

Médicaments et insuffisance rénale

Le vieillissement s'accompagne d'un déclin physiologique de la fonction rénale, pouvant entraîner une accumulation des médicaments, responsable d'une toxicité liée à un surdosage. Un site internet sur le bon usage clinique des médicaments propose des adaptations posologiques et des calculatrices d'estimation de la fonction rénale. À l'officine, cet outil permet de sécuriser la délivrance chez le patient âgé.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - adaptation posologique ; insuffisance rénale ; médicament ; patient âgé

Medication and kidney failure. Ageing is accompanied by a physiological decline in kidney function, which can lead to an accumulation of medications, responsible for a level of toxicity corresponding to an overdose. A website presenting the correct clinical use of medicines gives dosage adjustments and calculators for estimating kidney function. In the pharmacy, this tool helps to make the dispensing of medicines to elderly people safer.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - dosage adjustment; elderly patient; kidney failure; medicine

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), associée ou non à une atteinte rénale, persistant depuis plus de trois mois (tableau 1) [1].

Chez le patient âgé, la prévalence de l'IRC est élevée. En France, l'étude des Trois Cités, réalisée chez près de 9 000 personnes de plus de 65 ans, a montré que 13,7 % des participants avaient un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m², soit une IRC stade 3 ou plus [2].

En effet, avec le vieillissement survient un déclin physiologique de la fonction rénale. Il est admis qu'à partir de 30-40 ans, nous perdons 1 mL/min/1,73 m² de DFG par année, ce qui aboutit à une diminution de l'ordre de 30 à 40 % de la fonction rénale à 70 ans [3]. Or, cette diminution de DFG peut entraîner des modifications de la pharmacocinétique des médicaments et nécessiter d'adapter les posologies afin de garantir un bon profil d'efficacité et de tolérance [4,5]. Ainsi, même si la diminution de la fonction rénale n'est pas synonyme de maladie rénale, une prise en charge appropriée doit être proposée pour le maniement des médicaments.

Évaluation de la fonction rénale chez la personne âgée

◆ Les formules **aMDRD** et **CKD-EPI** (*Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration*) permettent une évaluation rapide et fiable du DFG, avec des variables comprenant l'âge, le sexe et la créatininémie. Le résultat du DFG est exprimé en mL/min/1,73 m², soit pour une surface corporelle normalisée de 1,73 m². Pour l'adaptation posologique des médicaments, ce résultat doit être converti à la surface corporelle réelle du patient concerné,

c'est-à-dire exprimé en mL/min [6]. Ces formules ont été validées chez la personne âgée. Si CKD-EPI, la plus récente, est également la plus performante pour évaluer le DFG dans la population générale, en cas de DFG inférieur à 60 mL/min, les deux présentent des performances similaires et peuvent être utilisées indifféremment. Ces formules mathématiques complexes peuvent être facilement utilisées à l'officine via des calculateurs (encadré 1) [7].

◆ **La formule de Cockcroft-Gault ne doit plus être utilisée**, du fait de la technologie obsolète utilisée pour son développement, son absence de réévaluation avec les dosages de créatininémie actuellement utilisés et ses moindres performances par rapport aux formules aMDRD, puis CKD-EPI. Chez le sujet de plus de 65 ans, il a été démontré que cette formule entraînait

Blandine ALOY*
PharmD, SiteGPR

Pierre-Yves
DESPLANQUES
PharmD, SiteGPR

Sarah GURGEL
PharmD, SiteGPR,
Service ICAR

Gilbert DERAY
MD-PhD, SiteGPR

Vincent
LAUNAY-VACHER
PharmD, SiteGPR

Service ICAR,
Service de néphrologie,
Centre hospitalier
universitaire Pitié-Salpêtrière,
AP-HP, 47-83 boulevard
de l'Hôpital, 75013 Paris,
France

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
blandine.aloy@sitegpr.com
(B. Aloy).

Tableau 1. Définition et stratification de la maladie rénale chronique [1].

Stade	Description	Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1,73 m ²)
À risque élevé	Existence de facteurs de risque de maladie rénale (diabète, hypertension artérielle, antécédents familiaux, sujet âgé...)	≥ 90
1	Signes d'atteinte rénale (protéinurie, taille des reins...) et DFG normal	≥ 90
2	Atteinte rénale et réduction "légère" du DFG	60 à 89
3	Réduction "modérée" du DFG	30 à 59
4	Réduction sévère du DFG	15 à 29
5	Insuffisance rénale terminale (dialyse ou transplantation nécessaires)	< 15

DFG : débit de filtration glomérulaire.

Encadré 1. SiteGPR et maniement des médicaments chez le patient insuffisant rénal chronique

SiteGPR¹ est un site internet sur le bon usage clinique du médicament, réalisé par des médecins et pharmaciens, et parrainé par 15 sociétés savantes. L'accès est gratuit pour tous les professionnels de santé exerçant en France.

