations réalisées par étages.....69

Tableau XV : Recommandations proposées (54) et réalisées (39).....69

Tableau XVI : Recommandations des pharmaciens.....72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Emplacement des organes du système urinaire.....8

Figure 2 : Anatomie interne du rein.....9

Figure 3 : Corpuscule rénal : glomérule + capsule de Bowman.....9

Figure 4 : Néphron, unité fonctionnelle et structurale du rein.....10

Figure 5 : Sites de la réabsorption et de la sécrétion dans un néphron.....11

Figure 6 : Créatininémie du débit de filtration glomérulaire.....14

Figure 7 : Schéma de la pharmacocinétique des médicaments.....24

Figure 8 : Profil pharmacocinétique d'un médicament.....25

Figure 9 : Méthode de la dose.....29

Figure 10 : Méthode de l'intervalle.....30

Figure 11 : Exemple d'adaptation posologique par la méthode de la dose.....31

Figure 12 : Exemple d'adaptation posologique par la méthode de l'intervalle.....32

Figure 13 : Exemple d'adaptation posologique par la méthode mixte.....33

Figure 14 : Sites d'action des diurétiques.....47

Figure 15 : Total des recommandations.....70

BIBLIOGRAPHIE

(1) Cantu TG, Ellerbeck EF, Yun SW, Castine SD, Kornhauser DM. Drug prescribing for patients with changing renal function. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49 (12): 2944-48.

(2) Wong NA, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J* 1998; 74 : 420-22.

(3) Drayer DE. Active drug metabolites and renal failure. *AM J Med* 1977; 62 (4):486-9.

(4) Rind DM, Safran C, Phillip RS et al. Effect of computer-based alerts on the treatement and outcomes of hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1994;154:1511-17.

(5) Clèdes J, Hanrotel-Saliou C, Perrichot R, Strullu B, Tranquerel T. Evolution des reins au cours du vieillissement. *Encycl Méd Chir*, Néphrologie-Urologie 2002 ; 18-067-M-10, 13p.

(6) Tomlinson BE, Walton JN , Rebeiz JJ. The effectes of ageing and of cachexia upon skeletal muscle. A histopathological study. *J Neurol Sci.*1969;9:321-46.

(7) Crim MC, Calloway DH, Margen S.Creatine metabolism in men : urinary creatine et creatinine excretions with creatine feeding. *J Nutr.*1975;105:428-38.

(8) Hannedouche T, Chantrel F, Fischer E. « Démarche diagnostique devant une insuffisance rénale chronique débutante », *Rev Prat* 2001 ; 51, p.372-74.

(9) HAS. Haute autorité de santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Paris : HAS, 2002. www.has-sante.fr (site consulté le 8 février 2007).

(10) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*2005; 67:2089-100.

(11) Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clairance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16 : 31-41

(12) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130 (6) : 461-70.

(13) Jelliffe RW. Creatinine clearance : Bedside estimate. *Ann Intern Med.* 1973; 79: 604-5.

(14) Levey As, Greene T, Jusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.*2000; 11 155A.

(15) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.

(16) Cristol JP. L'insuffisance rénale chronique : une nécessaire collaboration clinico-biologique. *Ann Biol Clin*, 2006 ; 64, n°6, p.608-611.

(17) Schmitt F. Pathologie rénale. Biochimie structurale, métabolique et clinique. *Le moniteur internat*, Tome 4, 1995 ; 483-503.

(18) Frimat L, Loos-Ayav C, Briançon S, Kessler M. Epidémiologie des maladies rénales chroniques. *Encycl Med Chir.* Néphrologie. 2005 ; 18-025-A-10.

(19) Launay-Vacher V. Bases pharmacocinétiques de la prescription médicale chez le patient insuffisant rénal. *Encycl Med Chir.* Néphrologie. 2003; 5-0600.

(20) Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics, concepts and applications. Third Edition. Media, PA, USA :Lippincott, Williams & Wilkins, 1995.

(21) Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *Presse Med* 2001 ; 30 : 597-604.

(22) Karie S, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez l'insuffisant rénal. GPR Antibactériens. 2ème Edition, 2005, Paris.

(23) Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. GPR Antiviraux. 2éme Edition 2003, Paris.

(24) Afssaps. Prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé (juin 2005). www.afssaps.sante.fr (site consulté 14 janvier 2007).

(25) Akposso K, Hertig A, Couprie R, et al. Acute renal failure in patients over 80 years old : 25'years experience. *Intens Care Med* 2000; 26:400-6.

(26) Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G, Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:804-17.

(27) Adhiyayaman V, Asghar M, Oke A. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 2001; 94: 512-514.

(28) Rastegar A, Kashgarian M. The clinical spectrum of tubulointerstital nephritis. *Kidney Int* 1998; 54: 313-327.

(29) Segasothy M, Samad SA, Bennett WM. Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 1994;24: 17-24.

(30) Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. Cyclooxygenae 2 specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized controlled trail of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8: 85-95.

(31) Baumelou A, Launay-Vacher V, Verny M. Médicaments et insuffisance rénale chronique du sujet âgé, *Rev Prat* 2005 ; 55 : 2268-78.

(32) Ritter JL, Nabulsi S. Fenofibrae induced elevation in serum creatinine. Pharmacotherapy 2001 ; 21:1145-9.

(33) HAS.Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chez l'adulte. Paris :HAS, septembre 2004.

(34) Solomon R, Werner C, Mann D, D'Eli J, Silva P.Effects of saline, mannitol and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 : 1416-1420.

