

Insuffisance rénale et médicaments

faut-il ajuster la posologie ?

par Anne Lord
et Catherine Ménéard

Quand vient le temps de prescrire un médicament, êtes-vous celui pour qui « plus, c'est mieux que moins » ?

Avez-vous pensé à faire des ajustements posologiques récemment ? Sinon, nausées, vomissements, vertige, convulsions, etc., pourraient bien venir compliquer la vie de vos patients et la vôtre...

IL EST MAINTENANT ÉTABLI que les personnes souffrant d'insuffisance rénale ont une sensibilité accrue aux effets indésirables des médicaments. Ces effets indésirables, tant sur le plan rénal qu'extrarénal, sont souvent le résultat d'une posologie inappropriée des médicaments éliminés principalement par les reins ou d'une altération de la réponse pharmacodynamique liée à l'insuffisance rénale¹. L'approche thérapeutique des patients atteints d'insuffisance rénale consistera donc à :

- diminuer ou arrêter la progression de l'insuffisance rénale ;
- diminuer la fréquence et la gravité des effets indésirables extrarénaux ;
- éviter ou réduire l'usage de médicaments néphrotoxiques.

Tout d'abord, précisons qu'on ne commence généralement à ajuster la posologie d'un médicament que lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. En effet, c'est généralement à ce stade que l'ajustement est né-

cessaire pour éviter l'accumulation des médicaments et la toxicité médicamenteuse qui s'ensuit. Lorsqu'il y a insuffisance rénale, le temps de demi-vie des médicaments se trouve augmenté, ce qui signifie que les médicaments restent plus longtemps dans l'organisme et que l'administration de doses trop fortes ou de doses répétées pourrait entraîner une accumulation^{2,3}.

Il existe plusieurs sources d'information pour nous aider à déterminer s'il est nécessaire d'ajuster la posologie des médicaments et la méthode d'ajustement. Par exemple, les monographies sont des sources d'information fréquemment utilisées, car elles sont faciles à consulter (le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, par exemple) et contiennent généralement les renseignements nécessaires pour nous permettre d'ajuster la posologie d'un médicament selon la fonction rénale d'un patient. Certains livres spécialisés (les *Tables de Bennett*³, par exemple) sont aussi une mine d'informations à ce sujet. Toutefois, en l'absence de recommandations précises sur l'ajustement de la posologie d'un médicament, certains critères nous permettent de définir si celui-ci doit ou non être ajusté.

M^{mes} Anne Lord et Catherine Ménéard, pharmaciennes, exercent au département de pharmacie de la Cité de la Santé de Laval.

47

On ne commence généralement à ajuster la posologie d'un médicament que lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min. En effet, c'est généralement à ce stade que l'ajustement est nécessaire pour éviter l'accumulation des médicaments et la toxicité médicamenteuse qui s'ensuit.

Lorsqu'il y a insuffisance rénale, le temps de demi-vie des médicaments se trouve augmenté, ce qui signifie que les médicaments restent plus longtemps dans l'organisme et que l'administration de doses trop fortes ou de doses répétées pourrait entraîner une accumulation.

T A B L E A U I

Feu vert: médicament ne nécessitant pas d'ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale¹⁻³

Médicament ou classe de médicaments	Commentaires
Bloqueurs des canaux calciques	Aucun médicament de cette classe ne nécessite un ajustement posologique.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ● Fosinopril (Monopril™)	Débuter à petites doses, puis ajuster selon la réponse clinique. Métabolisme hépatique compensatoire. Voir <i>Feu jaune</i> pour les autres IECA.
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II	Aucun médicament de cette classe ne nécessite un ajustement posologique.
Bêta-bloquants ● Carvédilol (Coreg™) ● Labétalol (Trandate®) ● Métoprolol (Lopresor®) ● Pindolol (Visken®) ● Propranolol (Indéral®)	Voir <i>Feu jaune</i> pour les autres bêta-bloquants.
Narcotiques ● Butorphanol (Stadol™) ● Fentanyl (Duragesic®)	Narcotiques les plus sécuritaires en présence d'insuffisance rénale (IR), pas d'accumulation
Inhibiteurs de la pompe à protons ● Oméprazole (Losec®) ● Pantoprazole (Pantoloc™) ● Lansoprazole (Prevacid®)	Aucun médicament de cette classe ne nécessite un ajustement.