Plusieurs outils sont disponibles pour le maniement des médicaments chez le patient âgé :

- calculatrices d'estimation de la fonction rénale ;
- adaptations posologiques (par médicament ou analyse d'ordonnance) ;
- toxicité rénale ;
- informations spécifiques au thème de l'insuffisance rénale à l'officine.

¹www.sitegpr.com/fr/

une sous-estimation de la fonction rénale, avec un risque de sous-dosage des médicaments, de contre-indication abusive et de perte de chance pour le patient dans certaines situations. De plus, contrairement aux formules aMDRD et CKD-EPI, elle n'est pas adaptée au sujet obèse.

◆ **Si les formules aMDRD et CKD-EPI permettent une évaluation facile du DFG**, elles ne sont pas utilisables chez le patient dont l'indice de masse corporelle est inférieur à 18,5 kg/m² et dans certaines situations où il est nécessaire de connaître de façon précise le DFG. D'autres méthodes, plus complexes et de coût plus élevé, peuvent être employées (mesure de la clairance d'un radio-isotope, recueil des urines sur 24 heures).

Diminution de la fonction rénale et maniement des médicaments

La diminution de la fonction rénale a un certain nombre de conséquences sur le maniement des médicaments.

Modifications pharmacocinétiques au cours de l'IRC

◆ **Chez le patient insuffisant rénal, les médicaments peuvent s'accumuler**, entraînant un risque de toxicité. S'il est facilement compréhensible que l'IRC engendre une diminution de l'excrétion urinaire des médicaments et/ou de leurs métabolites, d'autres modifications pharmacocinétiques au niveau de l'absorption, la distribution et la métabolisation sont observées au cours de l'IRC, du fait de variations physiopathologiques [5].

◆ **Ainsi, l'absorption des médicaments peut être modifiée**, en particulier lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Les modifications du pH gastrique, dues à l'hyper-sécrétion d'urée dans la salive ensuite déglutie, peuvent

transformer leur absorption en changeant leur état d'ionisation. Au niveau intestinal, des modifications de l'intégrité de la paroi intestinale chez les patients insuffisants rénaux ont été rapportées, en lien avec une inflammation asymptomatique. Cet état inflammatoire chronique entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale et donc de l'absorption des médicaments. Par ailleurs, une diminution de l'activité et de l'expression des enzymes intestinales et hépatiques responsables du métabolisme des médicaments induisant une diminution des effets de premier passage intestinal et hépatique a été observée dans cette population. L'ensemble de ces changements conduit à une augmentation de la fraction de médicament inchangé qui atteint la circulation systémique chez ces patients par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale. Outre ces modifications physiopathologiques, chez le patient insuffisant rénal polymédicamenté, des interactions médicamenteuses peuvent également transformer l'absorption des médicaments. C'est le cas notamment des chélateurs de phosphate qui, en plus de diminuer l'absorption du phosphate, peuvent influencer celle des médicaments co-administrés.

◆ **Les modifications les plus évidentes de la phase de distribution** sont celles portant sur la diminution de la fixation aux protéines plasmatiques. En effet, chez le patient atteint d'IRC, le taux d'albumine, la principale protéine impliquée dans la fixation protéique, est souvent inférieur à celui des sujets sains. De plus, certaines substances qui s'accumulent en cas d'IRC entrent en compétition avec les médicaments au niveau des sites de fixation. La fraction libre de médicament dans le compartiment sanguin se trouve ainsi augmentée et une quantité plus importante de produit est donc disponible pour atteindre le site d'action et/ou pour diffuser dans des compartiments plus profonds de l'organisme.

◆ **Il a été longtemps considéré que la pharmacocinétique des médicaments éliminés majoritairement par métabolisme hépatique n'était pas modifiée** chez le patient insuffisant rénal. Toutefois, des modifications majeures du métabolisme peuvent se produire du fait du ralentissement de certaines réactions enzymatiques hépatiques comme les réductions, les acétylations et les oxydations, notamment *via* les enzymes du cytochrome P450.

◆ **Ainsi, de nombreux médicaments voient leur pharmacocinétique altérée du fait de l'IRC**, y compris parmi ceux dont l'élimination rénale est minoritaire. En cas de défaut d'adaptation des posologies au niveau de la fonction rénale, les conséquences peuvent être diverses selon les médicaments concernés : chute et troubles de la mémoire avec les benzodiazépines, troubles digestifs, neurologiques et néphrotoxicité avec l'amoxicilline et d'autres anti-infectieux, toxicité hémato-logique avec l'allopurinol, etc.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8508539>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8508539>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)