(35) Asif A, Garces G, Preston RA, Roth D. Current trials of interventions to prevent radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Ther* 2005; 12 :127-32.

(36) Azellano F, Sacristan JA; Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:337-43.

(37) Frydmann AM, Bara L, Le Roux Y, Woler M, Chaulac F and Samama MM. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparine, a low molecular weight heparin, in humans given single subcutaneous doses of 20 to 80 mg. *J Clin Pharmacol*, 1988; 28 : 609-18.

(38) Saudan P, Boehlen F. Anticoagulation chez l'insuffisant rénal. *Rev Méd Suisse*. 2006 ; 2, n°55, p.586-592.

(39) Bachman K, Shapiro R, Mackiewicz J. Influence of renal dysfunction on warfarin plasma protein binding. *J Clin Pharmacol* 1976; 16:468-72.

(40) Mangenot G, Hentz JG. Utilisation des antalgiques chez le patient insuffisant rénal et chez le dialysé. Mémoire du diplôme inter universitaire de soins palliatifs et accompagnement. Facultés de médecine de Strasbourg et Besançon, promotion 2002-2004.

(41) Bennett WM, Aronoff GR, Berns FS, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for adults. Fourth edition. American College of Physicians, 1999, 97 p.

(42) Charles F. Lacy, Lora L Armstrong, Morton P Goldman, Leonard L. Lance. *Drug Information Handbook*, 9th edition, 2001-2002, 1592 p.

(43) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. 2005. www.afssaps.sante.fr

(44) Fourier A et al. Sociodemographic characteristics and polypharmacy in elderly people: data from the Paquid study. *Post Market Surv.* 1993; 7: 291-8.

(45) Barre E, Bisseux L, Chiadmi F, Champault G, Hatney R. Interactions médicamenteuses dans une population âgée : Etude prospective de leur fréquence et de leur gravité auprès de 6 malades. *Presse med*, 2005, vol.34, n°12, pp 837-841.

(46) http://bioch.ap-hop-paris.fr/analyses/Bioforma/CREATININE.htm (site de l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, site consulté le 12 septembre 2005).

(47) Seronie-Vivien S, Galteau MM, Carlier MC, et al. Dosage de la créatininémie en 2003 : état des lieux analytique et essai de standardisation de l'étalonnage. *Ann Biol Clin* 2004, 62 :165-175.

(48) Houillier P, Froissart M. Elévation de la créatininémie. *Rev Prat*, 2005, 55, p. 91-96.

(49) Service des recommandations et références professionnelles, HAS (Haute Autorité de Santé) septembre 2002, p.83.

(50) Van Biesen W, Vanholder R, Veys N, et al. The importance of standardization of créatinine of the implementation of guidelines and recommendation for CKD : implication for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 : 77-83.



FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE – NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 6 juin 2007

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté par Anne-Victoire LARROUTIS

Sujet :

Rôle du pharmacien dans l'adaptation posologique des médicaments chez l'insuffisant rénal : à propos d'une expérience québécoise à l'Hôpital Laval.

Jury :

Président : M. Gilles AULAGNER, Professeur

Juges : M.Claude VIGNERON, Professeur
M. Gérard MANGENOT, Néphrologue
M. Philippe LEMAIRE, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 23/4/07

Le Président du Jury et
Directeur de Thèse

M. Gilles AULAGNER,
Professeur

Vu et approuvé,

Nancy, le 04 Mai 2007

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré – Nancy 1

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 15 mai 2007

Le président de l'Université Henri Poincaré-Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : n°2763

N° Identification : 2763 35

TITRE :

RÔLE DU PHARMACIEN DANS L'ADAPTATION POSOLOGIQUE DES MÉDICAMENTS CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL : A PROPOS D'UNE EXPÉRIENCE QUÉBÉCOISE A L'HÔPITAL LAVAL (CANADA).

Thèse soutenue le 6 juin 2007

Par Anne-Victoire LARROUTIS

RÉSUMÉ :

De nombreux médicaments sont éliminés par le rein et leur élimination peut être retardée en cas d'insuffisance rénale. L'accumulation des médicaments et de leurs métabolites ne survient que lorsque la fonction rénale est profondément altérée, c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 30-40 ml/min voire 50 ml/min. En conservant les modes de prescription utilisés chez des sujets avec une fonction rénale normale, on risque une accumulation dangereuse et des concentrations tissulaires anormalement élevées. L'étude que nous avons réalisé au Québec montre que l'adaptation posologique des médicaments en fonction de la clairance de la créatinine du patient contribue : d'une part à l'optimisation thérapeutique et d'autre part à la prévention de la iatrogénèse médicamenteuse. De plus, cette étude confirme que la maladie rénale est une maladie fréquente qui est dépistée parfois trop tardivement souvent lors d'une hospitalisation. Le pharmacien d'officine doit être un maillon pour collaborer avec les cliniciens et les biologistes pour une prise en charge globale à condition que celui-ci ait accès à certaines informations notamment à travers un outil en devenir qu'est le Dossier Médical Personnel (DMP).

MOTS CLES : Clairance créatinine, Adaptation posologique, Insuffisance rénale, Pharmacocinétique, Néphrologie, Médicament

Directeur de Thèse	Intitulé du Laboratoire	Nature
M. Gilles AULAGNER	Pharmacie Clinique	Expérimentale ☑ Bibliographique ☑ Thème 3

Thèmes 1 - Sciences fondamentales, 2 - Hygiène/Environnement, 3 – Médicament, 4 – Alimentation – Nutrition, 5 – Biologie, 6 – Pratique professionnelle