48

Ajuster ou ne pas ajuster ? Telle est la question !

Lorsque vient le temps de déterminer s'il faut ajuster la posologie d'un médicament ou non, il faut tenir compte de trois des caractéristiques pharmacocinétiques d'un médicament^{1,2,4,5}. L'analyse de celles-ci nous permet de comprendre comment l'insuffisance rénale peut affecter le métabolisme du médicament dans l'organisme.

L'absorption

Un médicament qui n'est pas absorbé de façon appréciable dans l'organisme ne se retrouvera donc pas en quantité suffisante dans la circulation sanguine pour que la baisse de filtration rénale vienne affecter ses concentrations plasmatiques.

Le métabolisme

La voie d'élimination principale d'un médicament consti-

tué une information importante pour l'ajustement posologique. En effet, la concentration d'un médicament qui est métabolisé presque uniquement par le foie, ou sans métabolites actifs éliminés par les reins, sera peu affectée par l'insuffisance rénale, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas d'accumulation du médicament. Toutefois, il a été démontré que certaines réactions enzymatiques hépatiques sont ralenties lorsqu'il y a insuffisance rénale, alors que d'autres sont accélérées, ce qui peut rendre difficile l'interprétation du métabolisme des médicaments chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, en règle générale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie d'un médicament métabolisé par le foie ou sans métabolites actifs éliminés par les reins.

L'élimination et l'excrétion

La posologie d'un médicament doit être ajustée selon la fonction rénale lorsque plus de 40 à 50 % du médicament, ou de ses **métabolites actifs**, est éliminé par le rein.

Feu jaune : médicaments à utiliser avec précaution en présence d'insuffisance rénale^{1-3,6-12}

Médicament ou classe de médicaments	Répercussions de l'administration de doses trop élevées	Commentaires
Antiviraux ● Acyclovir (Zovirax [®]) ● Valacyclovir (Valtrex [®]) ● Ganciclovir (Cytovene [®])	Neurotoxicité (tremblements, confusion, convulsions, encéphalopathie)	
Antibiotiques ● Pénicilline et céphalosporines ● Érythromycine (Eryc ^{MC}) ● Tétracycline	Neurotoxicité (psychose, léthargie, convulsions, encéphalopathie) Ototoxicité possible en phase terminale d'IR Risque d'acidose, ↑ azote uréique (BUN)	Préférer l'azithromycine (Zithromax ^{MC}), qui ne nécessite pas d'ajustement posologique. Contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine (ClCr) est < 10 mL/min.
Médicaments pour la goutte ● Allopurinol (Zyloprim [®]) ● Colchicine (traitement à court terme)	Hypersensibilité, néphrite interstitielle Risque de myélotoxicité lorsqu'elle est utilisée à long terme	Utiliser seulement à court terme lors de crises.
Antidiabétiques ● Glyburide (DiaBeta [®]) ● Gliclazide (Diamicon [®]) ● Metformine (Glucophage [®])	Risque d'hypoglycémie augmenté Facteur de risque pour l'acidose lactique (rare, mais mortalité de 30 à 50 %)	Ajuster selon la réponse clinique. En présence d'hypoglycémies fréquentes, préférer le gliclazide. Contre-indiqué lorsque la ClCr est < 30 mL/min
Antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine ● Ranitidine (Zantac [®]) ● Famotidine (Pepcid [®])	Effets sur le système nerveux central (SNC) : confusion, agitation, sédation	
Narcotiques ● Codéine ● Morphine ● Hydromorphone	L'accumulation des métabolites respectifs augmente les effets secondaires. ● SNC : hallucinations, myoclonies, agitation, confusion ● Tractus gastro-intestinal : nausées, vomissements	Débuter à petites doses, alterner entre 2 narcotiques (ex. : toutes les semaines) afin de favoriser l'élimination des métabolites.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ● Acébutolol (Monitan [®]) ● Aténolol (Tenormin [®]) ● Bisoprolol (Monacor ^{MD}) ● Nadolol (Corgard [®]) ● Sotalol (Sotacor [®])	Risque de diminution marquée de la pression artérielle, hyperkaliémie Risque de diminution marquée de la pression artérielle, bradycardie, trouble de conduction, hyperkaliémie	Sauf le fosinopril (Monopril TM), qui n'a pas besoin d'ajustement posologique.
Fibrates ● Bezafibrate (Bezalip [®]) ● Clofibrate (Claripex [®])	↓ de la fonction rénale (réversible) Accumulation : ↑ du risque de myélotoxicité	Débuter à petites doses, surveiller les taux de créatinine et de créatine kinase.
Digoxine (Lanoxin [®])	↓ du volume de distribution en IR terminale, donc ↑ du risque de toxicité	Donner de plus petites doses, faire une digoxinémie.

T A B L E A U III

Feu rouge : médicaments à éviter en présence d'insuffisance rénale^{2,3,13}

Médicament ou classe de médicaments	Répercussions de l'administration de doses trop élevées	Commentaires
Biphosphate de sodium (Fleet [®]), oral ou lavement	Déséquilibre électrolytique grave	Remplacer par du polyéthylèneglycol (ex : PegLyte [™] , Colyte [™]) ou un lavement à l'huile minérale (ex : Fleet [®] huileux).
Mépidine (Demerol [®])	L'accumulation du métabolite peut provoquer une neurotoxicité (psychose, <i>delirium</i> , convulsions).	Toxicité non réversible par la prise de naloxone (Narcan [™]) Ne pas donner plus d'une dose en IR terminale.
Colchicine (traitement à long terme)	Risque de myélotoxicité lorsqu'il est pris à long terme	Utiliser seulement à court terme lors de crises.
Nitrofurantoïne (Macrochantin [®])	Non efficace lorsque la ClCr est < 60 mL/min	

Ajuster, mais comment ?

50

En matière d'ajustement posologique, trois options s'offrent à nous^{1,2,4,5} :

- **diminuer la dose,**
- **prolonger l'intervalle** entre l'administration des doses
- **ou diminuer la dose et prolonger l'intervalle.**

On voudra principalement **diminuer la dose** dans les situations suivantes :

- Lorsque l'indice thérapeutique du médicament est étroit, c'est-à-dire lorsqu'il y a peu de différence entre la dose thérapeutique et les doses toxiques. Dans un cas comme celui-ci, l'administration d'une dose normale pourrait entraîner des concentrations potentiellement toxiques (exemple : digoxine).
- Lorsque la demi-vie du médicament est courte et qu'elle ne se trouve pas augmentée par l'insuffisance rénale, c'est-à-dire lorsque le médicament est éliminé rapidement de l'organisme. Le fait d'augmenter l'intervalle dans un tel cas entraînerait des concentrations sous-thérapeutiques (pénicillines).
- Lorsqu'une concentration plasmatique minimale ou constante est désirée. Il faut donc garder l'intervalle posologique afin de maintenir cette concentration.

On voudra **prolonger l'intervalle** dans les cas suivants :

- Lorsque la marge thérapeutique est large.
- Lorsque l'activité du médicament est liée à l'obtention d'un pic de concentration. Le fait de diminuer la dose ne

permettrait pas d'atteindre cette concentration. De même, lorsqu'un creux dans les concentrations est nécessaire afin d'éviter la toxicité et que la demi-vie du médicament est augmentée (exemple : gentamicine), la prolongation de l'intervalle permettra à l'organisme d'éliminer le médicament et ses métabolites actifs.

- Enfin, dans plusieurs cas, il y aura **une prolongation de l'intervalle posologique et une diminution des doses** (exemple : céphalosporines, métronidazole).

L'application de ces règles est souvent difficile en pratique, et il convient plus souvent d'utiliser une méthode mixte de diminution de dose et de prolongation d'intervalle, et ce, autant pour assurer des concentrations thérapeutiques que pour des raisons pratiques. En effet, dans le cas où un médicament devrait être administré à dose normale, mais toutes les 15 heures, il serait difficile pour le patient de suivre cette posologie. La logique voudra donc qu'on diminue la dose, mais qu'on donne le médicament toutes les 12 heures.

Les patients atteints d'insuffisance rénale sont donc généralement plus susceptibles de souffrir des effets indésirables des médicaments, et ce, en raison de leur accumulation. Les effets de l'administration de doses élevées de certains médicaments à cette clientèle sont connus.

Vous trouverez aux *tableaux I, II et III* des guides de référence rapide sur l'ajustement posologique de quelques médicaments fréquemment utilisés. ☞

Date de réception : 15 novembre 2001.

Date d'acceptation : 18 décembre 2001.

S U M M A R Y

Renal insufficiency and medication: should adjustments be made? Most drugs are eliminated by the kidneys. In renal insufficiency, this elimination path is disturbed, which can lead to accumulation of the drug and/or of its active metabolites. Patients with impaired renal function are thus more likely to develop adverse drug effects because of accumulation. The effects of high doses in this population are well known and can sometimes be toxic.

The object of this article is to understand which drugs need dosage adjustments and how it can be done in order to avoid drug toxicity while achieving the desired pharmacological effect.

Key words: dosage adjustment, drugs, renal failure.

Mots clés : ajustement posologique, médicament, insuffisance rénale.

Bibliographie

1. Matzke GR, Frye RF. Drug administration in patients with renal insufficiency: minimizing renal and extrarenal toxicity. *Drug Safety* 1997; 16 (3) : 205-31.
2. Swan SK, Bennett WM. Drug dosing guidelines in patients with renal failure. *West J Med* 1992; 156 : 633-8.
3. Bennett W, Arnoff G, Golper T, et al. *Drug Prescribing in Renal Failure, Dosing Guidelines for Adults*. Philadelphia : American College of Physicians, 1999.
4. Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *Presse Med* 2001; 30 : 597-604.
5. Bakris GL, Talbert R. Drug dosing in patients with renal insufficiency: a simplified approach. *Postgrad Med* 1993; 94 (3) : 153-64.
6. Livornese LL, Slavin D, Benz RL, et al. Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14 (2) : 371-90.
7. Lalau J-D, Race J-M. Lactic acidosis in metformin therapy. *Drugs* 1999; 58 (1 Suppl) : 55-60.
8. Bloomer HA, Barton JL, Maddock RK. Penicilline-induced encephalopathy in uremic patients. *JAMA* 1967; 200 (2) : 131-3.
9. Ernst ME, Franey RJ. Acyclovir- and ganciclovir-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother* 1998; 32 : 11-3.
10. Pauli-Magnus C, Hofman U, Mikus G, et al. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides following intravenous administration of morphine in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 : 903-9.
11. Lipscombe J, Lewis GF, Cattran D, Bargman JM. Deterioration in renal function associated with fibrate therapy. *Clin Nephrol* 2001; 55 (1) : 39-44.
12. Angst MS, Buhner M, Lotsch J. Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action. *Anesthesiology* 2000; 92 (5) : 1473-6.
13. Hassan H, Bastani B, Gellens M. Successful treatment of normeperidine neurotoxicity by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 : 146-9.



Congrès de formation médicale continue FMOQ

Septembre 2002

12, 13 **La santé mentale**
Hôtel Radisson Québec, Québec

Octobre 2002

17, 18 **La gériatrie**
Hôtel Wyndham, Montréal

Novembre 2002

4-8 **L'omnipratique d'aujourd'hui à demain**
Hôtel Sheraton Laval, Laval

23-30 **La FMOQ sous d'autres cieux**
Riviera Maya, Mexique

Décembre 2002

5, 6 **La dermatologie**
Hôtel Wyndham, Montréal

Février 2003

13, 14 **La neurologie**
Centre des congrès, Québec

Mars 2003

13, 14 **La thérapeutique**
Montréal

Mai 2003

17, 18 **La FMOQ sous d'autres cieux**
Barcelone, Espagne